



**«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ
НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
С.Д. АСФЕНДИЯРОВА»**

Кафедра «Сердечно-сосудистая хирургия»

Аннотация

АННОТАЦИЯ

**на диссертационную работу Жакаева Максата Абдиманаловича
на тему «Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической
кардиомиопатии», представленную на соискание степени доктора (PhD)
по специальности 8D10103 – «Медицина»**

Научный консультант

Тұрысбекұлы А.,
к.м.н., ассоциированный профессор

Зарубежный научный консультант

Paolo Ferrazzi, MD, professor (Italy)

Алматы, 2026

Актуальность темы исследования

Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ОГКМП) относится к наиболее распространенным наследственным кардиомиопатиям и является важной причиной сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и снижения качества жизни у пациентов трудоспособного возраста. Заболевание характеризуется асимметричной гипертрофией миокарда левого желудочка, динамической обструкцией его выходного тракта и нарушением диастолической функции. У части пациентов выраженная симптоматика сохраняется, несмотря на медикаментозную терапию, что определяет необходимость септальной редукционной терапии.

Септальная миоэктомия остается основным хирургическим методом лечения симптоматической ОГКМП, однако результаты вмешательства зависят от точности определения зоны и объема резекции, особенностей митрального клапанного аппарата и опыта хирургической команды. У значительной части пациентов обструкция сочетается с SAM-синдромом и митральной регургитацией, что требует совершенствования органосохраняющих способов коррекции митрального клапана и улучшения интраоперационной визуализации.

Перспективным направлением является интеграция предоперационного МРТ-картирования межжелудочковой перегородки, морфогенетической оценки и усовершенствованных хирургических технологий. В Республике Казахстан данные о морфогенетических особенностях ОГКМП и результатах хирургического лечения ограничены. Это обосновывает необходимость комплексного исследования, направленного на индивидуализацию хирургической тактики, повышение точности септальной миоэктомии и улучшение результатов лечения пациентов с ОГКМП.

Цель диссертационного исследования

Совершенствование хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии у пациентов, рефрактерных к медикаментозной терапии, на основе комплексной оценки генетических и морфологических особенностей и внедрения новых технологий – МРТ-картирования межжелудочковой перегородки, септального ретрактора и трансаортальной пликация митрального клапана.

Задачи исследования

1. Изучить генетические, гистоморфологические и фенотипические характеристики пациентов с ОГКМП.
2. Разработать способ трансаортальной пликации митрального клапана для коррекции SAM-синдрома и оценить его эффективность.
3. Разработать комбинированный метод хирургического вмешательства при ОГКМП с использованием картирования межжелудочковой перегородки и септального ретрактора для трансаортальной септальной миоэктомии и оценить его эффективность.
4. Разработать клинический алгоритм применения комплексного метода для использования в рамках реальной клинической практики.

Материалы и методы исследования

Объект исследования – пациенты с обструктивной гипертрофической

кардиомиопатией, получавшие хирургическое лечение; предмет исследования – генетические, гистоморфологические, клинико-инструментальные характеристики, технологии хирургического лечения и их результаты. Работа включала систематический обзор и мета-анализ, описательные клинические исследования и ретроспективное когортное исследование.

Систематический обзор выполнен в соответствии с PRISMA по публикациям PubMed, Web of Science, Cochrane Library и ScienceDirect за январь 2014 – май 2025 года. Включено 24 исследования с 3 732 пациентами: 2 824 после хирургической миеэтомии и 908 после транспикальной миеэтомии на работающем сердце (TABSM). Протокол зарегистрирован в PROSPERO (CRD420251075522). Риск систематической ошибки оценивали ROBINS-I; мета-анализ проводили в RStudio с моделью случайных эффектов, оценкой Q Кокрана, I^2 , τ^2 , публикационного смещения и мета-регрессией.

По первой задаче выполнен сравнительно-описательный анализ четырех пациентов, оперированных по поводу ОГКМП в НИИ кардиологии и внутренних болезней в 2020–2021 гг. Резецированную ткань исследовали морфологически; молекулярно-генетическое тестирование включало панель из 17 генов, ассоциированных с ГКМП. В связи с малой выборкой использован описательный сравнительный анализ.

По второй задаче разработан и апробирован в формате клинического случая способ пликация сегмента A2 передней створки митрального клапана для коррекции SAM-синдрома. Оценивали динамику обструкции LVOT, митральной регургитации и функциональную состоятельность клапана.

По третьей задаче проведено ретроспективное когортное исследование на базе НИИКиВБ г. Алматы за 2015–2023 гг. Включены 76 пациентов с подтвержденной ОГКМП, пиковым градиентом LVOT ≥ 50 мм рт. ст. в покое и/или при физиологической провокации, толщиной межжелудочковой перегородки ≥ 15 мм по ЭхоКГ или МРТ и без ранее выполненных вмешательств на межжелудочковой перегородке. Анализировали медицинскую документацию, ЭхоКГ, предоперационное МРТ-картирование, особенности операции, осложнения, летальность и отдаленную выживаемость.

Статистический анализ выполняли в SPSS 26.0. Непрерывные данные представляли как среднее $\pm$ стандартное отклонение, категориальные – абсолютными и относительными частотами. Применяли t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни, χ^2 или точный критерий Фишера. Выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера, лог-ранговым тестом и регрессией Кокса с HR и 95% ДИ; пропорциональность рисков проверяли по остаткам Шёнфельда, качество модели – C-index Харрелла. Уровень значимости $p < 0,05$. Исследование одобрено Биоэтической комиссией КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, протокол №1071 от 31 марта 2021 г.; получено письменное информированное согласие.

Описание основных результатов исследования

По первой задаче у всех четырех пациентов выявлены гипертрофия и паренхиматозная дистрофия кардиомиоцитов, положительная PAS-реакция и кардиосклероз. У генетически положительных пациентов (MYH7;

MYH7+GLA+PRKAG2) отмечались более выраженная дезорганизация кардиомиоцитов и ядерный полиморфизм; при сочетанных мутациях выявлены грубоволокнистый кардиосклероз и феномен «дырчатых» ядер. У генетически отрицательного и контрольного пациентов структура миокарда была более упорядоченной.

По второй задаче разработанная точечная пликация сегмента A2 уменьшала систолическое переднее смещение створки и митральную регургитацию при сохранении подвижности и коаптации митрального клапана. В представленном клиническом случае максимальный градиент LVOT снизился с 98 до 15 мм рт. ст., степень митральной регургитации – с III до 0.

В ретроспективную когорту вошли 76 пациентов: 43,4% мужчин (n=33) и 56,6% женщин (n=43), средний возраст составил 54 ± 14 лет. Сахарный диабет выявлен у 19,7% (n=15), повышенный индекс массы тела - у 31,6% (n=24), ишемическая болезнь сердца - у 35,5% (n=27). До операции все пациенты имели выраженную симптоматику: 67,1% соответствовали III и 32,9% - IV функциональному классу NYHA. Одышка отмечалась у 98,7%, боль в груди - у 73,7%, головокружение - у 48,7%, синкопальные состояния - у 15,8%. Для когорты была характерна выраженная обструкция выходного тракта левого желудочка, у значительной доли пациентов пиковый градиент превышал 100 мм рт. ст.

После комплексного хирургического вмешательства пиковый градиент LVOT снизился с 40 ± 8 до 12 ± 4 мм рт. ст., толщина базального отдела межжелудочковой перегородки - с 25 ± 4 до 13 ± 2 мм, конечный диастолический объем левого желудочка увеличился с 92 ± 20 до 115 ± 18 мл. Фракция выброса левого желудочка изменилась с $66 \pm 9\%$ до $57 \pm 9\%$, что интерпретировано как нормализация исходно гипердинамической систолической функции после устранения обструкции. Объем левого предсердия уменьшился с 71 ± 23 до 61 ± 18 мл. Полученная динамика отражает устранение обструкции, улучшение диастолического наполнения и уменьшение хронической перегрузки давлением.

После операции митральная регургитация отсутствовала у 36% пациентов и соответствовала I степени у 56%, тогда как до вмешательства III степень регистрировалась у 38,2%, II степень - у 40,8%. Техника «край к краю» по Альфьери применена у 14 пациентов (18,4%), пликация передней створки митрального клапана по разработанной методике - у 11 (14,5%). Наиболее частым нарушением проводимости была полная блокада левой ножки пучка Гиса - 69,7%; атриовентрикулярная блокада развилась у 10,5%, послеоперационная фибрилляция предсердий - у 3,9%, инсульт - у 2,6%. Внутрибольничная летальность составила 1,3% (1/76). Расчетная средняя продолжительность выживания составила 57,3 месяца (95% ДИ 54,8-59,9), медиана не достигнута; итоговый кумулятивный риск неблагоприятных событий составил около 0,05.

По четвертой задаче результаты объединены в клинический алгоритм, включающий четыре взаимосвязанных этапа: клинико-инструментальный отбор пациента и предоперационное планирование с использованием МРТ-навигации; оптимизацию септальной миоэктомии с применением разработанного

септального ретрактора и, при наличии показаний, точечной пликацией передней створки митрального клапана; послеоперационный мониторинг клинико-инструментальных результатов; морфогенетический анализ с формированием групп риска. МРТ-картирование позволяет детализировать морфологию межжелудочковой перегородки и пространственные взаимоотношения структур выходного тракта, а септальный ретрактор улучшает визуализацию зоны резекции. Морфогенетический этап предусматривает выявление патогенных вариантов и формирование основы для последующего наблюдения пациентов и родственников первой линии.

Научная новизна

1. Впервые в Республике Казахстан установлена генетическая и морфофункциональная неоднородность ОГКМП, формирующая основу для индивидуализированного выбора хирургической стратегии.

2. Впервые разработан способ трансаортальной пликацией митрального клапана для коррекции SAM-синдрома и проведена оценка его гемодинамической и клинической эффективности.

3. Впервые предложен комплексный хирургический подход с предоперационным МРТ-картированием межжелудочковой перегородки и создан септальный ретрактор для трансаортальной септальной миозектомии, направленные на повышение точности и безопасности вмешательства.

4. Впервые предложен и научно обоснован алгоритм применения комплексного метода с учетом клинико-инструментальных и морфогенетических критериев в условиях реальной клинической практики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Генетические и гистоморфологические характеристики пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией связаны с анатомическими и функциональными параметрами межжелудочковой перегородки, определяют механизмы обструкции.

2. Разработанный способ трансаортальной пликацией митрального клапана является эффективным и безопасным методом коррекции SAM-синдрома у пациентов с ОГКМП, обеспечивая уменьшение систолического переднего смещения створок митрального клапана, снижение степени митральной регургитации и улучшение гемодинамических показателей при сохранении функциональной и анатомической состоятельности митрального клапана.

3. Комбинированный хирургический подход, включающий предоперационное картирование межжелудочковой перегородки, применение разработанного септального ретрактора для оптимизации визуализации и хирургического доступа, а также использование метода трансаортальной пликацией митрального клапана достоверно улучшает клинические исходы вмешательства и увеличивает выживаемость пациентов.

4. Разработанный и научно обоснованный алгоритм отбора пациентов с ОГКМП, основанный на совокупности клинико-инструментальных и морфогенетических критериев, обеспечивает стратификацию пациентов по ожидаемой эффективности хирургического вмешательства и способствует реализации персонализированного подхода к лечению в условиях реальной

клинической практики.

Практическая значимость полученных результатов

Разработан и внедрен в клиническую практику способ трансаортальной пликации митрального клапана для коррекции SAM-синдрома, расширяющий возможности органосохраняющей хирургии митрального клапана. Разработан способ предоперационного картирования межжелудочковой перегородки для определения зоны, направления и безопасного объема миоэктомии. Создан септальный ретрактор для трансаортальной септальной миоэктомии, улучшающий визуализацию операционного поля и воспроизводимость хирургической техники. Разработан клинический алгоритм применения комплексного метода в реальной клинической практике. Результаты внедрены в НИИ кардиологии и внутренних болезней (Алматы), НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина и ГКБ им. И.В. Давыдовского. По результатам работы получены патент на изобретение №36799, 2 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права РК и 5 актов внедрения результатов научно-исследовательской работы.

Личный вклад докторанта

Личный вклад докторанта состоит в разработке теоретической и методологической основы исследования, организации и проведении исследования, участии на всех этапах исследования, обработке статистических данных, написании всех разделов диссертации, анализе и обсуждении полученных результатов, формулировке основных положений, выносимых на защиту, а также в подготовке выводов и практических рекомендаций.

Выводы

1. У двух генетически положительных пациентов (MYH7, GLA, PRKAG2) из четырех выявлено: хаотичное расположение кардиомиоцитов, выраженный полиморфизм ядер и преимущественно тонковолокнистый периваскулярный и перицеллюлярный кардиосклероз. При сочетанных мутациях отмечался грубоволокнистый кардиосклероз и феномен «дырчатых» ядер кардиомиоцитов. У генетически отрицательного и контрольного пациентов отмечалось более упорядоченное расположение кардиомиоцитов, грубоволокнистый очаговый фиброз и отсутствие полиморфизма ядер. Независимо от генетического статуса, у всех пациентов выявлялись признаки гипертрофии и дистрофии кардиомиоцитов, а также положительная PAS-реакция.

2. Опыт применения точечной пликации передней створки митрального клапана для коррекции SAM-синдрома при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии показывает, что данный метод может быть эффективным для облегчения симптомов за счёт уменьшения выраженности SAM и митральной регургитации, оставаясь при этом безопасным с точки зрения функциональных исходов. Процедура снизила послеоперационный максимальный градиент выносящего тракта левого желудочка (LVOT obstruction) (с 98 мм рт. ст. до 15 мм рт. ст.) и степень митральной регургитации (с III степень до 0).

3. Применение комплексного хирургического подхода продемонстрировало высокую клиническую эффективность: градиент в выходном тракте левого желудочка снизился с 40 ± 8 до 12 ± 4 мм рт. ст., толщина

межжелудочковой перегородки – с 25 ± 4 до 13 ± 2 мм, достигнуто значительное функциональное улучшение (93,3% пациентов перешли во II класс NYHA после операции), послеоперационная летальность составила 1,3%; общая – 4 случая в ранние сроки. Кумулятивный риск летальных событий - 0,05; средняя выживаемость - 57,3 месяца (95% ДИ 54,8–59,9), медиана не достигнута, что указывает на благоприятные отдалённые результаты.

4. Разработан и научно обоснован алгоритм отбора пациентов с ОГКМП, основанный на совокупности клинико-инструментальных и морфогенетических критериев, позволяющий эффективно стратифицировать пациентов по ожидаемой результативности хирургического вмешательства и обеспечивающий реализацию персонализированного подхода в клинической практике.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Киото, Япония, 12–16 октября 2022 года).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 4 научных труда, в том числе 1 статья в зарубежном журнале, индексируемом Scopus и Web of Science, и 3 статьи в изданиях, рекомендованных КОКЧВО РК. Публикация в международной базе: Zhakayev M., Tuleutayev R., Nurbay Z., Izmailovich M. Comparison of morrow procedure and transapical beating-heart septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Surgery*. 2025; 12:1666236. Scopus CiteScore - 3,3, 69-й процентиль; Web of Science - Q2. Публикации в изданиях КОКЧВО РК: 1) Жакаев М.А., Нурбай Ж.Н., Тулеутаев Р.М., Кодасбаев А.Т. Гипертрофическая кардиомиопатия - современное состояние многогранной проблемы (обзор). Вестник КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. 2022;3(3(62)):113-126; 2) Zhakayev M.A., Tuleutayev R.M., Sultanov G.B., Sergeyeva Ye.N. New technique of anterior mitral leaflet plication for correction of SAM syndrome in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Clinical case. *Science & Healthcare*. 2025;27(6):237-243; 3) Zhakayev M.A., Toktarova A.B., Tuleutayev R.M., Sergeyeva Ye.N. Morpho-genetic variability in myocardial tissue after septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a four-case series study. *Science & Healthcare*. 2025;27(6):30-37.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 108 страницах с учетом приложений, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения и практических рекомендаций. Список литературы включает 95 источников. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 29 рисунками, содержит 10 приложений.