

Оценка безопасности и эффективности миозэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: пилотное рандомизированное контролируемое исследование

© Найденев Р.А.¹, Кретов Е.И.¹, Байструков В.И.¹, Крестьянинов О.В.¹, Ибрагимов Р.У.¹, Прохорихин А.А.¹, Нарышкин И.А.¹, Зубарев Д.Д.¹, Обединская Н.Р.¹, Бирюков А.В.², Покушалов Е.А.¹, Романов А.Б.¹

¹ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России, 630055, Новосибирск, Российская Федерация

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Поступила в редакцию 5 августа 2016 г. Принята к печати 2 сентября 2016 г.

Для корреспонденции: Найденев Роман Александрович, r_naydenov@meshalkin.ru

Цель

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

Методы

В исследование включены 76 пациентов, которым было возможно выполнить транскатетерную септальную абляцию и миозэктомию по Morrow. Пациенты разделены на две равные группы: в одной группе проводили миозэктомию по Morrow (n = 38), в другой — транскатетерную септальную абляцию (n = 38). Первичная конечная точка (комбинированная): оценка безопасности, включающая 30-дневные осложнения после оперативного вмешательства (смертность, кровотечения, тампонаду, инсульт, желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков), частоту имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора. Вторичные конечные точки: градиент давления (эффективность), повторные операции, клинико-функциональные показатели, объем и масса зоны спиртиндуцированного повреждения и иссеченного миокарда. Период контрольного наблюдения составил 12 мес.

Результаты

К концу периода контрольного наблюдения определено, что миозэктомию по Morrow является более безопасным методом лечения в сравнении с транскатетерной септальной абляцией: процент осложнений составил 13 и 47% соответственно (лог-ранк тест; p = 0,0021; регрессионный анализ Кокса: отношение рисков (ОР) 4,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,52–11,1; p = 0,005). Достоверной разницы в ранних (30 дней) послеоперационных осложнениях не выявлено (лог-ранк тест; p = 0,24; регрессионный анализ Кокса: ОР 2,52; 95% ДИ 0,48–12,9; p = 0,27). Наиболее частым осложнением были нарушения ритма сердца, требующие имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора (лог-ранк тест; p = 0,0029; регрессионный анализ Кокса: ОР 4,92; 95% ДИ 1,06–22,74; p = 0,042). В обеих группах отмечено достоверное снижение градиента давления; p < 0,01. Однако остаточный градиент в группе транскатетерной септальной абляции был достоверно выше, чем в группе миозэктомии; p < 0,01. В отдаленном периоде группы были сопоставимы по клиническим признакам. Установлена достоверная корреляционная зависимость объема иссеченного миокарда и степени снижения градиента давления в группе миозэктомии; p = 0,01. Достоверной зависимости объема зоны спиртиндуцированного повреждения и степени снижения градиента давления не выявлено; p = 0,7.

Заключение

Миозэктомию по Morrow является более безопасным методом лечения гипертрофической кардиомиопатии в сравнении с транскатетерной септальной абляцией. Транскатетерная септальная абляция и миозэктомию по Morrow сопоставимы в эффективности снижения градиента давления в выходном отделе левого желудочка. Выявлена зависимость объема иссеченного миокарда и степени снижения градиента давления в отдаленном периоде наблюдения у пациентов после миозэктомии по Morrow.

Ключевые слова

Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия • Миозэктомию • Транскатетерная септальная абляция • Градиент давления • Объем редуцированного миокарда

Как цитировать: Найденев Р.А., Кретов Е.И., Байструков В.И., Крестьянинов О.В., Ибрагимов Р.У., Прохорихин А.А., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Обединская Н.Р., Бирюков А.В., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Оценка безопасности и эффективности миозэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: пилотное рандомизированное контролируемое исследование. 2016;20(3):42-53. DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-42-53



Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся гипертрофией миокарда левого, реже правого, желудочка с преимущественным вовлечением межжелудочковой перегородки. Обструкция выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) у пациентов с ГКМП встречается у 25–30% пациентов. ГКМП — одна из основных причин внезапной сердечной смерти у лиц молодого и среднего возраста, так как зачастую первым и единственным симптомом заболевания являются тяжелые желудочковые тахикардии [1, 2]. Медикаментозное лечение обструктивной формы ГКМП опирается на прием в-блокаторов и блокаторов Са-каналов. Существует группа пациентов, резистентная к медикаментозной терапии [3]. Данной группе пациентов показано хирургическое либо эндоваскулярное вмешательство, направленное на уменьшение толщины гипертрофированного миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) [4]. Большинство исследований показали эффективность миоэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда в снижении градиента давления и улучшения клинико-функционального состояния пациентов [5]. Несмотря на то что миоэктомия считается «золотым стандартом» лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, данные последних нерандомизированных исследований показывают, что спиртовая редукция миокарда сопоставима по критериям безопасности и эффективности классического метода лечения, а в определенных клинических ситуациях является более предпочтительным методом [6].

С другой стороны, некоторые исследования указывают на более высокий риск периоперационных и отдаленных осложнений, летальности, реопераций, необходимости имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора после спиртовой редукции миокарда, чем после миоэктомии [7].

Сравнение безопасности и эффективности спиртовой редукции миокарда и миоэктомии по Morrow остается неоднозначным в связи с отсутствием рандомизированных исследований, а определяющим фактором в выборе тактики лечения чаще становится опыт проведения того или иного вмешательства [4].

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности миоэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии.

Методы

Пациенты проходили хирургическое лечение методами миоэктомии по Morrow или спиртовой редукции

миокарда с 2011 по 2014 г. Инструментальные и лабораторные исследования выполнялись с использованием сертифицированного медицинского оборудования. Пациенты повторно обследованы через 12 мес. после лечения.

Потерю массы миокарда после миоэктомии определяли путем взвешивания иссеченного миокарда на высокоточных весах, предназначенных для химических лабораторий. Потеря массы миокарда у пациентов после спиртовой абляции оценивалась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). После транскатетерной септальной абляции выполняли МРТ сердца с контрастным усилением. Исследование проводилось с использованием гадолиний-контраста. Далее ручным способом по короткой оси сердца выделяли границу дефекта перфузии миокарда с целью определения зоны спиртиндуцированного повреждения миокарда. Определяли объем поврежденного миокарда с последующим вычислением условной потери массы миокарда после септальной абляции. Прежде всего, суммирована площадь миокарда с дефектом перфузии МЖП во всех срезах. При умножении общей суммы на толщину среза (постоянная величина) получен расчетный объем спиртиндуцированного повреждения миокарда. Один кубический сантиметр соответствует одному миллилитру объема, поэтому величину полученного объема миокарда умножали на коэффициент массы и получали предполагаемую массу редуцированного миокарда [8].

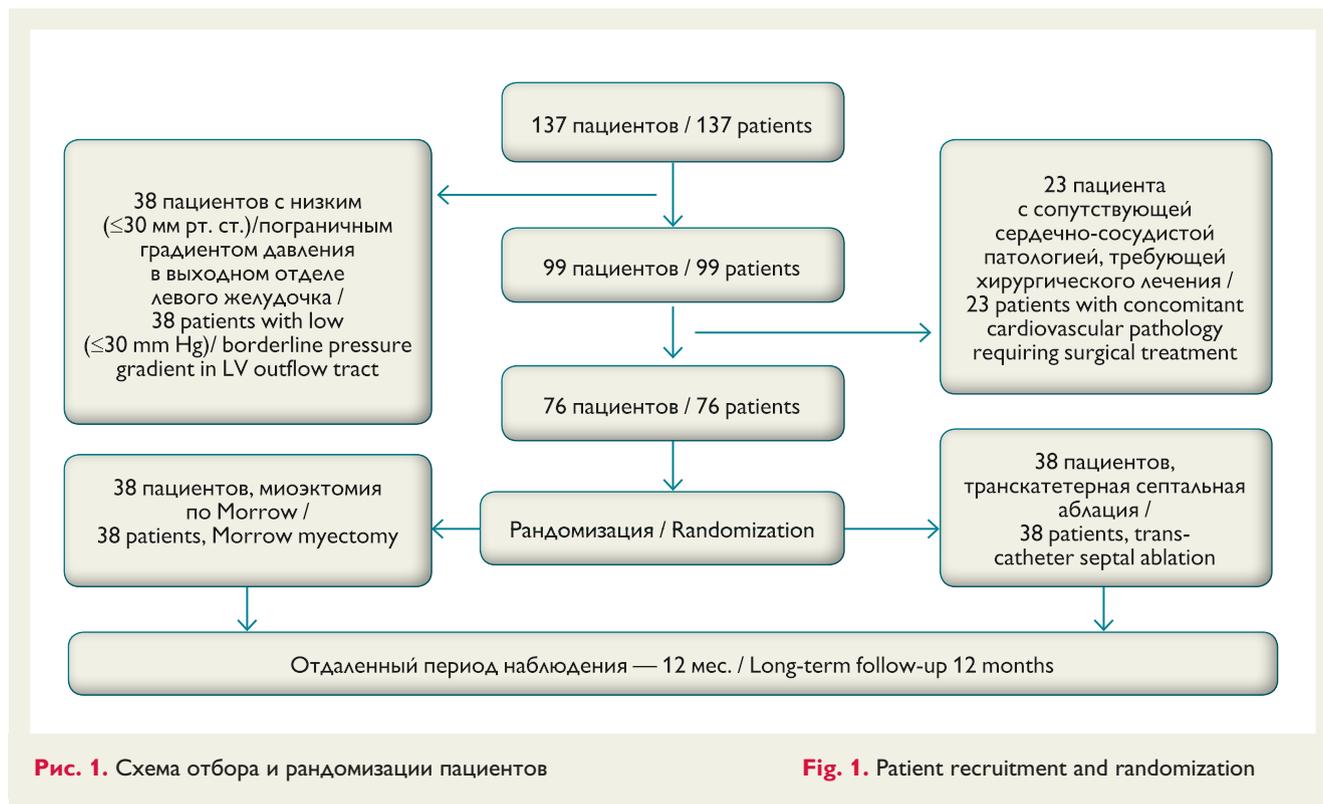
Пациенты рандомизированы на этапе предоперационной подготовки на две группы по 38 человек с учетом соответствия критериям включения в исследование.

Критерии включения:

- Пациенты с ГКМП, относящиеся к III или IV функциональному классу (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), резистентные к медикаментозной терапии, и градиентом давления между левым желудочком и аортой более 30 мм рт. ст. в состоянии покоя, или 50 мм рт. ст. и более в условиях нагрузки;
- Пациенты, относящиеся к I–II ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН), резистентные к медикаментозной терапии, и с градиентом давления между левым желудочком и аортой более 50 мм рт. ст.;
- Пациенты, к которым могут быть применены оба сравниваемые вида хирургического лечения (наличие первой септальной ветви, анатомически подходящей для спиртовой редукции миокарда) независимо от толщины перегородки;
- Согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

Отказ пациента от участия в исследовании;



Сочетанная кардиохирургическая патология, требующая оперативного лечения (аортокоронарное шунтирование, имплантация клапана);

Показания к имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора;

Риск внезапной сердечной смерти не выше 4%, согласно ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy 2014.

Дизайн исследования

Проспективное пилотное открытое рандомизированное исследование (рис. 1)

Первичные конечные точки: 30-дневные осложнения после оперативного вмешательства (смертность, кровотечения, тампонада, инсульт, желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков), частота имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора. Осложнения в отдаленном послеоперационном периоде 12 мес. (смертность, инсульт, желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков, рецидив обструкции выходного отдела левого желудочка, потребовавший повторного хирургического лечения), частота имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора

Вторичные конечные точки: снижение градиента давления (эффективность), повторные операции, клинично-функциональные показатели, объем и масса зоны спиртиндуцированного повреждения и иссеченного миокарда.

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

Техника оперативного лечения

Спиртовая редукция миокарда

Спиртовая редукция миокарда выполнялась по классической методике. Через интродьюсер 6F для временной стимуляции заведен и установлен электрод в правом желудочке. Диагностический катетер 6F типа Pig tail установлен в левом желудочке, проводниковый катетер 6F типа JL 3.5 — в устье левой коронарной артерии. Прямое измерение градиента давления в ВОЛЖ выполнялось на протяжении всей процедуры. После коронарографии и определения целевой септальной артерии баллон-катетер по коронарному проводнику заведен и раздут в целевой септальной артерии. При

отсутствии ретроградного поступления контрастного вещества в переднюю нисходящую артерию, а также его прохождения в полость левого желудочка медленно вводили 1–3 мл этанола. Через 5 мин баллон-катетер и проводник удаляли, записывали контрольную коронарографию, фиксировали данные прямого мониторинга давления в ЛЖ и аорте. При отсутствии адекватного снижения градиента давления исследовали дублирующую септальную артерию [9].

Во всех случаях вводили этанол в первую септальную ветвь передней нисходящей артерии. Среднее количество введенного спирта составило $2,4 \pm 1,16$ мл.

Миоэктомия по Morrow

Миоэктомию выполняли по стандартной методике Morrow. Первая линия — с отступом от фиброзного кольца аортального клапана на 4–5 мм и продолжалась по направлению к верхушке на всем протяжении выступающей части гипертрофированной МЖП (определение глубины резекции); вторая линия начиналась от эндокардиальной поверхности гипертрофированной МЖП перпендикулярно к первой линии в зоне наибольшего утолщения (определение толщины резекции). У части пациентов миокард МЖП иссекался в форме трапеции, в отличие от классической тоннелеобразной методики, предложенной Morrow. Боковыми границами трапециевидной зоны резекции являлись анатомические ориентиры: справа — середина правой коронарной створки (расположение проводящих путей), слева — свободная стенка левого желудочка. Граница резекции имела расширение вправо от 1,5 до 3,0 см по МЖП — 2 см вниз от основания правой коронарной створки (зона проводящих путей). Все процедуры выполняли в условиях искусственного кровообращения при нормо- и гипотермии ($33\text{--}34^\circ\text{C}$). В качестве кардиоopleгии использовали кристаллоидный раствор Custodiol® (Dr Kohler Pharma, Alsbach-Hahnlein, Germany) в объеме 2 000 мл [10–12].

Первичное и контрольное обследование

До вмешательства пациентам проведены инструментальные исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца с контрастной нагрузкой. Пациенты были опрошены, у каждого определены симптомы, сопровождающие заболевание (одышка, стенокардия, перебои в работе сердца, головокружения, обмороки). Перед выпиской выполняли контрольную ЭхоКГ, наличие аритмологических осложнений определено по результатам ЭКГ. Через 12 мес. после лечения пациенты приглашены для контрольного обследования, которое включало МРТ сердца с контрастной нагрузкой, ЭхоКГ трансторакально, опрос с целью определения жалоб и функ-

ционального класса хронической сердечной недостаточности.

Статистический анализ

Данная работа является первым рандомизированным исследованием пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Первичная конечная точка комбинированная, рассчитана на основании двух наиболее крупных исследований: Sedehi D. и соавт. [8], Sorajja P. и соавт. [6]. Разница для достижения первичной конечной точки составила 28% (группа миоэктомии — 8%, группа спиртовой редукции миокарда — 36%).

Объем выборки (38 пациентов для каждой группы) рассчитан с помощью двустороннего лог-ранк теста (Freedman метод) с вероятностью риска наступления первичной конечной точки, равной 5,3, мощностью — 0,8 и альфа — 0,05, допустимая потеря пациентов — 5%.

Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Количественные переменные сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, критерий χ^2 для качественных переменных использован для сравнения характеристик пациентов. Различия в безопасности анализировали с помощью лог-ранк теста. Оценка свободы от осложнений выполнялась с использованием лог-ранк теста, что графически отображалось в графике Каплана – Майера. Внутригрупповая статистика оценивалась с использованием *t*-теста для связанных выборок. Непараметрическая статистика оценивалась с использованием теста Уилкоксона. Регрессионный анализ Кокса использовали для оценки вероятности риска осложнений. Корреляционная зависимость рассчитана с использованием коэффициента Пирсона. Все представленные значения *p* основаны на двустороннем тесте, и $p < 0,05$ считалось достоверным. Все статистические расчеты проводили с помощью программы Stata (версия 13.0, Чикаго, США).

Результаты

Участники исследования

В исследовании участвовали 76 пациентов, рандомизированных на две равные группы. В группе спиртовой редукции средний возраст — $57 \pm 12,6$ года, мужчин — 15. В группе миоэктомии средний возраст — $50,1 \pm 13,7$ года, мужчин — 12. Функциональные классы пациентов в группах распределились следующим образом: в группе миоэктомии II — в 7 случаях (18,43%), III — в 24 (63,15%), IV — в 7 (18,43%); в группе спиртовой редукции I — в 4 (10,52%), II — в 8 (21,05%), III — в 22 (57,89%), IV — в 4 (10,52%). Основные характеристики пациентов показаны в табл. 1.

Таблица 1 Клинико-функциональные показатели пациентов до лечения

Параметр	Транскатетерная септальная абляция	Миоэктомия	p
Возраст, лет	57±12,6	50,1±13,7	0,09
Пол, мужской/женский, n	15/23	12/26	0,18
Функциональный класс, n (%)			
I	0 (0)	4 (10,53)	0,06
II	7 (18,42)	8 (21,05)	>0,99
III	24 (63,16)	22 (57,89)	0,17
IV	7 (18,42)	4 (10,53)	0,1
Жалобы, n (%)			
стенокардия	30 (78,95)	28 (73,68)	0,17
одышка	36 (94,74)	36 (94,74)	>0,99
перебои	18 (47,37)	12 (31,58)	0,067
головокружения	14 (36,84)	18 (47,37)	0,082
синкопальные состояния	6 (15,79)	9 (23,68)	0,1
Эхокардиография			
градиент давления, тогг	90,04±18,83	80,9±13,2	0,2
фракция выброса левого желудочка, %	73,0±3,97	75,14±4,16	0,7
межжелудочковая перегородка, мм	2,23±0,33	2,58±0,21	0,5
задняя стенка левого желудочка, мм	1,64±0,32	2,2±0,48	0,18
гипертрофия концентрическая/ассиметричная	17/21	17/21	>0,99
конечный диастолический объем, мл	80,20±24,75	76,3±22,4	0,17
конечный систолический объем, мл	20,55±5,08	16,08±6,84	0,06
SAM-синдром, n (%)	6 (15,79)	8 (21,05)	0,6
HCM Risk-SCD, %	3,74	3,67	0,74

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

В группах учитывались сопутствующая патология (сахарный диабет, артериальная гипертензия), а также очаги фиброза и сопутствующая гипертрофия папиллярных мышц по данным контрастной МРТ как предикторы риска нежелательных последствий в непосредственном и отдаленном периоде. Пациентов с сахарным диабетом в группе миоэктомии — 4, в группе спиртовой редукции — 3; $p = 0,84$. Артериальная гипертензия в группе миоэктомии была у 9 пациентов, в группе спиртовой редукции — у 14; $p = 0,07$. Очаги фиброза у 3 больных в группе миоэктомии и 8 в группе спиртовой редукции; $p = 0,04$. Гипертрофия папиллярных мышц в 3 случаях в группе миоэктомии и 8 в группе спиртовой редукции; $p = 0,04$

Первичная конечная точка (безопасность)

Через 12 мес. после оперативного лечения 5 (13%) пациентов в группе миоэктомии по Morrow и 18 (47%) в группе спиртовой редукции достигли первичной конечной точки ($p = 0,0021$; лог-ранк тест; ОР 4,11; 95% ДИ 1,52–11,1; $p = 0,005$, регрессионный анализ Кокса). На рис. 2 представлен график Каплана

– Майера у пациентов двух групп в течение периода наблюдения.

При статистической оценке безопасности наиболее частой причиной достижения первичной конечной точки являлась имплантация электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора (лог-ранк тест; $p = 0,0029$; регрессионный анализ Кокса: ОР 4,92; 95% ДИ 1,06–22,74; $p = 0,042$; рис. 3).

Общее количество осложнений в числовом и процентном отношении представлено в табл. 2.

Летальные исходы за весь период наблюдения в группе транскатетерной септальной абляции у 2 пациентов, при опросе родственников в обоих случаях была внезапная сердечная смерть, результаты вскрытий неизвестны. В первом случае летальный исход наступил через 1 мес. после вмешательства, во втором — через 6 мес. Вероятнее всего, причиной смерти в обоих случаях были желудочковые тахикардии.

Клинико-функциональные показатели

В обеих группах степень снижения градиента давления была достоверной. Снижение градиента дав-

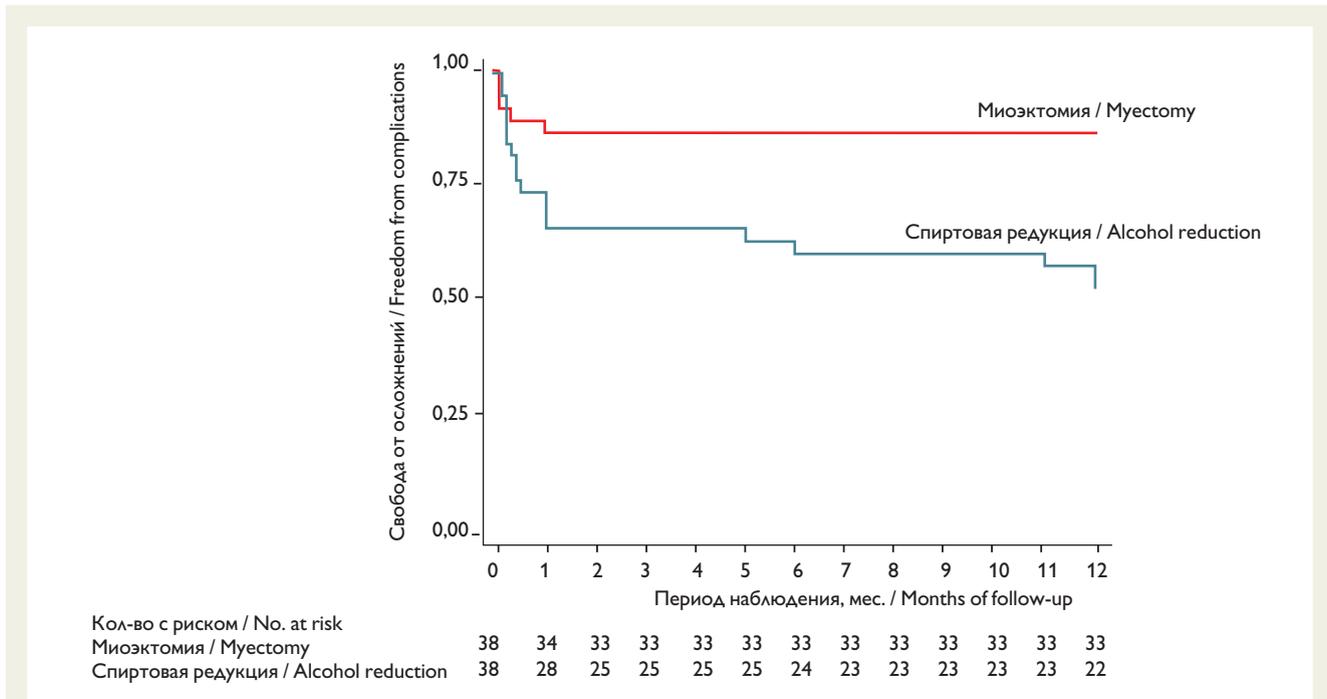


Рис. 2. Регрессионный анализ Кокса, достижение первичной конечной точки в течение периода наблюдения

Fig. 2. Cox: HR, achieving primary endpoint during follow-up

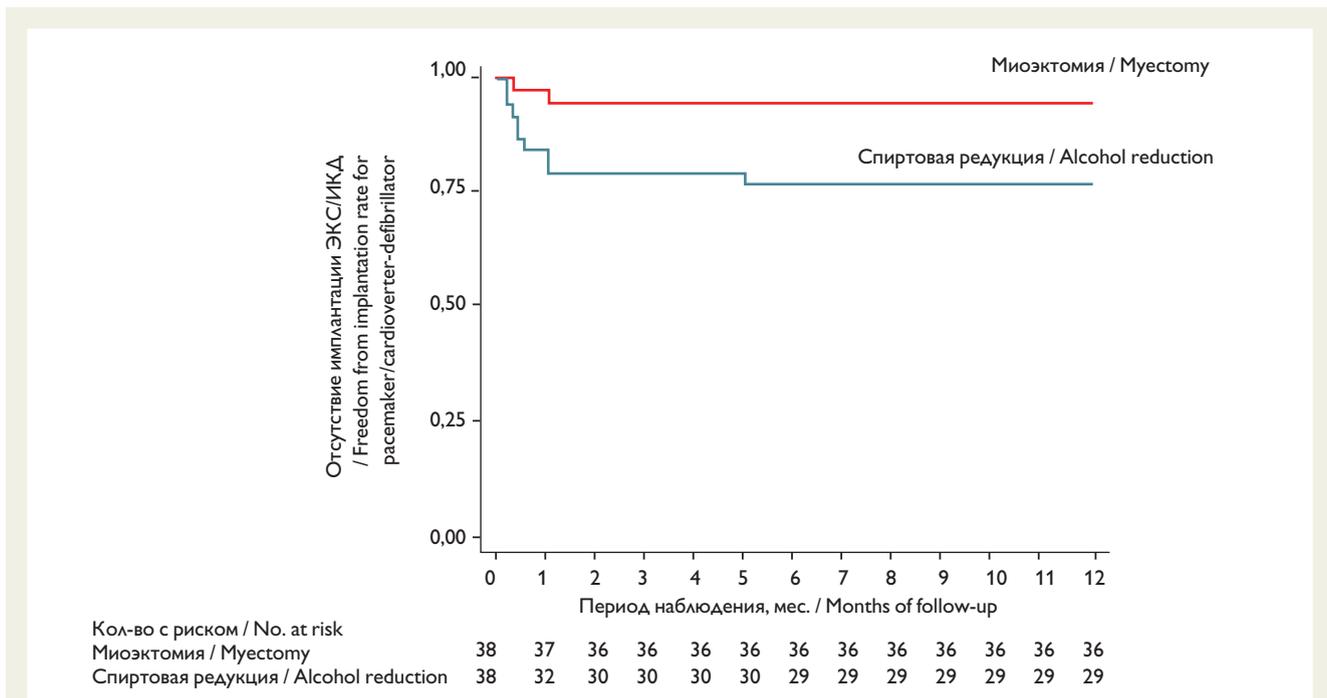


Рис. 3. Оценка частоты имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) / кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в группах в течение периода наблюдения

Fig. 3. Evaluation of implantation rate for pacemaker/cardioverter-defibrillator during follow-up

Таблица 2 Структура осложнений в группах в течение периода наблюдения (12 мес.)

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

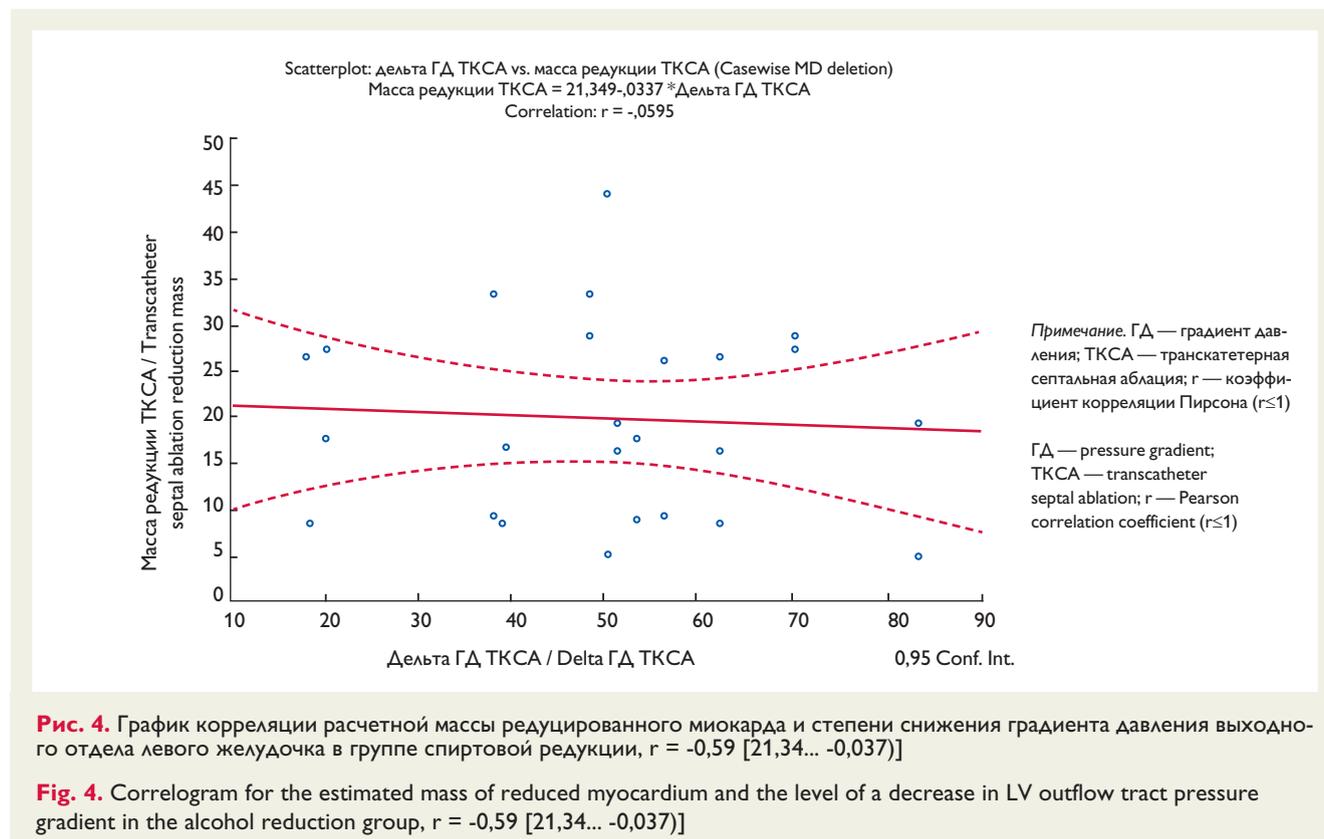
ления в группе миоэктомии составило $72,19 \pm 16,25$ мм рт. ст., $89,23\%$ от изначального; в группе септальной абляции — $48,98 \pm 18,19$ мм рт. ст., $54,4\%$. Разница между исходным градиентом давления (ГД) до операции и в отдаленном послеоперационном периоде была достоверно выше в группе миоэктомии; $p < 0,001$.

По данным ЭхоКГ, градиент давления через 12 мес. в группе септальной миоэктомии составил $10,24 \pm 2,37$ мм рт. ст., что достоверно ниже ГД до вмешательства $-80,9 \pm 13,2$ мм рт. ст.; $p < 0,001$; в группе спиртовой редукции также отмечено достоверное снижение ГД ВОЛЖ с $90,04$ до $40,49$ мм рт. ст.; $p < 0,001$. По данным

Таблица 3 Основные показатели в группах до вмешательства и в отдаленном послеоперационном периоде

Параметр	До			После транскатетерной септальной абляции	p**	После миоэктомии	p***	p ≤ 0,05 между группами
	транскатетерная септальная абляция	миоэктомия	p*					
Функциональный класс, n (%)								
I	4 (10,53)	0 (0)	0,06	12 (31,58)	0,01	11 (28,95)	0,003	>0,99
II	8 (21,05)	7 (18,42)	>0,99	6 (15,79)	0,17	13 (34,21)	0,02	0,02
III	22 (57,89)	24 (63,16)	0,17	20 (52,63)	0,17	12 (31,58)	0,002	0,01
IV	4 (10,53)	7 (18,42)	0,1	0 (0)	0,06	0 (0)	0,01	>0,99
Жалобы, n (%)								
стенокардия	30 (78,95)	28 (73,68)	0,17	15 (41,67)	<0,001	18 (47,37)	0,005	0,1
одышка	36 (94,74)	36 (94,74)	>0,99	9 (25)	<0,001	24 (63,16)	0,002	<0,001
перебои	18 (47,37)	12 (31,58)	0,067	9 (25)	0,007	9 (23,68)	0,1	>0,99
головокружения	14 (36,84)	18 (47,37)	0,082	6 (16,67)	0,1	3 (7,89)	<0,001	0,1
синкопальные состояния	6 (15,79)	9 (23,68)	0,1	3 (8,33)	0,1	0 (0)	0,007	0,1
Эхокардиография								
градиент давления, тогг	$90,04 \pm 18,83$	$80,9 \pm 13,2$	0,2	$40,49 \pm 20,86$	<0,001	$10,24 \pm 2,37$	<0,001	<0,001
фракция выброса левого желудочка, %	$73,0 \pm 3,97$	$75,14 \pm 4,16$	0,7	$67,0 \pm 7,99$	<0,001	$65,07 \pm 7,74$	<0,001	0,29
межжелудочковая перегородка, мм	$2,23 \pm 0,33$	$2,58 \pm 0,21$	0,5	$1,91 \pm 0,19$	<0,001	$1,94 \pm 0,26$	<0,001	0,52
задняя стенка левого желудочка, мм	$1,64 \pm 0,32$	$2,2 \pm 0,48$	0,18	$1,63 \pm 0,40$	0,85	$1,8 \pm 0,4$	0,0004	0,069
гипертрофия концентрическая/ассиметричная	17/21	17/21	>0,99					
конечный диастолический объем, мл	$80,20 \pm 24,75$	$76,3 \pm 22,4$	0,17	$82,9 \pm 20,75$	0,6	$83,92 \pm 2,56$	<0,001	0,83
конечный систолический объем, мл	$20,55 \pm 5,08$	$16,08 \pm 6,84$	0,06	$27,68 \pm 9,6$	0,0001	$29,63 \pm 12,91$	<0,001	0,4
SAM-синдром, n (%)	6 (15,79)	8 (21,05)	0,6	0	0,02	0	0,01	>0,99

Примечание. SAM-синдром — синдром переднесистолического движения створки митрального клапана; p* — достоверность разницы между группами в послеоперационном периоде; p** — достоверность разницы в группе спиртовой редукции до лечения и в отдаленном периоде; p*** — достоверность разницы в группе септальной миоэктомии до лечения и в отдаленном периоде. Используемые величины: среднее ± доверительный интервал



ЭхоКГ отмечается достоверное увеличение конечных диастолического и систолического объемов в обеих группах, что свидетельствует об увеличении полости левого желудочка. Уменьшение толщины задней стенки ЛЖ, скорее, связано с уменьшением компенсаторной гипертрофии миокарда. Сравнение клинико-функциональных показателей в группах представлено в табл. 3.

Сравнение массы редуцированного миокарда показало, что расчетная масса зоны спиртиндуцированного повреждения на 55,41% больше массы иссеченного миокарда в группе септальной миоэктомии. В числовых значениях масса иссеченного миокарда составила $6,02 \pm 2,69$ г в группе септальной миоэктомии против $20,57 \pm 16,46$ г в группе спиртовой редукции; $p < 0,001$. Таким образом, снижение градиента давления в ВОЛЖ ниже верхней границы нормы выявлено у 38 (100%) пациентов в группе миоэктомии и 35 (92%) пациентов в группе спиртовой редукции; $p = 0,4$. Таким образом, достоверной корреляции в группе спиртовой редукции не выявлено; $p = 0,7$ (рис. 4), в отличие от группы миоэктомии; $p = 0,01$ (рис. 5).

Группы были сопоставимы в отдаленном послеоперационном периоде по ФК ХСН и симптомам, кроме одышки. В группе абляции в двух случаях потребова-

лось повторное хирургическое лечение в объеме миоэктомии по причине рецидива обструкции ВОЛЖ. Скорее, это связано с более высоким остаточным градиентом давления после септальной абляции, чем в группе миоэктомии. Достоверной разницы фракции выброса, конечных диастолического и систолического объемов по данным ЭхоКГ не выявлено как между группами, так и внутри групп до и после лечения.

Предикторы осложнений операционного вмешательства

По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса, предиктором осложнений являлись толщина межжелудочковой перегородки более 3 см и очаги фиброза в гипертрофированном миокарде. В табл. 4 представлены данные однофакторного и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Обсуждение

Основные результаты

1) При миоэктомии по Morrow риск осложнений в 4,1 раза ниже, по сравнению со спиртовой редукцией

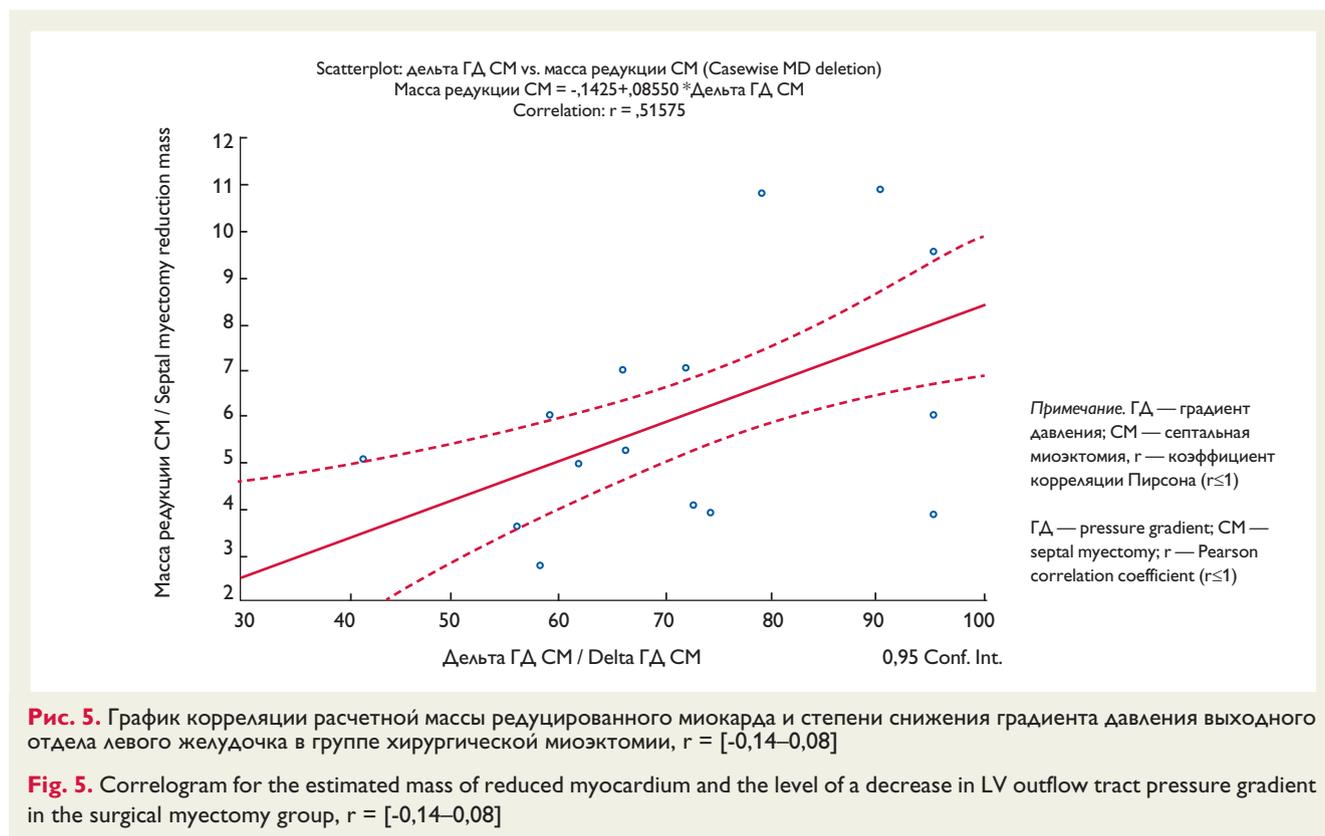


Рис. 5. График корреляции расчетной массы редуцированного миокарда и степени снижения градиента давления выходного отдела левого желудочка в группе хирургической миоэктомии, $r = [-0,14-0,08]$

Fig. 5. Correlogram for the estimated mass of reduced myocardium and the level of a decrease in LV outflow tract pressure gradient in the surgical myectomy group, $r = [-0,14-0,08]$

миокарда, у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии.

2) Миоэктомия по Morrow связана со значительно более низким процентом послеоперационных осложнений, смертности, частоты имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора, по

сравнению со спиртовой редуцией миокарда, что составляет 13 и 47% соответственно.

3) Риск имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора в 4,9 раза выше после спиртовой редуции миокарда по сравнению с миоэктомией по Morrow.

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

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

Примечание. SAM-синдром — синдром переднесистолического движения створки митрального клапана

4) Снижение градиента давления ВОЛЖ происходит в равной степени после миозектомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда и достигается у 100 и 92% соответственно.

5) Предикторами осложнений после миозектомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда являются толщина межжелудочковой перегородки более 3 см и очаги фиброза в гипертрофированном миокарде по данным контрастной МРТ. Кроме того, мы продемонстрировали, что уменьшение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA выявляется у 36,84% пациентов в группе спиртовой редукции и 76,32% — в группе хирургической миозектомии. Степень снижения градиента давления ВОЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде после спиртовой редукции не зависит от объема и, как следствие, массы редуцированного миокарда, по данным МРТ. Также выявлена достоверная корреляционная зависимость эффективности — степени снижения градиента давления ВОЛЖ миозектомии по Morrow от массы и, как следствие, объема иссеченного миокарда.

Согласно результатам данного исследования, транскатетерная септальная абляция и миозектомия по Morrow — эффективные методы снижения градиента давления в ВОЛЖ и уменьшения толщины МЖП в отдаленном послеоперационном периоде. При оценке функциональных показателей не выявлено достоверного снижения фракции выброса, конечных диастолического и систолического объемов. Уменьшение толщины задней стенки левого желудочка достоверно только в группе миозектомии, что, скорее всего, связано с зависимостью зоны редукции при транскатетерной септальной абляции от зоны кровоснабжения целевой септальной ветви. Достоверной разницы ФК ХСН между группами после лечения не выявлено, но определяется достоверное снижение ФК ХСН внутри групп до и после лечения. Снижение количества жалоб в группах после лечения было сопоставимым, кроме пациентов с одышкой, которых в группе транскатетерной септальной абляции значительно меньше.

Вследствие повышенного риска имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора у данной категории пациентов перед миозектомией или спиртовой редукцией миокарда необходима оценка риска имплантации постоянного водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора.

Для выявления предикторов риска осложнений — фиброзных очагов в гипертрофированном миокарде и более детального изучения патологической анатомии — рекомендуется контрастная МРТ в предоперационном периоде как один из основополагающих методов в определении тактики лечения. Также метод

контрастной МРТ является высокоинформативным при определении тактики лечения в случае рецидива обструкции выходного отдела левого желудочка.

Несмотря на сопоставимые показатели клинико-функционального состояния пациентов, миозектомия по Morrow является более безопасным методом, по сравнению со спиртовой редукцией миокарда, в отношении снижения смертности, периоперационных осложнений, частоты развития нарушений ритма сердца, требующих имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора. В свою очередь миозектомия по Morrow и спиртовая редукция миокарда обладают сопоставимой эффективностью и улучшают клинико-функциональные показатели у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Масса иссеченного миокарда напрямую влияет на степень снижения градиента давления. В свою очередь объем и, соответственно, масса спиртиндуцированного повреждения миокарда не влияет на отдаленные результаты транскатетерного лечения.

Ограничения исследования

Исследование является пилотным рандомизированным. Объем выборки рассчитан на основании нерандомизированных исследований. Ввиду небольшого количества пациентов невозможно экстраполировать результаты на всю популяцию пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, что требует дальнейшего изучения в крупных рандомизированных исследованиях.

Заключение

Хирургическая миозектомия по методу Morrow более безопасна в отношении осложнений, включающих летальность, тампонады, инсульты, риск рецидива обструкции ВОЛЖ и необходимости имплантации электрокардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора, в частности за счет более низкого количества аритмологических осложнений, требующих имплантации постоянного водителя ритма. Также при сравнении функциональных показателей левого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде миозектомия более эффективна в снижении градиента давления по сравнению с ТКСА. Тем не менее оба метода показали сравнимую эффективность в улучшении клинико-функциональных показателей у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Как и в ряде других исследований, предикторами осложнений миозектомии и спиртовой редукции миокарда являются толщина межжелудочковой перегородки более 3 см и фиброзные очаги в гипертрофированном миокарде.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Найденев Р.А. — набор, анализ и обработка материала оформление статьи; Кретов Е.И. — редактирование статьи, куратор исследования; Байструков В.И. — набор материала, обработка материала; Крестьянинов О.В. — набор материала; Ибрагимов Р.У. — набор материала; Прохорихин А.А. — набор и анализ материала; Нарышкин И.А. — набор материала; Зубарев Д.Д. — набор материала, обработка материала; Обединская Н.Р. — набор, анализ, обработка материала; Бирюков А.В. — набор материала; Покушалов Е.А. — редактирование статьи; Романов А.Б. — редактирование статьи, руководитель исследования.

Список литературы

- Осиев А.Г., Найденев Р.А., Кретов Е.И., Обединская Н.Р., Курбатов В.П., Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия // Альманах клинической медицины. 2015. Т. 38. С. 95–104.
- Осиев А.Г., Мироненко С.П., Кретов Е.И., Гранкин Д.С., Малетина И.В., Малахова О.Ю., Бирюков А.В., Зубарев Д.Д. Непосредственные результаты транскатетерной септальной абляции при лечении больных с гипертрофической кардиомиопатией // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 1. С. 38–40.
- Masry H.E., Breall J.A. Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2008. Vol. 4. No. 3. P. 193–197. DOI: 10.2174/157340308785160561
- Authors/Task Force members, Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A.A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H., McKenna W.J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper P.G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F.H., Tillmanns C., Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // *European Heart Journal.* 2014. Vol. 35. No. 39. P. 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
- Leonardi R.A., Kransdorf E.P., Simel D.L., Wang A. Meta-Analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010. Vol. 3. No. 2. P. 97–104. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.916676
- Sorajja P., Ommen S.R., Holmes D.R. Jr., Dearani J.A., Rihal C.S., Gersh B.J., Lennon R.J., Nishimura R.A. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* 2012. Vol. 126. No. 20. P. 2374–2380. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076257
- Jensen M.K., Prinz C., Horstkotte D., van Buuren F., Bitter T., Faber L., Bundgaard H. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile // *Heart.* 2013. Vol. 99. No. 14. P. 1012–1017. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303339
- Sedehi D., Finocchiaro G., Tibayan Y., Chi J., Pavlovic A., Kim Y.M., Tibayan F.A., Reitz B.A., Robbins R.C., Woo J., Ha R., Lee D.P., Ashley E.A. Long-term outcomes of septal reduction for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J. Cardiol.* 2015. Vol. 66. No. 1. P. 57–62. DOI: 10.1016/j.jicc.2014.08.010
- Осиев А.Г., Кретов Е.И., Найденев Р.А., Курбатов В.П., Мироненко С.П., Артамонова Е.А., Малахова О.Ю. Контрастная магнитно-резонансная томография как метод оценки результатов транскатетерной септальной абляции у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией // *Эндоваскулярная хирургия.* 2014. Т. 1. № 1. С. 63–67.
- Осиев А.Г., Кретов Е.И., Найденев Р.А., Курбатов В.П., Мироненко С.П., Артамонова Е.А., Малахова О.Ю. Новый подход к оценке результатов транскатетерной септальной абляции у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2013. Т. 17. № 3. С. 46–49.
- Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Пивкин А.Н., Демидов Д.П., Караськов А.М. Первый опыт расширенной миозэтомии при хирургическом лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: непосредственные и промежуточные результаты // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2015. Т. 19. № 2. С. 20–25.
- Караськов А.М., Осиев А.Г. Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного отдела левого желудочка. Новосибирск, 2012. 187 с.
- Dearani J.A., Ommen S.R., Gersh B.J., Schaff H.V., Danielson G.K. Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Mayo Clinic: Septal Myectomy: Long-term Results // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007. Vol. 4. No. 9. P. 503–512. DOI: 10.1038/npcardio0965

Assessment of safety and efficacy of Morrow septal myectomy and alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the results of a pilot randomized trial

Naydenov R.A.¹, Kretov E.I.¹, Baystrukov V.I.¹, Kreстьяninov O.V.¹, Ibragimov R.U.¹, Prokhorikhin A.A.¹, Naryshkin I.E.¹, Zubarev D.D.¹, Obединская N.R.¹, Biryukov A.V.², Pokushalov E.A.¹, Romanov A.B.¹

¹ Research Institute of Circulation Pathology, 630055 Novosibirsk, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Care of Russian Federation, 197022 Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author: Roman A. Naydenov, r_naydenov@meshalkin.ru

Aim. The aim of this randomized study was to evaluate the safety and efficacy of septal myectomy (SM) and alcohol septal ablation (ASA) in patients with an obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy.

Methods. The study included 76 patients eligible for ASA and Morrow myectomy. The patients were divided into two equal groups: one for ASA (n = 38), the other for SM. The primary endpoint (combined) was to assess the safety, which included 30-day complications after surgery (mortality, bleeding, tamponade, stroke, development of VT / VF) and the frequency of pacemaker/ICD implantation.

Secondary endpoints focused on the evaluation of pressure gradient (efficiency), repeated operations, clinical and functional indicators, volume and mass of the ablation zone and dissected infarction. Control observation period was 12 months.

Results. By the end of control observations, it was found out that SM is a safer technique as compared to ASA, the complication rate was 13 % and 47 % respectively (log-rank test $p = 0.0021$; Cox: HR 11.4 95% CI [1.52-11.1] $p = 0.005$). No significant differences in early (30 days) postoperative complications were found (log-rank test $p = 0.24$; Cox: HR 2.52, 95% CI [0.48-12.9] $p = 0.27$). Rhythm disturbances requiring pacemaker implantation / ICD (log-rank test $p = 0.0029$; Cox: HR 95% CI 4.92 [1.06-22.74] $p = 0.042$) were the most common complication. In both groups, there was a significant reduction of the LVOT gradient, $p < 0.01$. However, the residual gradient in the ASA group was significantly higher than that in the SM group, $p < 0.01$. Clinical data of both groups were comparable in the long term. A significant correlation was observed between the dissected infarction volume and the degree of reduction in the LVOT gradient of the SM group, $p = 0.01$. No significant dependency of the ablation zone volume on the degree of reduction in the LVOT gradient was observed, $p = 0.7$.

Conclusion. Septal myectomy is a safe treatment for hypertrophic cardiomyopathy as compared to ASA. Alcohol septal ablation and SM are comparable in the effectiveness of LVOT gradient reduction. There is a dependence of the excised myocardium volume and the degree of reduction in the LVOT gradient during long-term follow-up of patients who underwent Morrow SM.

Keywords: obstructive hypertrophic cardiomyopathy; septal myectomy; alcohol septal ablation; LVOT gradient; complications; reduced volume of infarction

Received 5 August 2016. Accepted 2 September 2016.

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Naydenov R.A.: literature selection and analysis, article preparation. Kretov E.I.: editing, study supervisor. Baystrukov V.I., Prokhorikhin A.A., Zubarev D.D., Obedinskaya N.R.: literature selection and analysis. Krestyaninov O.V., Ibragimov R.U., Naryshkin I.E., Biryukov A.V.: literature selection. Pokushalov E.A.: article editing. Romanov A.B.: article editing, study manager.

Copyright: © 2016 Naydenov et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

References

1. Osiev AG, Naydenov RA, Kretov EI, Obedinskaya NR, Kurbatov VP. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;38:95-104.
2. Osiyev AG, Mironenko SP, Kretov Yel, Grankin DS, Maletina IV, Malahova OY, Biriukov AV, Zubarev DD. The immediate results of transcatheter septal ablation at broadening the patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2010;1:38-40. (In Russ.)
3. Masry HE, Breall JA. Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;4(3):193-7. DOI: 10.2174/157340308785160561
4. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733-79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
5. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-Analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):97-104. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.916676
6. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, Lennon RJ, Nishimura R.A. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(20):2374-80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076257
7. Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D, van Buuren F, Bitter T, Faber L, Bundgaard H. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile. *Heart*. 2013;99(14):1012-7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303339
8. Sedehi D, Finocchiaro G, Tibayan Y, Chi J, Pavlovic A, Kim YM, Tibayan FA, Reitz BA, Robbins RC, Woo J, Ha R, Lee DP, Ashley EA. Long-term outcomes of septal reduction for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2015;66(1):57-62. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.08.010
9. Osiev AG, Kretov EI, Naydenov RA, Kurbatov VP, Mironenko SP, Artamonova EA, Malakhova OYu. *Endovaskulyarnaya khirurgiya*. 2014;1(1):63-7. (In Russ.)
10. Osiev AG, Kretov Yel, Kurbatov VP, Mironenko SP, Naydenov RA, Artamonova YeA, Malakhova OYu. A new approach to the assessment of outcomes of alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2013;17(3):46-9. (In Russ.)
11. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Пивкин А.Н., Демидов Д.П., Караськов А.М. Первый опыт расширенной миозектомии при хирургическом лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: непосредственные и промежуточные результаты. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015;19(2):20-5. (In Russ.)
12. Karaskov AM, Osiev AG. *Gipertroficheskaya kardiomiopatiya s obstruktsiyey vykhodnogo otdela levogo zheludochka*. Novosibirsk; 2012. 187 p. (In Russ.)
13. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Mayo Clinic: Septal Myectomy: Long-term Results. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(9):503-12. DOI: 10.1038/ncpcardio0965

How to cite: Naydenov RA, Kretov EI, Baystrukov VI, Krestyaninov OV, Ibragimov RU, Prokhorikhin AA, Naryshkin IE, Zubarev DD, Obedinskaya NR, Biryukov AV, Pokushalov EA, Romanov AB. Assessment of safety and efficacy of Morrow septal myectomy and alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the results of a pilot randomized trial. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;20(3):42-53. (In Russ.) DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-42-53