Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

УДК: 616.127-009.51-089

На правах рукописи

ЖАКАЕВ МАКСАТ АБДИМАНАПОВИЧ

Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии

8D10103 - Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант
к.м.н., асс.проф. Тұрысбекұлы А.

Зарубежный консультант
профессор Paolo Ferrazzi

Республика Казахстан
Алматы, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ..... 5
ОПРЕДЕЛЕНИЯ..... 6
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ 8
ВВЕДЕНИЕ..... 10
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 18
1.1 Эпидемиология гипертрофической кардиомиопатии..... 18
1.2 Морфологические особенности миокарда при гипертрофической кардиомиопатии..... 19
1.3 Генетическая предрасположенность обструктивной гипертрофической кардиомиопатии и возможности диагностики и лечения..... 20
1.3.1 Основные генетические детерминанты……. 21
1.3.2 Тип наследования и модифицирующие факторы……. 22
1.3.3 Генотип–фенотип корреляции…… 22
1.3.4 Клиническое значение генетического тестирования…… 23
1.3.5 Генетические факторы и тяжесть заболевания……. 25
1.3.6 Перспективы прецизионной медицины……. 25
1.3.7 Перспективы каскадного скрининга…….. 25
1.4 Хирургическое лечение при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии 27
1.4.1 Сравнение методики Морроу и трансапикальной септальной миэктомии на работающем сердце у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией: систематический обзор и метаанализ... 28
1.4.2 Альтернативные инвазивные варианты лечения ГКМП..... 34
1.4.3 Коррекция SAM-синдрома 36
1.4.4 Способы предоперационной визуализации межжелудочковой перегородки перед септальной миоэктомией 38
1.5 Современное состояние диагностики и лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии в Республике Казахстан 40
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 42
2.1 Программа диссертационного исследования 42
2.2 Проведение систематического обзора и мета-анализа ……..... 42
2.2.1 Источник и регистрация протокола..... 43
2.2.2 Источники данных и временные рамки..... 43
2.2.3 Критерии включения и исключения..... 44
2.2.4 Извлекаемые показатели..... 44
2.2.5 Методы исследования…… 45
2.3 Ретроспективное описательно-сравнительное морфогенетическое исследование (реальные клинические случаи) 45
2.3.1 Морфологическое исследование 46
2.3.2 Генетический анализ 46
2.4 Разработка метода пликации (описание клинического случая)..…….. 47

2.5 Ретроспективное когортное исследование (реальные клинические случаи)..... 48
2.5.1 Дизайн исследования и популяция 48
2.5.2 Предоперационное картирование межжелудочковой перегородки под контролем МРТ..... 49
2.5.3 Разработка и применение септального ретрактора..... 49
2.5.4 Комплексный хирургический подход 49
2.5.5 Оценка исходов исследования 51
2.5.5.1 Эхокардиографические показатели 51
2.5.5.2 Послеоперационные осложнения и смертность 52
2.5.5.3 Анализ выживаемости 52
2.6 Статистический анализ 53
2.7 Этические процедуры 53
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 54
3.1 Результаты анализа генетических, гистоморфологических и фенотипических характеристик пациентов с ОГКМП 54
3.2 Результаты разработки способа трансаортальной пликации митрального клапана для коррекции SAM-синдрома и оценка его эффективности 61
3.2.1 Результаты разработки способа пликации передней створки митрального клапана 62
3.2.2 Результаты клинического мониторинга пациента..... 64
3.2.3 Результаты оценки клинической эффективности при апробации метода пликации..... 65
3.3 Результаты разработки комбинированного метода хирургического вмешательства при ОГКМП с использованием картирования межжелудочковой перегородки и септального ретрактора для трансаортальной септальной миоэктомии и оценка его эффективности..... 67
3.3.1 Результаты разработки МРТ-ориентированного подхода к предоперационному картированию при расширенной трансаортальной септальной миоэктомии 68
3.3.2 Результаты разработки септального ретрактора для трансаортальной септальной миомэктомии 72
3.3.2.1 Результаты оценки технических характеристик септального ретрактора 73
3.3.2.2 Результаты применения септального ретрактора при выполнении миоэктомии..... 74
3.3.3 Результаты анализа клинической эффективности разработанных способов и инструментов в рамках реальной клинической практики..... 77
3.3.3.1 Результаты оценки демографических и клинических характеристик исследуемой группы 77
3.3.3.2 Анализ клинических и эхокардиографических показателей эффективности комплексного метода в исследуемой когорте пациентов... 79

3.3.3.3 Анализ послеоперационных осложнений 81
3.3.3.4 Результаты анализа выживаемости 81
3.4 Алгоритм применения разработанного комплексного метода для использования в рамках реальной клинической практики..... 84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 93
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 94
ПРИЛОЖЕНИЯ 103

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV ЗРК.

ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственные стандарты (введен взамен ГОСТ 7.32-2017 с 01.02.2019 г. с установлением переходного периода для ГОСТ 7.32-2001 до 01.02.2020 г.). Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Клинический протокол диагностики и лечения «Гипертрофическая кардиомиопатия», утвержден на Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан протокол №1 от «21» января 2014 года

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся необъяснимой гипертрофией стенок левого желудочка при отсутствии других заболеваний, способных вызвать такую гипертрофию (артериальная гипертензия, аортальный стеноз и др.).

Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ОГКМП) – форма гипертрофической кардиомиопатии, характеризующаяся асимметричной гипертрофией миокарда, преимущественно межжелудочковой перегородки, приводящей к динамической обструкции выводного тракта левого желудочка.

Oxford CEBM - Оксфордский центр доказательной медицины

Динамическая обструкция выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) – состояние, при котором возникает систолическое сужение выводного тракта левого желудочка с формированием градиента давления между полостью желудочка и аортой.

Систолическое переднее движение створки митрального клапана (SAM-синдром) – патологическое смещение передней створки митрального клапана в сторону межжелудочковой перегородки во время систолы, приводящее к динамической обструкции выводного тракта левого желудочка и митральной регургитации.

Септальная миоэктомия – хирургическое вмешательство, направленное на удаление гипертрофированного участка межжелудочковой перегородки с целью устранения обструкции выводного тракта левого желудочка.

Трансаортальная септальная миоэктомия (операция Морроу) – стандартный хирургический метод лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, выполняемый через аортальный клапан и заключающийся в резекции гипертрофированного участка межжелудочковой перегородки.

Митральная регургитация – патологический обратный ток крови из левого желудочка в левое предсердие во время систолы вследствие неполного смыкания створок митрального клапана.

Пликация передней створки митрального клапана – хирургический метод коррекции SAM-синдрома, основанный на уменьшении длины передней створки митрального клапана путём формирования складки (дупликатуры).

Межжелудочковая перегородка (МЖП) – мышечная структура, разделяющая полости правого и левого желудочков сердца.

Градиент давления в выводном тракте левого желудочка – разница давления между полостью левого желудочка и аортой во время систолы, используемая для оценки степени обструкции.

Морфогенетические характеристики – совокупность морфологических и генетических особенностей миокарда, определяющих структуру и клиническое течение заболевания.

Кардиомиоцитарная дезорганизация – нарушение упорядоченного расположения кардиомиоцитов, являющееся характерным морфологическим признаком гипертрофической кардиомиопатии.

Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA – классификация выраженности симптомов сердечной недостаточности, предложенная New York Heart Association, основанная на степени ограничения физической активности пациента

ROBINS-I - Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions, стандартизированный инструмент оценки риска систематической ошибки в нерандомизированных исследованиях вмешательств.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	- Артериальная гипертензия
АПЖКМП	- Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия
ВТЛЖ	- Выводной тракт левого желудочка
ГВТЛЖ	- Градиент в выходном тракте левого желудочка
ГКМП	- Гипертрофическая кардиомиопатия
ГОБМП	- Гарантированный объём бесплатной медицинской помощи
ДИ	- Доверительный интервал
ДКМП	- Дилятационная кардиомиопатия
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
КДОЛЖ	- Конечный диастолический объём левого желудочка
ЛЖ	- Левый желудочек
ЛПУ	- Лечебно-профилактическое учреждение
МЖП	- Межжелудочковая перегородка
МР	- Митральная регургитация
МРТ	- Магнитно-резонансная томография
НПА	- Нормативно-правовой акт
ННКЦ	- Национальный научный кардиохирургический центр
ОВТЛЖ	- Обструкция выносящего тракта левого желудочка
ОГКМП	- Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия
РК	- Республика Казахстан
РКМП	-Рестриктивная кардиомиопатия
СМ	- Септальная миоэктомия
ТСМ-РС	-Трансапикальная септальная миоэктомия на работающем сердце
ЭхоКГ	- Эхокардиография
ACC	-American College of Cardiology, Американский колледж кардиологии
ACTC1	- Alpha-cardiac actin gene, Ген α-актина сердечной мышцы
AHA	- American Heart Association, Американская кардиологическая ассоциация
AHA/ACC	– American Heart Association / American College of Cardiology, Американская кардиологическая ассоциация / Американский колледж кардиологии
CI	- Confidence interval, доверительный интервал
ESC	- European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов
EACTS	- European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии
EXPLORER-HCM	- Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy, Исследование эффективности мавакантена у взрослых пациентов с

	симптомной обструктивной гипертрофической кардиомиопатией
MYBPC3	- Myosin Binding Protein C gene, Ген миозин-связывающего белка C
MYH7	- Beta-Myosin Heavy Chain gene, Ген β-тяжёлой цепи миозина
MYL2	- Myosin Light Chain 2 gene, Ген регуляторной лёгкой цепи миозина
MYL3	- Myosin Light Chain 3 gene, Ген эссенциальной лёгкой цепи миозина
NGS	- Next Generation Sequencing, Секвенирование нового поколения
NYHA	- New York Heart Association Functional Classification, Функциональная классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации
PRISMA	- Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Рекомендуемые элементы отчётности для систематических обзоров и мета-анализов
SAM	- Systolic Anterior Motion
TABSM	- Transapical Beating-Heart Septal Myectomy
TNNI3	- Cardiac Troponin T gene, Ген кардиального тропонина T
TNNT2	- Cardiac Troponin I gene, Ген кардиального тропонина I
TPM1	- Alpha-Tropomyosin gene, Ген α-тропомиозина

ВВЕДЕНИЕ

Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ОГКМП) является одной из наиболее распространённых наследственных кардиомиопатий и важной причиной сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и снижения качества жизни у пациентов трудоспособного возраста. Заболевание характеризуется асимметричной гипертрофией миокарда левого желудочка, динамической обструкцией выходного тракта и нарушением диастолической функции, что приводит к прогрессирующим клиническим симптомам, включая одышку, стенокардию, синкопальные состояния и аритмии.

Несмотря на достижения медикаментозной терапии, значительная часть пациентов с ОГКМП остаётся рефрактерной к фармакологическому лечению, включая бета-блокаторы, антагонисты кальция и современные миозиновые ингибиторы. В таких случаях редукция перегородки является методом выбора, направленным на устранение динамической обструкции выходного тракта левого желудочка и улучшение гемодинамики.

Согласно современным клиническим рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (AHA) и Европейского общества кардиоторакальных хирургов (EACTS), септальная миоэктомия остаётся «золотым стандартом» хирургического лечения симптоматической ОГКМП, демонстрируя устойчивое снижение градиента давления в выходном тракте левого желудочка, значительное улучшение функционального класса и долгосрочную выживаемость, сопоставимую с общей популяцией при выполнении в специализированных центрах [1].

Клинические исследования последних лет подтверждают, что расширенная трансаортальная септальная миоэктомия обеспечивает высокую эффективность и низкую операционную летальность (<0,5% в центрах с высоким объёмом операций), при этом позволяя в большинстве случаев избежать протезирования митрального клапана [2]. При этом результаты не зависели от исходной степени гипертрофии: в ретроспективном анализе 66 пациентов за 15 лет толщина МЖП не оказывала значимого влияния на исходы при условии полноценной резекции с ремоделированием субклапанного аппарата, а летальность и частота реопераций оставались низкими в обеих группах [3].

Вместе с тем, до 30–60% пациентов с ОГКМП имеют митральную регургитацию, обусловленную SAM-синдромом (systolic anterior motion), что требует совершенствования хирургических методик коррекции митрального клапанного аппарата и оптимизации интраоперационного доступа [4].

Современные данные свидетельствуют, что адекватный объём миоэктомии в сочетании с органосохраняющими методами коррекции митрального клапана является ключевым фактором успешного устранения SAM-синдрома и профилактики остаточной обструкции выходного тракта левого желудочка [2,p. 210]. Однако до настоящего времени остаются нерешёнными вопросы точного интраоперационного определения зон резекции, оптимального хирургического доступа и индивидуализации объёма вмешательства с учётом морфологических

и генетических особенностей пациента. Это ограничивает воспроизводимость результатов хирургического лечения и подчёркивает необходимость внедрения более точных методов предоперационного планирования [5].

В этом контексте в последние годы возрастает роль кардиальной магнитно-резонансной томографии (МРТ) как высокоточного инструмента оценки морфологии миокарда, степени фиброза и пространственного распределения гипертрофии,что позволяет не только уточнить фенотипические особенности заболевания, но и выявить субклинические изменения миокарда, недоступные при стандартной эхокардиографии, а также обеспечить более точную стратификацию риска внезапной сердечной смерти и оптимизацию тактики хирургического лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией [6].

Одновременно накапливаются данные о значении генетических мутаций, гистоморфологических особенностей миокарда и фенотипических характеристик в формировании клинического течения ОГКМП и ответа на хирургическое лечение. Это создаёт научную основу для перехода от стандартных хирургических подходов к персонализированным стратегиям септальной миоэктомии, основанным на интеграции молекулярных и морфологических данных.

Несмотря на доказанную эффективность септальной миоэктомии, в рутинной клинической практике сохраняются вариабельность хирургических результатов, риск остаточной обструкции, потребность в повторных вмешательствах и выраженная зависимость исходов от опыта хирургической команды и уровня центра. Это определяет актуальность совершенствования хирургических технологий и инструментов, направленных на улучшение интраоперационной визуализации, повышение точности резекции и снижение частоты осложнений.

Кроме того, сохраняется потребность в усовершенствовании органосохраняющих методик коррекции SAM-синдрома, позволяющих снизить выраженность митральной регургитации без необходимости протезирования клапана и тем самым улучшить отдалённые результаты лечения.

В Республике Казахстан сведения о распространённости гипертрофической кардиомиопатии, клинико-демографических характеристиках пациентов и результатах хирургического лечения остаются ограниченными и фрагментарными.

В настоящее время недостаточно изучена взаимосвязь генетических, гистоморфологических и фенотипических факторов с эффективностью септальной миоэктомии в национальной популяции, что препятствует формированию локально релевантной доказательной базы и внедрению персонализированных подходов к ведению пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

В связи с этим проведение комплексного исследования, направленного на интеграцию клинических, морфологических и генетических данных для

оптимизации хирургической тактики ОГКМП и прогнозирования исходов лечения, представляется актуальным и научно обоснованным.

Полученные результаты могут способствовать совершенствованию алгоритмов отбора пациентов, повышению эффективности кардиохирургической помощи и развитию прецизионной медицины в кардиологии в условиях реальной клинической практики.

Цель 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 пликации 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.

Научная новизна

Впервые в Республике Казахстан разработан и научно обоснован комплексный персонифицированный подход к лечению пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, основанный на интеграции предоперационной навигации, усовершенствованной методики пликации митрального клапана, морфогенетической стратификации и оптимизации хирургического инструментария.

1.Впервые установлена генетическая и морфофункциональная неоднородность ОГКМП, определяющая механизмы обструкции, что создает научную основу для обоснования индивидуализированного подхода к выбору оптимальной стратегии хирургической коррекции.

2.Впервые разработан инновационный способ трансаортальной пликации митрального клапана для коррекции SAM-синдрома, направленный на уменьшение систолического переднего смещения створок и снижение выраженности обструкции выходного тракта левого желудочка. Впервые проведена оценка его гемодинамической и клинической эффективности.

3.Впервые предложен комплексный подход к пациентам, которым было проведено хирургическое лечение, включающее предоперационное картирование межжелудочковой перегородки для трансаортальной септальной миоэктомии, обеспечивающий более точное определение зон резекции,

оптимизацию объема иссекаемой ткани и повышение безопасности хирургического вмешательства.

Создан и апробирован новый хирургический инструмент – септальный ретрактор для трансаортальной септальной миоэктомии, позволяющий улучшить визуализацию операционного поля, повысить точность манипуляций и снизить риск интраоперационных осложнений. Оценена его эффективность в клинической практике.

Впервые выполнен комплексный анализ клинической эффективности разработанных хирургических методов и инструментов в условиях реальной клинической практики, включая оценку ранних и отдаленных исходов, частоты осложнений, динамики функционального состояния пациентов и показателей качества жизни.

4.Впервые предложен и научно обоснован алгоритм отбора пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, основанный на результатах проведённого исследования и включающий совокупность клинико-инструментальных и морфогенетических критериев, позволяющих выделить группу пациентов, получающих наибольшее преимущество от применения комплексного хирургического подхода в условиях реальной клинической практики.

Таким образом, научная новизна исследования заключается в разработке и внедрении комплексного персонифицированного подхода к оптимизации исходов хирургического лечения пациентов с ОГКМП, резистентных к медикаментозной терапии, включающего интеграцию предоперационной навигации, усовершенствованной методики хирургического вмешательства с сохранением функции митрального клапана, а также выявленных морфогенетических закономерностей выраженности внутрижелудочковой обструкции. Реализация данного подхода позволила повысить эффективность кардиохирургической помощи и обосновать персонализированную тактику ведения пациентов в Республике Казахстан.

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 пликации 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

пликации 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.

Теоретическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования заключается в развитии научных представлений кардиохирургической помощи пациентам с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, основанных на интеграции генетических, гистоморфологических и клинико-инструментальных характеристик.

Установленные взаимосвязи между генетическими, гистоморфологическими и анатомо-функциональными характеристиками межжелудочковой перегородки у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией дополняют современные теоретические модели формирования обструкции выходного тракта левого желудочка и создают научную основу для дальнейшего развития концепции персонифицированной кардиохирургии, основанной на интеграции морфологических и клинико-инструментальных данных.

Разработанные теоретические положения, лежащие в основе трансаортальной пликации митрального клапана для коррекции SAM-синдрома, углубляют понимание биомеханики митрального клапанного аппарата и механизмов формирования систолического переднего смещения створок, способствуя развитию концепции органосохраняющей клапанной хирургии при ОГКМП.

Обоснована целесообразность использования предоперационного МРТ-картирования как инструмента пространственной оценки анатомии межжелудочковой перегородки и митрального аппарата, что может служить основой для дальнейших исследований в области предиктивного моделирования хирургических вмешательств.

Теоретическое обоснование применения септального ретрактора при трансаортальной септальной миоэктомии вносит вклад в развитие концепций хирургической экспозиции и доступа к структурам левого желудочка, расширяя представления о возможностях минимизации травматичности и повышения точности кардиохирургических вмешательств.

Сформированная теоретическая модель комплексной оценки клинической эффективности новых хирургических методов и инструментов в условиях реальной клинической практики дополняет методологию доказательной медицины в кардиохирургии и создает основу для дальнейших сравнительных исследований и разработки клинических рекомендаций.

Разработанный алгоритм отбора пациентов формирует теоретическую основу для стратификации риска и прогнозирования эффективности

хирургического лечения ОГКМП, что открывает перспективы для создания клинических шкал и цифровых моделей поддержки принятия решений.

Таким образом, результаты исследования углубляют научные знания в области кардиохирургии и организации хирургического подхода, формируя теоретическую базу для последующих исследований эффективности хирургических методов лечения.

Практическая значимость работы

Практическая значимость исследования заключается в разработке и апробации комплексного подхода хирургического лечения пациентов с ОГКМП, результаты которых могут быть непосредственно использованы в работе кардиохирургической службы Республики Казахстан.

Разработан и внедрен в клиническую практику способ трансаортальной пликации митрального клапана для коррекции SAM-синдрома, в том числе на международном уровне (авторское свидетельство №53820 от 23.01.2025, акты внедрения НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан) (Приложение Б, Ж). Разработанный способ пликации митрального клапана расширяет возможности органосохраняющей хирургии митрального клапана, снижает выраженность митральной регургитации, улучшает гемодинамические показатели и уменьшает потребность в протезировании клапана.

Разработанный и внедренный в клиническую практику способ картирования межжелудочковой перегородки является методом дооперационного определения эффективного и безопасного объема резекции миокарда и обеспечивает более точное определение зоны и глубины миоэктомии, повышает безопасность операции, снижает частоту интраоперационных осложнений и улучшает непосредственные хирургические результаты (авторское свидетельство №53221-1 от 09.01.2025, акты внедрения НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан) (Приложение А, Е).

Созданный септальный ретрактор для трансаортальной септальной миоэктомии улучшает визуализацию и доступ к гипертрофированным отделам межжелудочковой перегородки, упрощает выполнение оперативного вмешательства, сокращает его продолжительность и повышает воспроизводимость хирургической техники (патент на изобретение №36799, акты внедрения ГБУЗ «ГКБ имени И. В. Давыдовского», Москва, РФ, НМИЦ имени академика Е. Н. Мешалкина, Новосибирск, РФ; НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан) (Приложения В, Г, Д, И).

Разработан и внедрен клинический алгоритм применения комплексного метода для использования в рамках реальной клинической практики. Комплексная оценка клинической эффективности новых методов и инструментов в условиях реальной клинической практики создает доказательную базу для их внедрения в рутинную хирургическую практику, разработки клинических протоколов, обучающих программ для хирургов и дальнейшей стандартизации хирургического лечения ОГКМП.

Выявленная взаимосвязь между генетическими, гистоморфологическими и анатомо-функциональными характеристиками примере локальных пациентов с ОГКМП позволяют внедрить персонализированный подход в ведении пациентов.

Полученные результаты могут быть использованы в образовательных программах медицинских вузов при разработке учебных модулей по стратификации пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении. Материалы исследования могут служить основой для подготовки методических пособий и обучающих кейсов для специалистов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность.

ОА «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан (Приложения Е, Ж, И).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России), Новосибирск, РФ (Приложение Д).

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ (Приложение Г).

Личный вклад автора 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.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (12-16 октября 2022 года, Киото Япония), тезис;

Публикации по теме исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 4 научных труда, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан и 1 статья в зарубежных журналах, индексируемом базами Scopus Cite Score и Web of Science (Clarivate Analytics):

1. «Frontiers in Surgery» Scopus Cite Score – 3.3, 69 процентиль, Web of Science – Q2.

Получен патент на изобретение №36799 (Приложение В), 2 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права РК (Приложения А и Б) и 5 актов внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность организаций здравоохранения (Приложения Г, Д, Е, Ж, И).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 118 страницах с учетом приложений, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы, посвященной результатам собственных исследований. Диссертация иллюстрирована 8 таблицами, 29 рисунками, содержит 10 приложений.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И ЕЁ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Целью обзора литературы было обобщение современных данных о патогенезе, диагностике и хирургическом лечении ОГКМП и определение нерешённых вопросов, ставших основанием для постановки задач собственного исследования.

В задачи обзора входила систематизация данных о генетической и морфологической гетерогенности заболевания; сопоставление действующих международных клинических рекомендаций (ESC 2023, AHA/ACC 2020) и национальных документов (Клинический протокол МЗ РК, 2014); критическое сравнение методов септальной редукции (хирургическая миоэктомия, алкогольная септальная аблация, транскатетерные подходы) по гемодинамическим и отдалённым результатам; анализ хирургических методов коррекции SAM-синдрома; и оценка состояния диагностики и лечения ОГКМП в Республике Казахстан.

Поиск проведён в базах PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, ScienceDirect, eLibrary, КиберЛенинка и в реестре PROSPERO за период с января 2014 г. по май 2026 г. Ключевые слова и MeSH-термины: «hypertrophic cardiomyopathy», «obstructive HCM», «septal myectomy», «alcohol septal ablation», «mavacamten», «aficamten», «SAM syndrome», «mitral valve plication», «cardiac MRI mapping», а также их русско- и казахскоязычные эквиваленты.

Критерии включения: оригинальные исследования и систематические обзоры на английском или русском языках, посвящённые патогенезу, диагностике или лечению ОГКМП у взрослых пациентов. Критерии исключения: педиатрические серии (если анализ возрастных групп невозможен), тезисы, дублирующие и публикации.

Оценка и интерпретация данных проводились на основе общепринятых принципов доказательной медицины с использованием классификаций Oxford CEBM и рекомендаций ESC.

1.1 Эпидемиология гипертрофической кардиомиопатии

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – распространённое генетическое заболевание миокарда, поражает приблизительно 0,2% населения мира и наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом клинические проявления возможны в любом возрасте [7].

За последнее десятилетие сообщаемая распространенность и частота диагностированной ГКМП увеличились, что, вероятно, отражает улучшение диагностики и более широкое использование современных методов визуализации [8].

Заболевание характеризуется необъяснимой гипертрофией левого желудочка, гипертрофией и дисфункцией миоцитов, интерстициальным фиброзом [9,10] и вариабельностью клинических проявлений, варьирующихся

от бессимптомного течения до развития сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти. Согласно данным, распространенность 1:500 представляется наиболее актуальной для клинической оценки и ведения ГКМП [11].

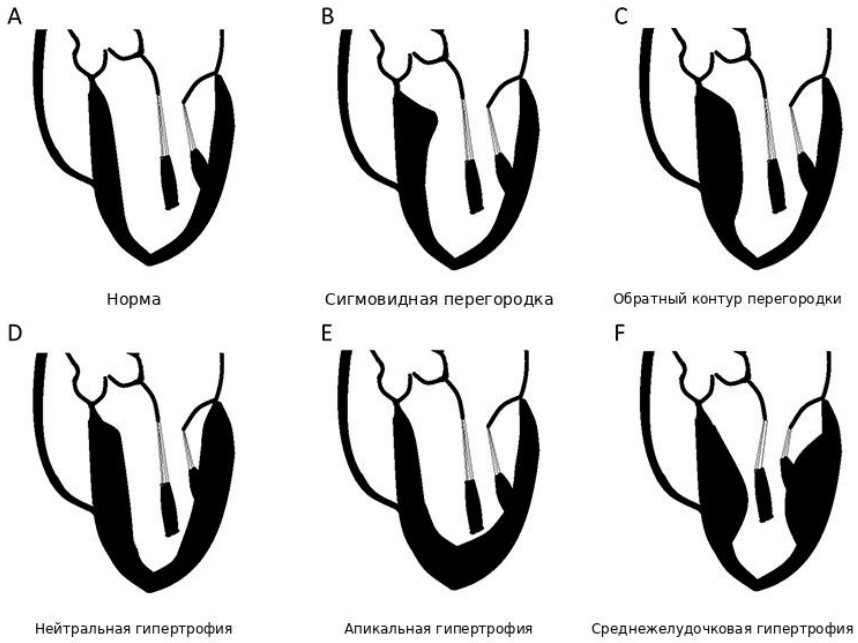
1.2 Морфологические особенности миокарда при гипертрофической кардиомиопатии

Главным морфологическим субстратом ГКМП является утолщение стенки левого желудочка при отсутствии причин, связанных с врожденными или приобретенными пороками сердца, артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими заболеваниями, которые способствуют развитию гипертрофии миокарда [12].

Гистологическая картина иссеченной части межжелудочковой перегородки при ГКМП описывается как дезорганизация миокардиальных волокон с гипертрофией кардиомиоцитов, имеющих полиморфизм в виде разнообразной формы ядра. Как правило, эти ядра деформированы и окружены перинуклеарным венцом со скоплением в этих областях гликогена. Микроскопическое исследование, также, отмечает дезорганизацию кардиомиоцитов, кучность митохондрий и рубцевание ядерных мембран [13,14]. Ко всему прочему, изменения затрагивают и стенки интрамуральных артериол, представленных в виде гипертрофии медии и гиперплазии интимы, что приводит к сужению просвета сосудов и, очевидно, уменьшению общей коронарной емкости, вызывая морфологические изменения дистрофического характера. Современные гистологические и электронно-микроскопические исследования, изучавшие биоптаты миокарда при различных заболеваниях сердца, таких как: врожденные и приобретенные пороки; АГ и ИБС, описывают идентичную морфологию, и в попытке произвести дифференциацию от ГКМП эти работы не дают однозначных ответов [15].

Из чего следует, что указанные в литературе морфологические изменения при ГКМП, нельзя считать специфичными.

Фенотипические подтипы гипертрофической кардиомиопатии представлены на рисунке 1 (адаптировано из Litt et al., 2022) [16].



(A) Нормальное сердце. (B) Тип A — сигмовидная перегородка: изолированная гипертрофия базального отдела МЖП. (C) Тип B — гипертрофия охватывает большую часть базальной МЖП, распространяясь к верхушке. (D) Тип C — равномерная гипертрофия МЖП и задней стенки. (E) Тип D — апикальная гипертрофия при минимальном вовлечении МЖП и задней стенки. (F) Тип E — гипертрофия МЖП и задней стенки без апикального компонента; может приводить к среднежелудочковому градиенту

Рисунок 1 – Морфологические фенотипы гипертрофической кардиомиопатии

Обструктивная форма (ОГКМП) является самой частой формой ГКМП. Так, данные европейских когорт, основанные на популяционных исследованиях, демонстрируют растущую распространенность как общей, так и обструктивной ГКМП (8), при этом значительная часть случаев проявляется функциональной обструкцией. Это тенденция подчеркивает сохраняющуюся необходимость оптимизации терапевтических стратегий у пациентов с симптоматической обструкцией выходного тракта левого желудочка.

1.3 Генетическая предрасположенность обструктивной гипертрофической кардиомиопатии и возможности диагностики и лечения

В настоящее время установлено, что ведущую роль в патогенезе заболевания играют мутации генов саркомерных белков, что определяет ОГКМП как классическую модель моногенной кардиомиопатии с аутосомно-доминантным типом наследования с выраженной генетической гетерогенностью и вариабельной клинической экспрессией.

Схематически путь от саркомерной мутации к формированию гипертрофии, дезорганизации волокон и обструкции выводного тракта левого желудочка представлен на рисунке 2 (схема патогенеза адаптирована из Marian et al., 2017) [12,p. 758].

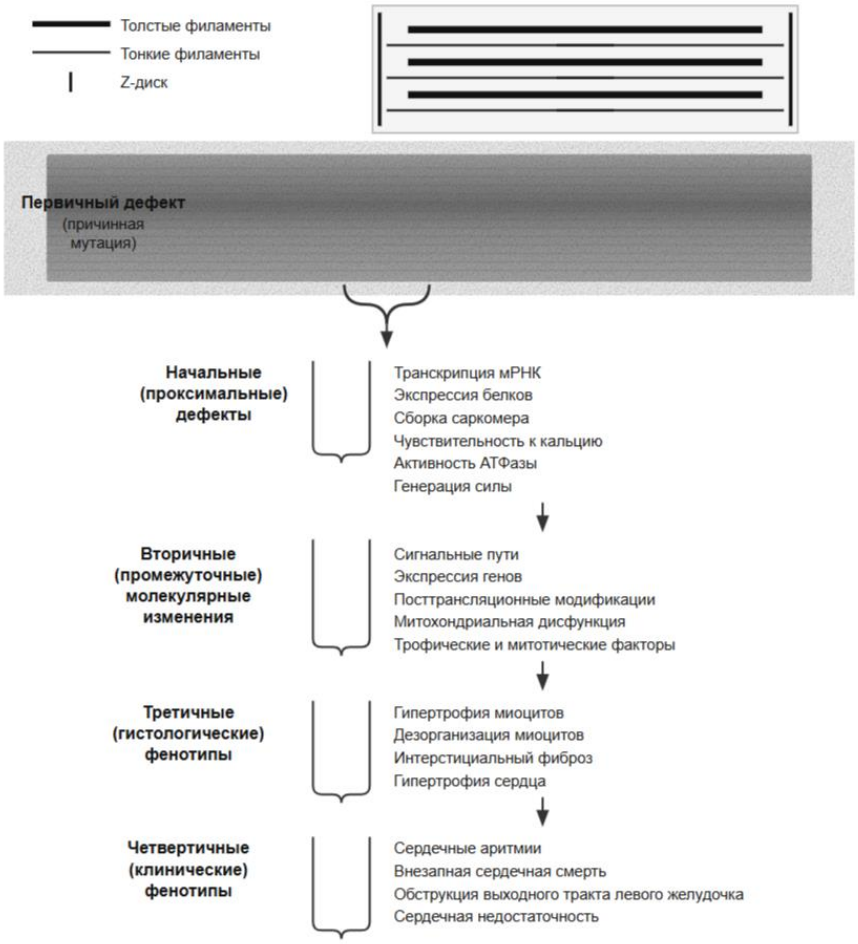


Рисунок 2 – Патогенез ГКПМ

1.3.1 Основные генетические детерминанты

Наиболее часто ОГКМП ассоциирована с мутациями в генах саркомерных белков, прежде всего MYBPC3 (myosin-binding protein C, кардиальный миозин-связывающий белок С) и MYH7 (β-myosin heavy chain, β-тяжёлая цепь миозина), на долю которых приходится составляют до 60–70 % всех генетически верифицированных случаев ГКМП [17,18]. Эти гены кодируют ключевые структурно-функциональные компоненты саркомера, обеспечивающие сократимость миокарда. Нарушения в их структуре приводят к энергетической дисфункции кардиомиоцитов, гипертрофическому ремоделированию и формированию характерного фенотипа ОГКМП.

Мутации в MYH7 чаще относятся к миссенс-вариантам (точечные замены нуклеотидов, приводящие к замене одной аминокислоты в структуре белка). Такие изменения реализуют патологический эффект через механизм «токсического усиления функции» (toxic gain-of-function), при котором образуется структурно изменённый и функционально аномальный белок, обладающий патологическими свойствами.

В противоположность этому, для мутаций в гене MYBPC3 характерны нонсенс-мутации (преждевременное появление стоп-кодона, приводящее к синтезу укороченного белка) и frameshift-мутации (мутации со сдвигом рамки

считывания), возникающие вследствие вставок или делеции нуклеотидов. Такие изменения обычно приводят к развитию гаплонедостаточности — состояния, при котором одной функциональной копии гена недостаточно для нормального синтеза белка и поддержания физиологической функции клетки.

Указанные молекулярные механизмы обусловливают различия в клиническом течении заболевания. Формы заболевания, ассоциированные с мутациями в гене MYH7, как правило, характеризуются более ранним дебютом и более тяжёлым клиническим течением, тогда как варианты, связанные с геном MYBPC3, чаще проявляются в более позднем возрасте и демонстрируют вариабельную пенетрантность (то есть не у всех носителей мутации развивается клиническая симптоматика) [19]. Кроме того, проведение генетического анализа мутаций имеет значение для выявления новых вариантов, к примеру, в недавнем исследовании были идентифицированы четыре новых варианта MYBPC3 [20].

К числу других генов, часто вовлечённых в патогенез заболевания, относятся TNNT2 (ген кардиального тропонина Т), TNNI3 (ген кардиального тропонина I), TPM1 (ен α-тропомиозина), MYL2 (ген регуляторной лёгкой цепи миозина), MYL3 (ген эссенциальной лёгкой цепи миозина) и ACTC1 (ген α-актина сердечной мышцы) [21-23].

Систематизация по основным саркомерным генам и клиническому значению генетического тестирования приведена в таблице К.1 (Приложение К).

1.3.2 Тип наследования и модифицирующие факторы

ОГКМП наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и возраст-зависимой экспрессивностью. Это означает, что наличие патогенного варианта не всегда приводит к клинической манифестации заболевания, что существенно осложняет прогнозирование и требует длительного динамического наблюдения носителей мутаций.

Клиническая вариабельность фенотипа объясняется не только типом мутации, но и действием модифицирующих факторов, включая полигенные механизмы, эпигенетические изменения и влияние гемодинамических условий. Современные данные подтверждают, что полигенный фон может существенно модифицировать выраженность гипертрофии даже при наличии одной и той же саркомерной мутации.

1.3.3 Генотип–фенотип корреляции

Генотип-обусловленные различия играют ключевую роль в прогнозировании течения заболевания. Мутации в генах MYH7 и MYBPC3 ассоциируются с выраженной асимметричной гипертрофией межжелудочковой перегородки и значительной дезорганизацией кардиомиоцитов, что отражает глубокое нарушение архитектоники миокарда [24]. Пациенты с мутациями MYH7 демонстрируют более раннее начало заболевания, выраженную гипертрофию миокарда, более частое развитие обструкции выносящего тракта левого желудочка и тяжелое клиническое течение. Напротив, носители мутаций MYBPC3 имеют более вариабельный фенотип и позднюю манифестацию заболевания.

Особое клиническое значение имеют компаундные (compound) и множественные мутации, при которых наблюдается синергический эффект, приводящий к более агрессивному течению заболевания, раннему развитию сердечной недостаточности и повышенному риску внезапной сердечной смерти. Также установлено, что биаллельные мутации MYBPC3 ассоциированы с особенно тяжелым фенотипом, что может рассматриваться как потенциальная группа высокого риска для ранних интервенционных стратегий [12,p. 749].

Однако, несмотря на известные ассоциации между отдельными генами и морфологическими фенотипами, прямая корреляция между генотипом и структурными проявлениями остаётся неполной. Так, у носителей одинаковых мутаций наблюдается широкий спектр морфологических и клинических проявлений, что указывает на роль модификаторов экспрессии генов, эпигенетических механизмов и гемодинамических факторов, влияющих на реализацию патологического фенотипа [25,26].

Таким образом, генетический профиль пациента становится важным инструментом стратификации риска и индивидуализации ведения.

1.3.4 Клиническое значение генетического тестирования

Современные международные рекомендации ESC (2023) и AHA/ACC (2020) подчеркивают необходимость проведения генетического тестирования у всех пациентов с подозрением на гипертрофическую кардиомиопатию.

Алгоритм диагностики ОГКМП согласно действующим международным рекомендациям представлен на рисунке 3 (адаптировано из Arbelo E. et al., 2023 и AHA/ACC 2020) [27,28].

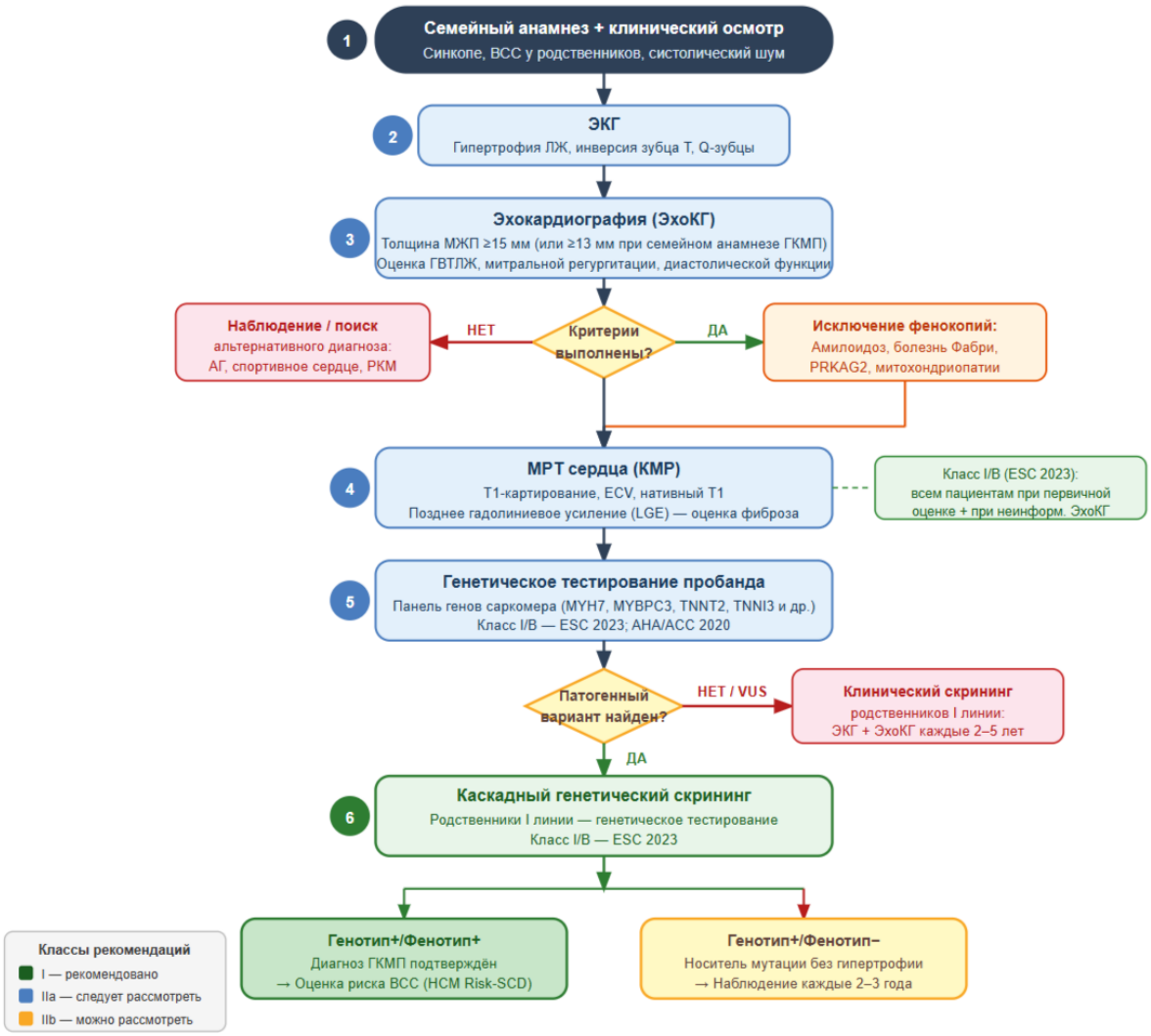


Рисунок 3 – Алгоритм диагностики гипертрофической кардиомиопатии (адаптировано из ESC 2023 и AHA/ACC 2020)

Основные клинические цели включают:

- подтверждение этиологического диагноза;
- проведение каскадного семейного скрининга;
- выявление бессимптомных носителей мутаций;
- стратификацию риска осложнений;
- исключение фенокопий (болезней накопления, амилоидоза и др.).

Использование панелей секвенирования нового поколения (NGS, next-generation sequencing), включающих саркомерные гены, позволяет выявлять патогенные варианты с высокой чувствительностью [29]. Однако интерпретация результатов требует мультидисциплинарного подхода с участием клинического генетика, поскольку значительная доля вариантов относится к категориям вариантов неопределенного значения [30].

Особую практическую ценность имеет выявление генотип-позитивных/фенотип-негативных пациентов, у которых отсутствуют клинические проявления, но сохраняется риск развития заболевания в будущем.

Кроме того, исследования демонстрируют, что у данной когорты пациентов SAM выявляется уже на субклинической стадии ГКМП [31]. В данной группе рекомендовано регулярное эхокардиографическое и клиническое наблюдение [27,p. 3528].

1.3.5 Генетические факторы и тяжесть заболевания

Накопленные да нные свидетельствуют, что наличие определенных генетических вариантов ассоциировано с более тяжелым клиническим течением и необходимостью инвазивного лечения. В частности:

- мутации MYH7 ассоциированы с более выраженной гипертрофией и ранней обструкцией;
- комбинированные мутации повышают риск прогрессирования сердечной недостаточности;
- биаллельные и compound-мутации приводят к тяжелому фенотипу с ранней манифестацией.

Эти особенности объясняют более высокую частоту хирургических вмешательств, включая септальную миоэктомию или алкогольную абляцию, у пациентов с неблагоприятным генотипом.

1.3.6 Перспективы прецизионной медицины

Современный этап развития кардиогенетики характеризуется переходом к прецизионной медицине. Одним из наиболее перспективных направлений является таргетная терапия, направленная на молекулярные механизмы саркомерной дисфункции. Примером является ингибитор миозина мавакамтен, который в клиническом исследовании EXPLORER-HCM продемонстрировал значимое снижение градиента в выходном тракте левого желудочка и улучшение функционального класса пациентов [32].

Дальнейшие направления включают разработку ген-специфических терапевтических стратегий, включая РНК-интерференцию, редактирование генома и генные терапии, особенно для тяжелых форм, связанных с MYBPC3.

1.3.7 Перспективы каскадного скрининга

Наследование ОГКМП по аутосомно-доминантному типу обуславливает высокий риск передачи патогенного варианта среди родственников первой степени родства (до 50%). В связи с этим каскадный скрининг представляет собой эффективную популяционно ориентированную стратегию ранней диагностики, основными целями которого является стратификация риска у членов семьи, выявление генотип-позитивных/фенотип-негативных лиц, оптимизация долгосрочного наблюдения и профилактических вмешательств [33]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2023), каскадный скрининг является обязательным компонентом ведения пациентов с наследственными кардиомиопатиями и должен проводиться во всех семьях, где выявлена патогенная или вероятно патогенная мутация.

Каскадный скрининг является одним из наиболее экономически эффективных методов выявления наследственных заболеваний сердца, поскольку позволяет выявлять заболевание на доклинической стадии, снижать риск внезапной сердечной смерти у молодых пациентов и уменьшать необходимость экстренных интервенционных вмешательств. Рекомендации Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации (AHA/ACC, 2020) подчеркивают, что генетическое тестирование и каскадный скрининг являются стандартом ведения семей с гипертрофической кардиомиопатией [28,p. 170].

Несмотря на клиническую эффективность, каскадный скрининг имеет ряд ограничений. К ним относятся неполная пенетрантность мутаций, затрудняющая прогнозирование, наличие вариантов неопределенного значения, психологические и этические аспекты генетического тестирования, различия в доступности генетической диагностики между странами [12,p. 749].

Дополнительной проблемой является низкий уровень вовлеченности родственников в программы скрининга, что требует развития образовательных и организационных стратегий.

Таким образом, каскадный генетический скрининг при ОГКМП является фундаментальным инструментом современной кардиогенетики, обеспечивающим раннее выявление заболевания, профилактику осложнений и реализацию принципов персонализированной медицины. Его внедрение, согласно международным рекомендациям ESC и AHA/ACC, должно рассматриваться как обязательный стандарт ведения семей с подтвержденной саркомерной кардиомиопатией.

В целом, одной из ключевых проблем современной морфологии ГКМП является отсутствие унифицированных морфометрических критериев оценки гистологических изменений. В различных исследованиях применяются неодинаковые параметры количественной оценки дезорганизации кардиомиоцитов, степени фиброза и клеточной гипертрофии, что затрудняет сопоставление данных разных авторов и создание единых диагностических шкал [34]. Кроме того, значительная часть морфологических исследований базируется на ограниченных клинических выборках и не всегда включает генетически подтверждённый диагноз, что снижает достоверность выводов о корреляции между генотипом и фенотипом [35].

Таким образом, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой генетически детерминированное заболевание, в патогенезе которого ведущую роль играют мутации саркомерных генов, прежде всего MYBPC3 и MYH7. Генетический профиль пациента определяет не только риск развития заболевания, но и особенности клинического течения, включая выраженность гипертрофии миокарда, возраст манифестации и вероятность формирования обструкции выносящего тракта левого желудочка.

Ряд исследований демонстрирует, что саркомерные мутации ассоциированы с более тяжелым фенотипом заболевания, характеризующимся ранним началом и прогрессирующим течением. При этом современные подходы

к медикаментозной терапии преимущественно направлены на коррекцию гемодинамических нарушений и симптомов, не воздействуя на первичные молекулярно-генетические механизмы заболевания. Это может ограничивать эффективность фармакологического лечения у пациентов с генетически обусловленными и более агрессивными формами ОГКМП и определять необходимость перехода к более радикальным стратегиям лечения, включая инвазивные методы коррекции, такие как септальная миоэктомия.

1.4 Хирургическое лечение при резистентных формах обструктивной гипертрофической кардиомиопатии

Современная стратегия ведения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией ориентирована на два ключевых направления: купирование клинических симптомов и снижение риска внезапной сердечной смерти. Базисом симптоматической терапии ОГКМП является медикаментозное лечение, в первую очередь с применением β-адреноблокаторов, направленных на замедление частоты сердечных сокращений, улучшение диастолического наполнения левого желудочка, нормализацию внутрисердечного давления и уменьшение динамической обструкции выносящего тракта левого желудочка. Современные ингибиторы сердечного миозина (мавакамтен, афикамтен) показали клиническую эффективность у отдельных пациентов [36,37], но не исключают необходимости инвазивной терапии у пациентов с персистирующей симптоматической обструкцией выносящего тракта левого желудочка [38]. У части пациентов, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, сохраняется симптомная функциональная обструкция, требующая применения методов септального уменьшения.

Современные данные свидетельствуют, что обструкция выводного тракта левого желудочка формируется в результате взаимодействия нескольких анатомических и гемодинамических механизмов, включая асимметричную гипертрофию межжелудочковой перегородки, удлинение и переднее смещение передней створки митрального клапана, а также аномалии папиллярных мышц [39]. В случаях, когда медикаментозная терапия не обеспечивает достаточного контроля симптомов и гемодинамических нарушений, требуется механическое устранение обструкции с помощью инвазивных методов лечения.

Основными видами хирургического лечения ОГКМП являются трансаортальная хирургическая миоэктомия (операция Морроу), менее инвазивная трансапикальная септальная миоэктомия или алкогольная аблация. Целью хирургического лечения является иссечение части утолщённой межжелудочковой перегородки, вызывающей обструкцию выносящего тракта левого желудочка и мешающей нормальному току крови из сердца в аорту.

Согласно рекомендациям ESC 2023 и AHA/ACC 2020, септальная редукция (миоэктомия или алкогольная аблация) показана при стойком симптомном пиковом ГВТЛЖ ≥50 мм рт. ст. на фоне оптимальной медикаментозной терапии. ESC 2023 подчёркивает централизацию хирургического лечения в центрах большого объёма (≥10 миоэктомий в год); AHA/ACC 2020 — обязательность

обсуждения каждого случая мультидисциплинарной командой ГКМП-сертифицированного центра.

Для пациентов с ОГКМП хирургическая септальная миоэктомия (СМ) остается золотым стандартом, обеспечивая стойкое гемодинамическое облегчение и благоприятные долгосрочные результаты при выполнении в опытных центрах [40]. Данные, полученные в крупных медицинских учреждениях, и современные рекомендации подчеркивают важность институционального опыта и структурированных путей направления пациентов [41]. В рутинной практике трансаортальный доступ через срединную стернотомию является наиболее распространенной методикой хирургической миэктомии и ее эффективность в устранении обструкции выходного тракта левого желудочка хорошо известна [42].

В качестве альтернативы традиционной хирургической септальной миэктомии была предложена трансапикальная септальная миоэктомия на работающем сердце (TCM-PC, TABSM, transapical beating-heart septal myectomy) [43]. Методика предусматривает выполнение небольшой апикальной вентрикулотомии, обеспечивающей доступ к средним и апикальным сегментам межжелудочковой перегородки без использования искусственного кровообращения. Ранние исследования подтвердили её осуществимость и клинико-гемодинамическую эффективность, особенно у пациентов с небазальной формой гипертрофии [44]. Так, анализ 418 операций показал снижение градиента в выходном тракте левого желудочка с 85 до 19 мм рт. ст. в большинстве случаев [45]. Выраженный эффект отмечен у пациентов с аномальным прикреплением папиллярных мышц к передней створке митрального клапана, у которых методика позволяла устранить обструкцию и митральную регургитацию без необходимости прямого вмешательства на папиллярных мышцах [46].

Хотя как хирургическая миоэктомия, так и трансапикальная септальная миоэктомия на работающем сердце эффективно снижают градиенты в выходном тракте левого желудочка (ГВТЛЖ, LVOTG, left ventricular outflow tract pressure gradient) и улучшают симптомы, сравнительные данные остаются ограниченными, и существуют потенциальные различия в отношении смертности, сложности процедуры, повреждения проводящей системы и частоты имплантации кардиостимулятора.

Для оценки и сравнения опубликованных результатов хирургической миэктомии и трансапикальной септальной миэктомии на работающем сердце при ОГКМП, был проведен систематический обзор и мета-анализ [47].

1.4.1 Сравнение методики Морроу и трансапикальной септальной миэктомии на работающем сердце у пациентов с ГКМП: систематический обзор и мета-анализ

Целью систематического обзора литературы было проведение оценки и сравнения опубликованных результатов хирургической миоэктомии и

трансапикальной септальной миэктомии на работающем сердце при ГКМП с акцентом на эхокардиографические и клинические показатели.

Систематический поиск в базах данных PubMed, Web of Science, Cochrane Library и ScienceDirect (январь 2014 г. – май 2025 г.) выявил 1247 первоначально найденных публикаций. Из них после удаления дубликатов осталось 983, после скрининга по названию и аннотации — 412, после полнотекстового анализа в обзор включено 320 публикаций. Распределение работ: эпидемиология и морфология — 38; генетика и каскадный скрининг — 71; диагностика и визуализация (ЭхоКГ, МРТ) — 49; медикаментозная терапия, включая ингибиторы миозина, — 27; септальная миоэктомия — 78; алкогольная и радиочастотная аблация — 21; коррекция SAM-синдрома и митрального клапана — 36. PRISMA-схема представлена в секции «Материалы и методы» (рисунок 2).

24 обсервационных исследования, включающих 3732 пациента (2824 пациента перенесли хирургическую миэктомию; 908 – трансабдоминальную миэктомию с митральным клапаном), вошли в систематический обзор [46,p. 1995].

Большинство включённых работ были когортными исследованиями с географической представленностью работ из Китая, Европы и Северной Америки. Средний возраст участников в группе хирургической миэктомии варьировался от 44,1 до 52,7 лет, а в группе ТСМ-РС — от 46,0 до 50,0 лет. Средняя продолжительность наблюдения в группе хирургической миэктомии составляла от 12 до 164,4 месяцев, а в группе ТСМ-РС преимущественно короче — от 3,0 до 34,4 месяцев (Приложение Л, таблица Л.1).

Первичным исходом было изменение градиента давления в выходном тракте левого желудочка. Предоперационное значение ГВТЛЖ варьировалось от 56 ± 10 мм рт. ст. до 108,6 ± 49,8 мм рт. ст. в группе хирургической миэктомии и от 57,2 ± 28,6 до 92,2 ± 4,0 мм рт. ст. в группе ТСМ-РС. Оба метода приводили к выраженному снижению градиента в выносящем тракте левого желудочка, при этом значения при последующем наблюдении часто были ниже 15 мм рт. ст. В мета-анализе суммарное среднее различие (до операции – после операции) составило примерно −61.6 ммHg (95% ДИ −66.8; −56.4; $p<0.001$).

Вторичные исходы включали изменение функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), распространенность митральной регургитации средней и тяжелой степени (МР ≥ 2), краткосрочную (30-дневную) и долгосрочную смертность, а также частоту послеоперационной имплантации постоянного кардиостимулятора.

Доля пациентов с ФК по классификации NYHA III–IV класса до операции варьировалась от 17,5% до 100% в исследованиях хирургической миэктомии и от 42,1% до 82,0% в исследованиях ТСМ-РС. Послеоперационный ФК III–IV существенно снижался в большинстве исследований, часто до 10%.

Умеренная или тяжелая митральная регургитация (МР ≥ 2) присутствовала у 16,8%–75,6% пациентов до операции в группе хирургической миэктомии и снижалась до менее 10% во многих исследованиях после операции. Аналогично,

частота МР снижалась после ТСМ-РС, хотя предоперационные данные по МР были представлены в меньшем количестве исследований.

30-дневная смертность после хирургической миэктомии варьировалась от 0% до 6,3%, при этом в большинстве исследований сообщалось о показателе ниже 1%.

Долгосрочная смертность сообщалась по-разному в разных исследованиях. В группе хирургической миэктомии имеющиеся данные указывали на низкие, но неоднородные показатели долгосрочной смертности, тогда как в группе ТСМ-РС долгосрочный период наблюдения был, как правило, короче, а данные о смертности либо не сообщались, либо ограничивались опытом отдельных центров. Для ТСМ-РС 30-дневная смертность составила ≤2,1%. Хотя статистическая неоднородность результатов смертности была умеренной, клиническая неоднородность, вероятно, была выше из-за различий в сопутствующих хирургических процедурах в разных исследованиях.

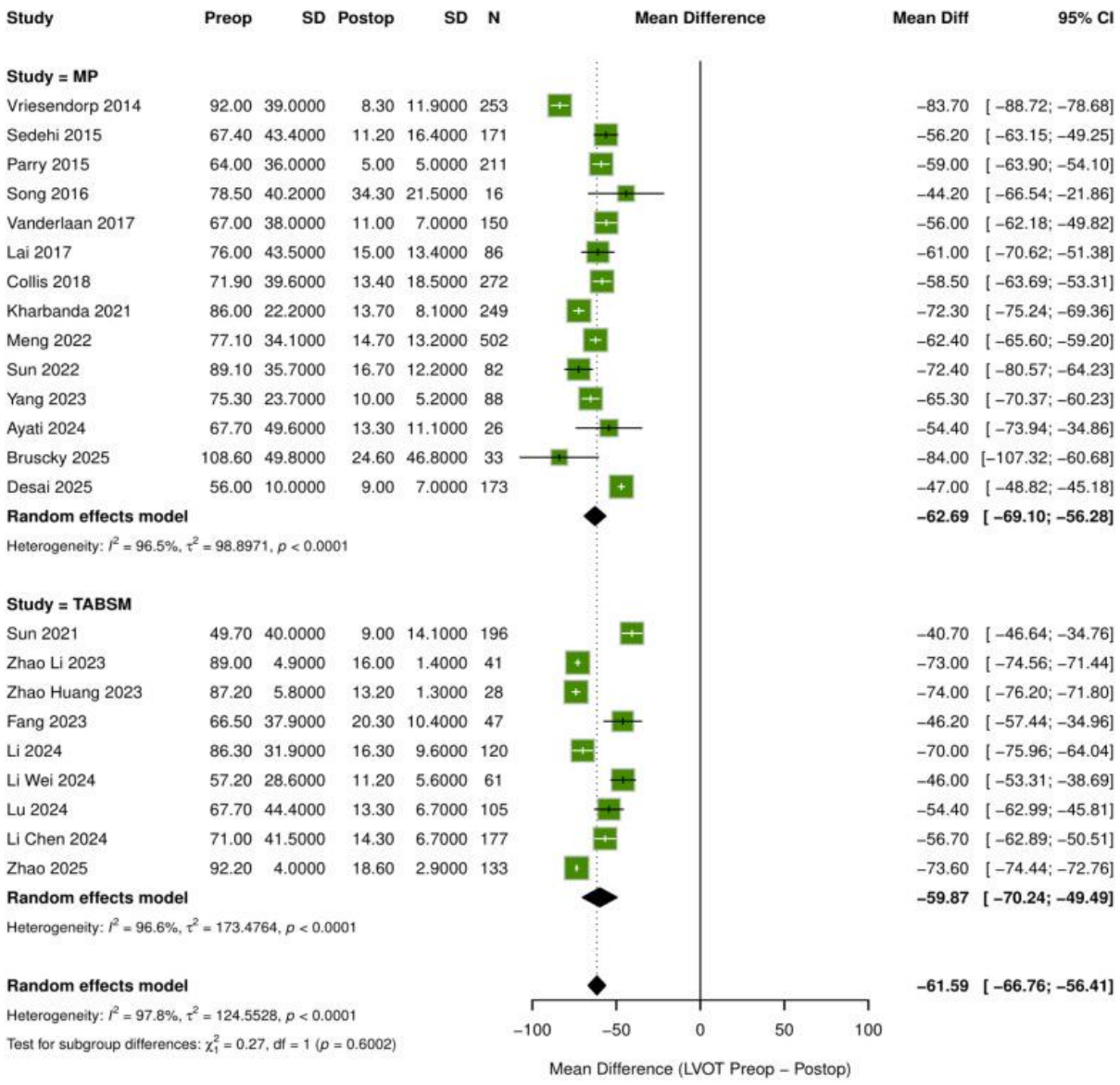
Частота послеоперационной имплантации кардиостимулятора после хирургической миэктомии варьировалась от 0,4% до 24,2%, при этом в нескольких исследованиях были показаны показатели выше 6%. После ТСМ-РС частота имплантации кардиостимулятора была, как правило, ниже, от 0,8% до 3,4%, хотя в нескольких исследованиях этот показатель не был указан.

Клинические результаты, представленные по исследованиям, обобщены в Приложении Л, таблице Л.1.

Была проведена оценка риска предвзятости ROBINS-I (Приложение Л, таблица Л.2). Большинство исследований имели умеренный и серьёзный общий риск смещения, главным образом из-за смешивающих факторов (67% исследований имели высокий риск, и еще 33% - средний риск), недостатка данных (79% исследований имели средний риск) и селективной отчетностью результатов (в 100% отмечался средний риск). Общая оценка риска предвзятости ROBINS-I составила 58% высокого и 42% среднего риска. Эти результаты существенно не изменили выводы нашего анализа, но подчеркнули необходимость осторожности при интерпретации наблюдательных данных.

Были проведены мета-анализ и мета-регрессия с использованием модели случайных эффектов.

Мета-анализ, включающий в общей сложность 24 исследований, оценивал эффективность хирургической миэктомии по ключевым кардиологическим исходам. Объединённый анализ показал статистически значимое снижение ГВТЛЖ (средняя разница −61,59 мм рт.ст.; 95% ДИ: −66,76 до −56,41; $p < 0,001$), хотя и с существенной гетерогенностью ($I^2 = 97,8\%$) (рисунок 4).



MD - среднее различие; CI - доверительный интервал; MP - процедура Морроу (хирургическая миоэктомия)

Рисунок 4 – Диаграмма Фореста: средние различия градиента давления в выходном тракте левого желудочка после септальной миэктомии

Подгрупповый анализ не выявил статистически значимого преимущества ни одной техники по снижению ГВТЛЖ (тест на различия между подгруппами: p≈0.60).

Доля пациентов в ФК III–IV по классификации NYHA существенно уменьшилась после вмешательства (пул-разность рисков ≈ −0.57, p<0.001), то есть наблюдалось клинически значимое улучшение функционального состояния.

Степень умеренной-тяжёлой митральной регургитации (MP ≥ 2) также снизилась (пул-разность рисков ≈ −0.54, p<0.001). Улучшение MP было отмечено в обеих группах; в ряде работ эффект по MP был более выражен после ТСМ-РС, что авторы связывают с возможностью резекции средне- и апикальных сегментов при трансапикальном доступе.

Необходимость постоянной имплантации кардиостимулятора была статистически выше после трансаортальной миэктомии: ~6% против ~2% после ТСМ-РС; междугрупповое отношение шансов ОШ ≈ 2.35 (95% ДИ 1.07–5.17; p=0.03). Авторы связывают это с большей близостью классического доступа к проводящей системе.

Межисследовательская гетерогенность по основным исходам была высокой (I^2 для ГВТЛЖ и ФК по классификации NYHA > 95%). ROBINS-I показал преимущественно умеренный–серьёзный риск смещения в большинстве включённых когорт.

В мета-регрессиях выявлены значимые предикторы: возраст и качество исследования ассоциировались с величиной улучшения ФК; длительность наблюдения — с улучшением МР и с долей долгосрочной смертности; остаточная МР была связана с повышенной долгосрочной смертностью (таблица 1).

Авторы делают вывод, что обе техники эффективны и безопасны, а классическая трансаортальная миоэктомия остаётся «золотым стандартом», тогда как ТСМ-РС представляет собой перспективную минимально инвазивную альтернативу, особенно при средне- и апикальной морфологии или в повторных операциях. При этом подчёркивается необходимость проспективных многоцентровых исследований с унифицированными исходами и более длительным наблюдением для окончательной оценки сравнительной эффективности и безопасности.

Авторы отметили основными ограничениями наблюдательный характер всех исследований, неполноту и неоднородность отчётности (вариабельность в описании сопутствующих процедур, различия в определениях МР, отсутствие провокационных измерений ГВТЛЖ), которые увеличивают риск смещения, а также короткий срок наблюдения в большинстве ТСМ-РС-серий, что ограничивает сравнение долгосрочных исходов.

Таблица 1 – Метарегрессионный анализ предикторов клинических исходов

Результат	Предиктор	β (Оценка)	95% ДИ	p-значение	R^2 (%)	k	Тип модели
ФК по NYHA	Возраст	+0, 034	0,006–0,063	0,019	100	10	Множественный
	Продолжительность последующего времени	–0,0015	–0,0031 до +0,0001	0,072			
ГВТЛЖ	Возраст	+4,64	–2,52 до +11,80	0,204	13	23	Одинарный
	Продолжительность последующего времени	+0,069	–0,22 до +0,36	0,645	0		
МР	Возраст	–0,0253	–0,057 до +0,007	0,122	76,6	14	Множественный
	Продолжительность последующего времени	–0, 0031	–0,0050 до –0,0011	0,0024			
30-дневная смертность	Возраст	–0,0326	–0,2391 до +0,1739	0,757	11,2	18	Множественный
	Продолжительность последующего времени	+0, 0101	–0,0016 до +0,0218	0,0897			
	ГВТЛЖ (после операции)	+0,0557	–0,1415 до +0,2530	0,5797	0	5	Одинарный
	ФК по NYHA (после операции)	+2,1528	–10,03–+14,33	0,7291	0		
	МРТ (после операции)	+15,1708	–6,73 до +37,07	0,1745	100		
Долгосрочная смертность	Продолжительность последующего времени	+0,0239	0,0064–0,0413	0,0073	33,8	15	Множественный
	Возраст	+0,1109	–0,1888 до +0,4106	0,468			
	МРТ (после операции)	80,21	10,01–150,41	0,025	63,9	4	Одинарный
	ГВТЛЖ (после операции)	0,03	–0,83 до +0,89	0,949	0		
	ФК по NYHA (после операции)	16,07	–22,7 до +54,8	0,416	0		
Имплантация кардиостимулятора	Возраст	+0,129	–0,117 до +0,374	0,306	5,0	18	Множественный
	Продолжительность последующего времени	+0,015	–0,0002 до +0,030	0,053			

1.4.2 Альтернативные инвазивные варианты лечения ГКМП

Алкогольная септальная абляция (АСА) представляет собой устоявшуюся альтернативу хирургической миэктомии у отдельных пациентов с обструктивной ГКМП. Крупные наблюдательные когорты продемонстрировали приемлемую среднесрочную и долгосрочную выживаемость после АСА [48,49]. Однако эта процедура связана с немалой частотой нарушений проводимости, необходимостью имплантации постоянного кардиостимулятора и периодической потребностью в повторной терапии по уменьшению межжелудочковой перегородки [50]. Кроме того, при сравнении долгосрочных результатов у молодых пациентов АСА уступала миоэктомии [51]. В настоящем исследовании мы не ставили перед собой цель сравнить миэктомию межжелудочковой перегородки с АСА; скорее, мы сосредоточились на оптимизации хирургического планирования в рамках стратегии, основанной на миэктомии.

Двухкамерная стимуляция исследовалась как терапевтический вариант для снижения градиента в выходном тракте левого желудочка и выраженности систолического переднего движения митрального клапана у отдельных пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Ряд исследований показал, что стимуляция может уменьшать градиент выходного тракта левого желудочка и улучшать симптомы и функциональный класс пациентов. Однако её гемодинамическая эффективность часто ограничена и уступает методам редукции межжелудочковой перегородки, особенно хирургической септальной миэктомии [52]. Поэтому данный метод преимущественно рассматривается у пациентов, которым противопоказана инвазивная редукция перегородки.

Радиочастотная катетерная абляция стала экспериментальным малоинвазивным методом уменьшения межжелудочковой перегородки [53]. Ранние исследования демонстрируют снижение градиента и улучшение симптомов; однако опыт остается ограниченным, и сохраняются проблемы безопасности, такие как атриовентрикулярная блокада. В настоящее время недостаточно сравнительных данных для подтверждения целесообразности метода в качестве стандартной альтернативы хирургической миэктомии.

Минимально инвазивные хирургические подходы к миэктомии перегородки, включая правостороннюю мини-торакотомию или роботизированные методики, продемонстрировали свою осуществимость и благоприятные краткосрочные результаты в специализированных центрах [54]. Эти методики направлены на уменьшение хирургической травмы при сохранении эффективности резекции перегородки с удовлетворительными гемодинамическими результатами и улучшением качества жизни [55]. Однако основные принципы анатомической резекции остаются сопоставимыми с традиционной трансаортальной миэктомией.

Сводный сопоставительный анализ современных методов лечения ОГКМП по данным клинических рекомендаций и крупнейших метаанализов приведён в таблице 2.

Таблица 2 - Сравнительная характеристика методов лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии

Метод	Класс / уровень (ESC 2023)	Снижение пикового ГВТЛЖ	30-дневная летальность	Постоянная ЭКС	5-летняя выживаемость	Примечания	Источник
1	2	3	4	5	6	7	8
Септальная миоэктомия (Morrow, расширенная)	I / B	70–80 %	0,3–1,0 %	3–10 %	94–97 %	Золотой стандарт; оптимальна при анатомически сложных случаях	Schaff H.V. , 2024 [5,p. 271]; Cui H., 2022 [49,p. 3405]; ESC 2023 [26,p. 1097]
Трансапикальная миоэктомия на работающем сердце (TABSM)	IIb / C	75–85 %	≤2,1 %	0,8–3,4 %	— (короткий срок наблюдения)	Минимально инвазивная альтернатива миоэктомии; данные накапливаются	Fang J., 2023 [42,p. 117]; Qamar Y., 2025 [43,p. 575]
Алкогольная септальная аблация (ACA)	I / B	60–70 %	0,8–1,2 %	8–16 %	88–92 %	Предпочтительна у пожилых и при высоком хирургическом риске	Cui H., 2022 [49,p. 3405]; Tokita Y., 2024 [47,p. 166]
Радиочастотная катетерная аблация	IIb / C	50–60 %	≤1 %	7–12 %	нет данных	Ограниченная доказательная база; требует дальнейшего изучения	Yang H., 2020 [52,p. 173]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
Двухкамерная ЭКС	IIb / C	20 – 30 %	<0,5 %	— (имплантат)	нет данных	Рекомендуется лишь при наличии показаний к ЭКС по иным причинам	Erwin J.P., 2000 [51,p. 755]
Мавакамтен (ингибитор миозина)	IIa / B	60 – 70 %	не применимо	не применимо	нет данных (≥3 лет MAVA-LTE)	Первый одобренный ингибитор сердечного миозина; требует мониторинга ФВ	Olivotto I., 2020, EXPLORER-HCM [31,p. 86]
Афикамтен (ингибитор миозина)	IIa / B	60 – 70 %	не применимо	не применимо	нет данных (≥2 лет FOREST-HCM)	Новый ингибитор миозина с благоприятным профилем безопасности	Maron M.S., 2024; SEQUOIA-HCM [35,p. 146]
Примечание - MAVA-LTE - Mavacamten Long-Term Extension study; FOREST-HCM - Functional Outcomes and Remodeling Evaluation in Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy; EXPLORER-HCM - Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy; SEQUOIA-HCM - Safety, Efficacy, and Quantitative Understanding of Obstruction Impact in Hypertrophic Cardiomyopathyю							

Таким образом, септальная миоэктомия остаётся основным методом лечения большинства пациентов с тяжёлыми симптомами сердечной недостаточности, устойчивыми к медикаментозной терапии, и при выполнении в специализированных центрах относится к числу наиболее безопасных операций на открытом сердце, с операционной летальностью около 0,3%.

В значительном числе случаев септальная миоэктомия сопровождается дополнительными вмешательствами на митральном клапане, направленными на устранение структурных факторов обструкции, включая пликацию удлинённых створок митрального клапана, иссечение хорд с реимплантацией искусственных хорд, а также мобилизацию и переориентацию папиллярных мышц [56,57].

Учитывая важную роль систолического переднего движения митрального клапана в патогенезе обструкции выводного тракта левого желудочка, особое значение приобретает анализ хирургических методов его коррекции.

1.4.3 Способы хирургической коррекции SAM-синдрома

Как было описано в предыдущих подглавах, трансаортальная септальная миоэктомия, или операция Морроу, введенная в 1968 году и включающая резекцию базального отдела межжелудочкового перегородки, остаётся «золотым стандартом» хирургического лечения ОГКМП [58]. Эта методика демонстрирует

высокий уровень успеха - снижение градиента, улучшение симптомов и долгосрочную выживаемость, с низкой летальностью операции [32,p. 159].

Однако у части пациентов после миэктомии сохраняются систолическое переднее движение (SAM) передней створки митрального клапана и митральная регургитация [59]. В свою очередь, систолическое переднее движение передней створки митрального клапана обусловлено удлинением створок митрального клапана, что рассматривается как одно из ранних фенотипических проявлений гипертрофической кардиомиопатии, особенно у пациентов, у которых базальная толщина перегородки не столь велика [60].

Как правило, удлинённая часть передней створки превышает плоскость коаптации, что играет центральную роль в развитии SAM [61]. При этом поток крови в поздней диастоле и начале систолы попадает под большую часть выступающей створки, создавая силы потока, которые способствуют её смещению к межжелудочковой перегородке [62]. После контакта передней створки митрального клапана с межжелудочковой перегородкой происходит дальнейшее проникновение створки в выходной тракт левого желудочка за счёт давления крови, усиливая обструкцию [63].

У многих пациентов с ОГКМП наблюдается удлинение митральных створок по сравнению с показателями здоровых людей [64]. В исследовании Guo и соавт. показано, что у пациентов с обструктивной формой заболевания наличие патогенных мутаций в саркомерных генах MYH7 и MYBPC3 ассоциируется с увеличением длины створок митрального клапана, причём мутации MYH7 связаны с более выраженным клиническим фенотипом и независимо коррелируют с удлинением створок наряду с увеличением объёма левого желудочка, что подчёркивает роль генетических и гемодинамических факторов в формировании митрально-зависимой обструкции [65].

Удлинение передней створки митрального клапана является одним из ключевых факторов сохранения SAM после септальной миэктомии. По данным исследований, остаточная митральная регургитация и SAM сохраняются примерно у 10–15% пациентов, что, в свою очередь, трехкратно повышает риски реинтервенций в будущем из-за рецидивов выраженной MR [66].

Это свидетельствует о важности коррекции митрального аппарата как самостоятельной цели хирургии. В литературе предложено множество хирургических техник для коррекции митральной анатомии. Вертикальная пликация (McIntosh–Кули) уменьшает ширину передней створки путём создания вертикальной складки, однако приводит к выраженной деформации створки и нарушению кооптации с последующей центральной регургитацией [67]. Горизонтальная пликация (Swistel) укорачивает высоту передней створки, особенно если длина передней створки превышает 30 мм или более 17 мм/м² площади поверхности тела (RPR (resection-plication-release) strategy), но также вызывает значительную травматизацию ткани и центральную митральную недостаточность [61,p. 1318]. Метод edge-to-edge (Альфьери) фиксирует сегменты A2-P2, эффективно предотвращая SAM [68], однако со временем приводит к прогрессирующему митральному стенозу. Ретенционная пластика по

Hetzer дополнительно фиксирует края створок, предотвращая смещение передней створки [69], но требует расширенного доступа и нередко вызывает комбинированную дисфункцию (стеноз + регургитацию) в послеоперационном периоде.

Современные тенденции в хирургии ОГКМП всё чаще ориентированы на индивидуализацию подхода к пациентам: при выраженной анатомической патологии митрального клапана может применяться пликация или укорочение митральных створок как дополнение самой миэктомии [70]. Это позволяет адресовать не только перегородочную гипертрофию, но и вальвулярный компонент, ответственный за сохранение или рецидив SAM.

В контексте этого клинического и анатомического разнообразия, разработка способа пликации передней створки митрального клапана, устраняющий SAM-синдром, улучшающий кооптацию створок митрального клапана, и не вызывающий разного рода её дисфункцию в послеоперационном периоде, для достижения наилучших клинических результатов хирургического лечения пациентов с ОГКМП является актуальной задачей. В нашем исследовании мы предложили новый хирургический способ пликации сегмента А2 передней створки митрального клапана, направленный на точечную коррекцию удлинённой зоны, что может уменьшить SAM и улучшить гемодинамику без необходимости выполнения радикальной миэктомии или сложных реконструкций, включая протезирования митрального клапана.

1.4.4 Способы предоперационной визуализации межжелудочковой перегородки перед септальной миоэктомией

Одним из критических компонентов, влияющих на эффективность и безопасность хирургического вмешательства при выполнении септальной миоэктомии, является определение толщины иссекаемой ткани межжелуждочковой перегородки.

Септальная миоэктомия предполагает удаление гипертрофированного миокарда из базальной части межжелудочковой перегородки, расширяя резекцию по окружности и дистально до уровня папиллярных мышц, с разобщением последних между собой и от стенок левого желудочка, а также удаление аномальных мышечных пучков, которые являются неотъемлемыми признаками гипертрофической кардиомиопатии.

Вместе с тем клинико-анатомическая гетерогенность ОГКМП, особенно у пациентов с умеренно выраженной или мозаичной формой гипертрофии межжелудочковой перегородки, создаёт существенные трудности для стандартного хирургического подхода, что в свою очередь, повышает риски развития неблагоприятных исходов.

В этой группе пациентов формирование обструкции зачастую обусловлено не только толщиной перегородки, но и сложным взаимодействием её геометрии с аномалиями митрального клапанного аппарата, что ранее нередко приводило к необходимости протезирования митрального клапана и, соответственно, увеличению риска послеоперационных осложнений. Неточная анатомическая

реконструкция их во время планирования объема септальной миоэктомии у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией является причиной клинической неэффективности хирургического лечения или развития ятрогенного дефекта межжелудочковой перегородки [71].

С учётом указанных ограничений традиционных хирургических методик сохраняется актуальная потребность в совершенствовании оперативной тактики при ОГКМП, направленной на повышение точности вмешательства и индивидуализацию объёма резекции миокарда [72].

Наиболее близким по технической сущности к предлагаемому способу для планирования септальной миоэктомии является традиционное использование трансторакальной и транспищеводной эхокардиографии [73]. Ограничениями эхокардиографии являются недооценка или переоценка максимальной толщины гипертрофии, отсутствие точного понимания анатомии межжелудочковой перегородки и определения компонентов гипертрофической кардиомиопатии, требующих удаления во время хирургической процедуры.

Достижения в неинвазивной кардиологической визуализации, в частности эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца, привели к значительному прогрессу в областях ранней диагностики, фенотипической характеристики и стратификации рисков [74]. С развитием цифровых технологий в области кардиовизуализации нашли свое применение компьютерные и трехмерные модели (слепок) сердца, основанные на МРТ и компьютерной томографии сердца, используемые для планирования септальной миоэктомии [75,76]. Недостатками этих способов являются дороговизна, необходимость дополнительного оборудования и продолжительность подготовки 3D-модели для септальной миоэктомии. Также во время хирургической процедуры значительно удлиняется время операции за счет этапа сопоставления удаленных мышц с 3D-моделью. Кроме того, значимым ограничением применения способа трехмерных моделей является отсутствие картирования межжелудочковой перегородки и стенок левого желудочка для точного понимания анатомии.

В данном контексте предоперационное картирование межжелудочковой перегородки с использованием магнитно-резонансной томографии рассматривается как перспективный инструмент, позволяющий детально оценить пространственные и морфологические особенности перегородки, определить оптимальные зоны и глубину миоэктомии, а также снизить риск неполной коррекции или избыточной резекции [77]. Высокая информативность МРТ сердца при количественной оценке толщины миокарда и выявлении гипертрофии в труднодоступных для эхокардиографии зонах дополнительно расширяет возможности предоперационного планирования [78]. В связи с этим разработка и внедрение МРТ-ориентированного подхода к планированию трансаортальной септальной миоэктомии представляются перспективным направлением, способным повысить эффективность и воспроизводимость хирургического лечения, особенно у пациентов со средневыраженной и неоднородной гипертрофией межжелудочковой перегородки.

Таким образом, разработка способа дооперационной персонализированной детальной реконструкции геометрии межжелудочковой перегородки, путём её картирования у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией для снижения технической сложности самой операции, предупреждения развития ятрогенного дефекта межжелудочковой перегородки и достижения наилучших клинических результатов расширенной септальной миоэктомии является актуальной задачей.

1.5 Современное состояние диагностики и лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии в Республике Казахстан

В настоящее время в Республике Казахстан отсутствуют крупные национальные эпидемиологические регистры пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, что ограничивает возможность оценки распространенности заболевания и анализа клинических характеристик пациентов, включая межпопуляционные различия в выраженности фенотипа и особенностях течения болезни [79].

Диагностика и лечение ОГКМП в Казахстане осуществляются в рамках оказания специализированной кардиологической и кардиохирургической помощи и регламентируются национальными клиническими протоколами и стандартами организации медицинской помощи. Специализированная кардиохирургическая помощь пациентам с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией в Республике Казахстан оказывается на базе Национального научного кардиохирургического центра (ННКЦ, Астана) и НИИ кардиологии и внутренних болезней (Алматы), а также других профильных высокоспециализированных медицинских организаций.

Согласно клиническому протоколу диагностики и лечения «Гипертрофическая кардиомиопатия», утверждённому Министерством здравоохранения Республики Казахстан, заболевание рассматривается как самостоятельная нозологическая единица и предусматривает применение современных методов диагностики и лечения [80]. В частности, протокол рекомендует проведение клинического скрининга родственников первой линии родства пациентов с ГКМП, в сочетании с генетическим тестированием или без него, а также использование магнитно-резонансной томографии сердца в случаях недостаточной информативности эхокардиографии.

Вместе с тем, следует отметить, что указанный документ отражает диагностические и терапевтические подходы на момент его утверждения и требует сопоставления с современными международными рекомендациями. В настоящее время ряд положений нуждается в актуализации в части генетического тестирования, применения ингибиторов миозина (мавакамтен, афикамтен) и расширения показаний к миоэктомии в соответствии с рекомендациями ESC 2023.

Терапевтическая стратегия при ОГКМП включает ступенчатый подход, предусматривающий применение медикаментозной терапии и, при её недостаточной эффективности, использование инвазивных методов лечения. В

клиническом протоколе Республики Казахстан указано, что пациентам с симптомной формой заболевания и рефрактерностью к фармакологической терапии могут быть показаны методы септальной редукции, включая хирургическую септальную миоэктомию или катетерную алкогольную септальную абляцию.

В более широком контексте регионального опыта следует отметить данные крупных кардиохирургических центров стран СНГ. Так, по данным регистра НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, РФ), за 15 лет выполнено более 1200 миоэктомий, с накопленной операционной летальностью в серии менее 1%, что представляет собой одну из крупнейших серий вмешательств в регионе [81-83]. В НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева применяется модифицированная техника миосептэктомии (Бокерия–Борисов), отражающая развитие хирургических подходов в рамках СНГ школы кардиохирургии. Сопоставление этих данных с национальным опытом позволяет оценить результаты лечения ОГКМП в Казахстане в контексте региональной практики. В Российской Федерации генетическое тестирование при ГКМП рекомендовано, но применяется преимущественно в специализированных центрах и не является рутинным.

В Казахстане, несмотря на развитие хирургических методов, генетическое тестирование при подтверждении диагноза ОГКМП в настоящее время не входит в объём медицинской помощи, финансируемой в рамках гарантированного объёма бесплатной медицинской помощи (ГОБМП). Это в определённой степени ограничивает доступность молекулярно-генетической диагностики у пациентов с ОГКМП и затрудняет проведение полноценной генетической стратификации заболевания, включая каскадный семейный скрининг. Вместе с тем данное обстоятельство подчеркивает необходимость дальнейшего развития и интеграции генетических технологий в систему здравоохранения, что является важным условием для расширения возможностей прецизионной медицины и внедрения персонализированного подхода к ведению пациентов.

Таким образом, несмотря на наличие клинических рекомендаций и развитие кардиохирургической помощи, остаётся актуальным совершенствование диагностических и лечебных подходов к ведению пациентов с ОГКМП. В частности, перспективным направлением является научное обоснование и внедрение комплексных хирургических методов лечения, направленных на оптимизацию хирургического компонента терапии, а также на более детальное предоперационное изучение морфологических особенностей гипертрофированного миокарда для улучшения планирования септальной миоэктомии с использованием щадящих хирургических технологий. Данное направление легло в основу цели настоящего диссертационного исследования.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Программа диссертационного исследования

Для разработки научно обоснованного клинического алгоритма хирургического лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией в данной диссертационной работе применялись следующие методы: систематический обзор, нарративный обзор, анализ реальных клинических случаев, когортное историческое исследование и аналитический блок, которые были описаны в соответствующих разделах (таблица 3).

Таблица 3 – Виды, методы и объем исследования

Дизайн исследования		Использованные методы	Объем исследования
Подготовительный этап	Систематический обзор и мета-анализ	Анализ литературы в соответствии с PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)	24 исследования (3 732 пациента): 2 824 – хирургическая миоэктомия, 908 -ТСМ-РС
	Нарративный обзор	Обзор и синтез отечественных и зарубежных литературных источников	72 источника
Исследовательский этап	Ретроспективное описательно-сравнительное морфогенетическое исследование (реальные клинические случаи)	Анализ морфогенетических характеристик резецированного миокарда	4 пациента
	Пилотная клиническая апробация	Описательный клинико-инструментальный анализ безопасности и технической осуществимости новой хирургической методики	Одно клиническое наблюдение пациента
	Ретроспективное когортное исследование (реальные клинические случаи)	Анализ клинических исходов и эффективности комплексного хирургического подхода	76 пациентов с ОГКМП (2015–2022 гг.)
	Статистическая обработка	Обработка данных с использованием SPSS v20.0	Данные 76 пациентов

2.2 Проведение систематического обзора и мета-анализа

В рамках диссертационной работы было проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности двух методов хирургического лечения пациентов с ОГКМ: трансаортальной хирургической миоэктомии и

менее инвазивной трансапикальной септальной миэктомии на работающем сердце (ТСМ-РС) в виде систематического обзора существующей литературы.

2.2.1 Источник и регистрация протокола

Материалом исследования послужили опубликованные научные работы, посвящённые хирургическому лечению гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Протокол систематического обзора был зарегистрирован в PROSPERO — Международном проспективном реестре систематических обзоров (CRD420251075522). Предварительный поиск в реестре не выявил зарегистрированных протоколов аналогичных обзоров.

2.2.2 Источники данных и временные рамки

Поиск литературы проводился в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Cochrane Library и ScienceDirect. В обзор включались публикации, опубликованные с января 2014 по май 2025 года. Выбор 2014 года в качестве нижнего порога был обусловлен необходимостью анализа исследований, отражающих современную хирургическую практику, а также возможностью сопоставления с внедрённой в последние годы техникой трансапикальной септальной миэктомии в бьющемся сердце. После применения критериев включения и исключения для полнотекстового анализа было отобрано 595 исследований. Из них 571 были исключены из-за дублирования или перекрывающихся данных. В исследование вошло 24 исследования (15 из них были посвящены хирургической миэктомии, а 9 — ТСМ-РС) включающие 3 732 пациента: 2 824 — после хирургической миэктомии, 908 — после ТСМ-РС (рисунок 5).

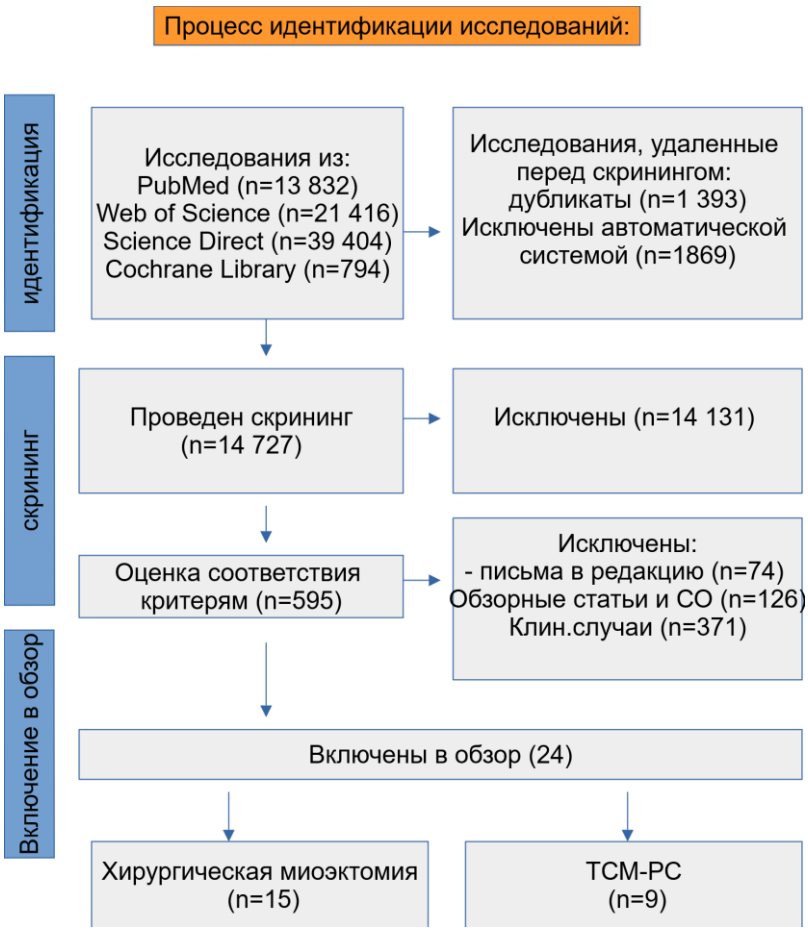


Рисунок 5 – Критерии отбора исследований в соответствии с PRISMA

2.2.3 Критерии включения и исключения

В обзор включались исследования, соответствующие следующим критериям:

1) когортные исследования или рандомизированные клинические испытания;

2) включение взрослых пациентов в возрасте ≥18 лет;

3) представление данных как минимум по двум из следующих исходов: градиент давления выносящего тракта левого желудочка (ГВТЛЖ), функциональный класс (ФК) по классификации NYHA, смертность, митральная регургитация ≥2 степени или послеоперационные осложнения (включая имплантацию постоянного кардиостимулятора);

4) публикация на английском языке в указанный временной период.

2.2.4 Извлекаемые показатели

Основным исходом исследования являлось изменение ГВТЛЖ. Вторичными исходами были: динамика функционального класса (ФК), распространённость умеренной и тяжёлой митральной регургитации (≥2), краткосрочная (30-дневная) и долгосрочная смертность, а также частота послеоперационной имплантации постоянных кардиостимуляторов. Все сроки наблюдения стандартизировались и указывались в месяцах.

2.2.5 Методы исследования

Систематический обзор выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA. Поиск литературы проводился с использованием комбинаций MeSH-терминов и ключевых слов свободного текста, объединённых логическими операторами AND/OR, и включал термины, относящиеся к хирургической миэктомии (в том числе процедуре Морроу и ТСМ-РС) и гипертрофической обструктивной кардиомиопатии.

Отбор исследований осуществлялся в два этапа: скрининг заголовков и аннотаций и последующий анализ полнотекстовых публикаций. Из включённых исследований извлекались данные о характеристиках публикаций и выборок, функциональном классе по классификации NYHA, исходном и послеоперационном градиенте выносящего тракта левого желудочка, митральной регургитации ≥2 степени, смертности и частоте имплантации постоянного кардиостимулятора. Анализ ГВТЛЖ проводился только в состоянии покоя.

При представлении данных в виде медианы и межквартильного диапазона значения преобразовывались в среднее и стандартное отклонение с использованием опубликованных статистических методов. Извлечение данных выполнялось двумя исследователями независимо; разногласия разрешались путём обсуждения.

Риск систематической ошибки оценивался с использованием инструмента ROBINS-I двумя авторами независимо с последующей оценкой межоценочной надёжности.

Качественный синтез включал структурирование результатов в зависимости от применяемой хирургической методики (хирургическая миоэктомия и ТСМ-РС). Мета-анализ проводился с использованием RStudio с применением модели случайных эффектов. Гетерогенность оценивалась с помощью Q-теста Кокрана, статистик I^2 и τ^2; дополнительно выполнялись подгрупповой анализ, оценка публикационной смещённости и мета-регрессия с учётом ковариатов на уровне исследований.

2.3 Ретроспективное описательно-сравнительное морфогенетическое исследование (реальные клинические случаи)

Для реализации первой задачи, выполняемой для определения генетических, гистоморфологических и фенотипических особенностей пациентов с ОГКМП, было проведено исследование на базе Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней (НИИКиВБ), охватывающее период 2020–2021 гг. Были включены четыре пациента, перенёсших хирургическое лечение по поводу обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Резецированная миокардиальная ткань пациентов подвергалась морфологическому исследованию, а также было проведено молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутаций, ассоциированных с гипертрофической кардиомиопатией. Для оценки различий в морфологических и генетических данных использовался описательный сравнительный анализ;

формальные методы статистической обработки не применялись из-за небольшого размера выборки.

2.3.1 Морфологическое исследование

Проведено описательное гистологическое исследование миокарда у 4 пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. После проведения хирургической процедуры - септальной миоэктомии, полученный биопсийный материал (резецированный миокард межжелудочковой перегородки) фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 7,2–7,4) в течение 24 часов, далее подвергали гистологической проводке в изопропиловом спирте 1-6 порций по 60 минут ручным способом. Полученные кусочки заливали парафином с использованием заливочного аппарата «Leica EG 1150 H» с получением парафиновых блоков, далее на микротоме «Leica RM 2125 RT» делали срезы толщиной 5 мкм.

Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином Майера и 1% водным раствором эозина (ручным методом) для общей морфологической оценки миокарда, выявления ядерных и цитоплазматических изменений кардиомиоцитов, архитектоники и клеточной дезорганизации. Дополнительно проводилась периодическая кислотно-шифовская реакция (Periodic acid–Schiff, PAS) для выявления и оценки накопления гликогена в кардиомиоцитах, в том числе его перинуклеарного распределения. PAS-позитивные структуры, как маркер углеводной дистрофии и нарушений энергетического обмена, определялись как участки цитоплазмы или внеклеточные элементы, окрашенные в розово-пурпурный цвет различной интенсивности. Оценка интенсивности и распределения окрашивания проводилась полуколичественно с использованием микроскопии при увеличениях ×10 и ×40.

Окрашивание трихромом Массона (Masson’s Trichrome) проведено для дифференцировки мышечной и соединительной ткани и оценки характера периваскулярного и перицеллюлярного фиброза (коллагеновые волокна – голубые/зелёные, мышечные волокна – красные). После окрашивания срезы заключали под покровные стёкла с использованием среды «Биомаунт» для долговременного сохранения и предотвращения выцветания красителей. Микроскопию и фотодокументацию проводили с использованием микроскопа «Leica DM 1000».

Гистологическое описание готовых стеклопрепаратов проводилось в лаборатории патоморфологии НИИКиВБ.

2.3.2 Генетическое тестирование

Молекулярно-генетическое тестирование проводилось в лаборатории «DLE» (Genética Humana, Doenças Raras e Genômica, Бразилия) (https://www.dle.com.br/). Определение мутационного профиля выполнялось методом секвенирования нового поколения, основанным на захвате целевых участков выделенной ДНК с последующим массовым параллельным секвенированием. Данный метод обеспечивает высокую чувствительность для

выявления точечных (single-nucleotide) и малых инсерционно-делеционных вариантов в генах, ассоциированных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Генетическая панель, использованная в данном исследовании, включала 17 ключевых генов, связанных с развитием ГКМП: ACTC1, DES, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PLN, PRKAG2, PTPN11, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR.

Перед проведением исследования все пациенты подписывали информированное согласие, в котором подробно разъяснялись цель и этапы процедуры. После получения согласия заполнялись стандартные формы с указанием Ф.И.О. пациента, даты и места взятия биоматериала, а также данных ответственного врача (Ф.И.О., контактный телефон, электронная почта). Всем пациентам забор биоматериала осуществлялся по методу «сухой капли крови» (Dried Blood Spot, DBS). В стерильных условиях внутривенно брали 1 мл венозной крови, которую равномерно наносили на диагностические карты с трафаретом, не выходя за границы обозначенных полей. Карты оставляли на три часа при комнатной температуре в защищённом от света месте для полного высушивания. После высыхания диагностические карты и подписанные формы согласия помещали в специальные транспортные конверты и отправляли в лабораторию DLE (Бразилия) для проведения NGS-анализа.

Для морфогенетического сопоставления были выбраны четыре пациента из числа оперированных больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, для которых был известен результат генетического тестирования. В анализ были включены один пациент с выявленной одной мутацией, один – с тремя мутационными вариантами, один – с отрицательным результатов теста и один пациент с неизвестным генетическим статусом, использованный как «слепой контроль».

2.4 Разработка метода пликации (описание клинического случая)

Для реализации второй задачи диссертационной работы нами предложен новый хирургический способ пликации передней створки митрального клапана для коррекции SAM-синдрома. В контексте клинического и анатомического разнообразия ОГКМП, мы преследовали цель точечной коррекции удлинённой зоны передней створки митрального клапана, направленный на уменьшение выраженности SAM-синдрома и улучшение гемодинамики без необходимости радикальной миэктомии или сложных реконструкций, включая протезирование митрального клапана, и при этом преследовали цель избежать разного рода её дисфункцию в послеоперационном периоде.

Проведена первичная клиническая апробация предложенной хирургической методики пликации митрального клапана на одном клиническом наблюдении, направленная на оценку технической осуществимости и безопасности вмешательства. Апробация способа пликации митрального клапана проведена в отделении кардиохирурги с лабораторией искусственного кровообращения и операционным блоком Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней (г. Алматы) с апреля 2023 по декабрь 2024г. По

разработанному методу пликации докторантом получено авторское свидетельство №53820 от «23» января 2025 года (Приложение Б).

Полученные данные использованы как этап верификации хирургической технологии и обоснования дальнейшего клинического применения.

2.5 Ретроспективное когортное исследование (реальные клинические случаи)

Для реализации третьей задачи диссертационной работы было проведено историческое когортное исследование, направленное на оценку эффективности комбинированного метода, включающего предоперационное МРТ-картирование утолщенной межжелудочковой перегородки, с использованием разработанного хирургического ретрактора и метода пликации митрального клапана при расширенной септальной миоэктомии у пациентов с ОГКМП. Исследование выполнено на базе НИИКиВБ г. Алматы в период с 2015 по 2023 годы.

2.5.1 Дизайн исследования и популяция

В данное когортное историческое исследование были включены 76 последовательных пациентов с диагнозом обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Все пациенты имели клинические симптомы, несмотря на получаемую оптимальную медикаментозную терапию, и ранее не подвергались хирургическому лечению.

Критериями включения были следующие факторы:

– подтверждённый диагноз обструктивной ГКМП;

– пиковый градиент в выходном тракте левого желудочка (ГВТЛЖ) ≥50 мм рт.ст. в покое или достигнутый при функциональной провокации (проба Вальсальвы или нагрузочный тест), при этом с наличием клинически значимых симптомов у всех пациентов с ОГКМП;

– толщина межжелудочковой перегородки ≥15 мм по данным эхокардиографии или МРТ;

– отсутствие ранее выполненных хирургических вмешательств на межжелудочковой перегородке.

Критерии исключения были представлены следующими факторами:

– пиковый градиент (ГВТЛЖ) <50 мм рт. ст. как в состоянии покоя, так и при провокации;

– бессимптомные пациенты;

– толщина межжелудочковой перегородки <15 мм;

– наличие других значимых структурных пороков сердца, требующих альтернативной хирургической тактики.

Клинико-демографические характеристики включали возраст, пол, исходные клинические симптомы, функциональный класс по классификации NYHA и сопутствующую патологию.

Данные пациентов извлекались ретроспективно из медицинской документации, включая истории болезни, протоколы инструментальных исследований, операционные отчёты и выписки. Для каждого клинического

случая проводился последовательный анализ демографических характеристик, анамнеза, клинической симптоматики, результатов инструментальной диагностики, особенностей хирургического вмешательства и послеоперационного течения.

2.5.2 Предоперационное картирование межжелудочковой перегородки под контролем МРТ

Всем пациентам, которым планировалось проведение расширенной трансаортальной септальной миэктомии, кроме стандартного эхокардиографического исследования выполнялось предоперационное МРТ-картирование межжелудочковой перегородки. Целью данного этапа являлось получение детализированной информации о геометрии, протяжённости и локализации гипертрофированных сегментов межжелудочковой перегородки.

Полученные данные использовались как персонализированный инструмент предоперационного планирования, позволяющий оптимизировать объём резекции и снизить риски как остаточной обструкции LVOT, так и риски ятрогенных осложнений.

По методу предоперационного картирования межжелудочковой перегородки под контролем МРТ автором получено авторское свидетельство №53211-1 от «9» января 2025 года (Приложение А).

2.5.3 Разработка и применение септального ретрактора.

Для улучшения визуализации и обеспечения стабильного доступа к различным уровням межжелудочковой перегородки и структурам левого желудочка через корень аорты применялся специально разработанный авторами септальный ретрактор. Автором получен патент на изобретение №36799 (Приложение В), а также акты внедрения (Приложения Г, Д, И).

2.5.4 Комплексный хирургический подход

Для планирования трансаортальной септальной миэктомии использовались данные трансторакальной и трансэзофагеальной эхокардиографии, цветовой допплерографии, коронарной ангиографии, левой вентрикулографии, а также разработанный авторами протокол предоперационного картирования межжелудочковой перегородки с использованием магнитно-резонансной томографии.

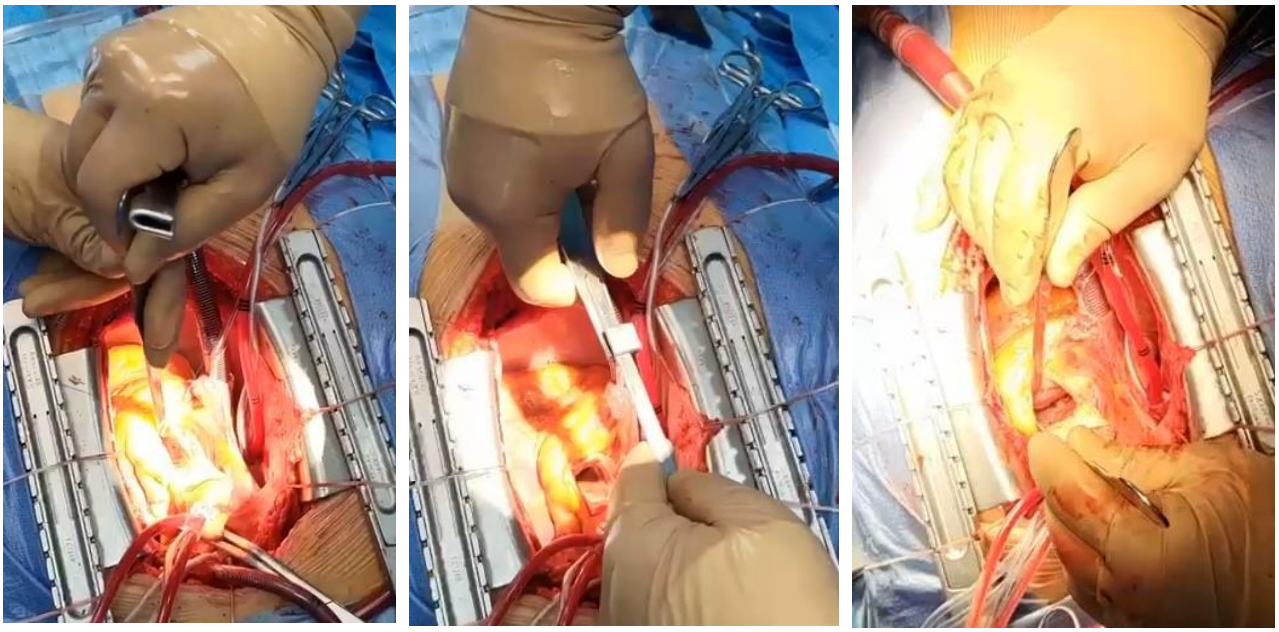
Хирургическое вмешательство включало мобилизацию папиллярных мышц, резекцию аномальных фиброзных и мышечных тяжей, выполнение трансаортальной септальной миэктомии и трансаортальную пластику митрального клапана с иссечением фиброзно изменённых и ретрагированных вторичных хорд. После мобилизации папиллярных мышц выполнялась септальная миоэктомия.Объём резекции миокарда определялся индивидуально с учётом толщины межжелудочковой перегородки и анатомических особенностей пациента. В большинстве случаев масса резецированной миокардиальной ткани не подсчитывалась. Интраоперационное ориентирование основывалось на

анатомической оценке и данных предоперационного МРТ-картирования, при этом целевым ориентиром являлась резекция приблизительно одной трети толщины перегородки в зоне максимальной гипертрофии.

После миэктомии оценивалась желудочковая поверхность передней створки митрального клапана для определения необходимости рассечения вторичных хорд. Решение принималось на основании данных интраоперационной трансэзофагеальной эхокардиографии и визуальной оценки хирурга. Вторичные хорды, особенно прикрепляющиеся вблизи свободного края передней митральной створки, рассекались избирательно в зависимости от их предполагаемой роли в формировании обструкции выводного тракта левого желудочка. Количество резецированных хорд определялось индивидуальными анатомическими особенностями. На этапе реконструкции митрального клапана, помимо техники Альфьери, в ряде случаев применялась разработанная авторами методика пликации удлинённой передней митральной створки.

Для обеспечения адекватной визуализации и доступа к межжелудочковой перегородке через корень аорты использовался специально разработанный септальный ретрактор (патент на изобретение №36799 (Приложение В диссертации).

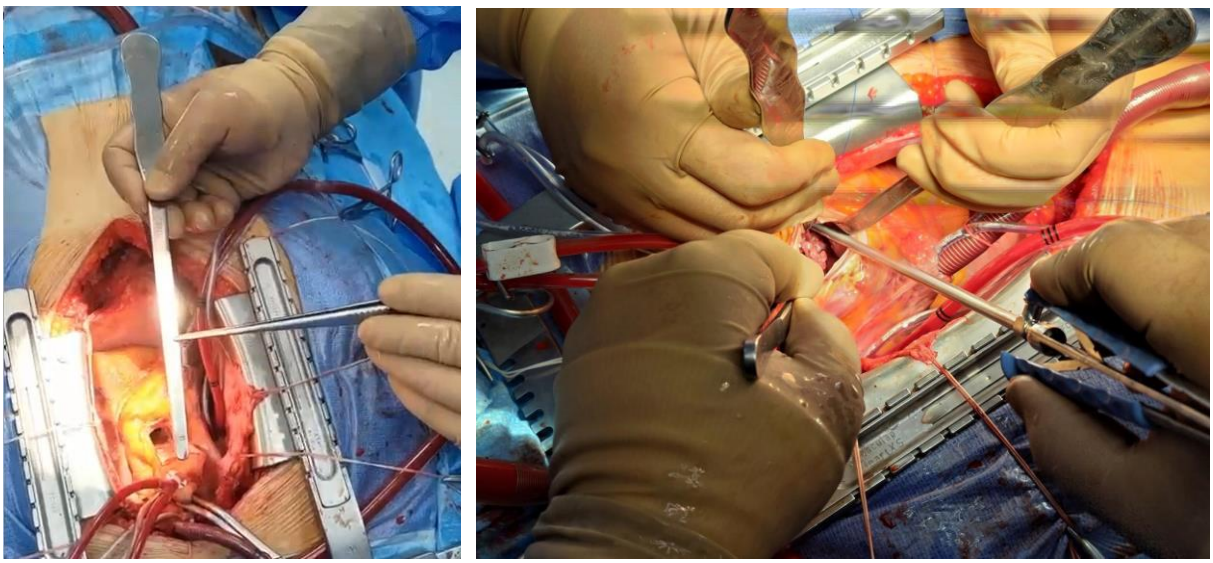
Репрезентативные интраоперационные изображения, демонстрирующие хирургический доступ, позиционирование ретрактора и объём резекции перегородки, представлены на рисунке 6.



(а) (б) (в)

а) – Позиционирование под руку ассистента; б) – Формирование изгиба под заданный угол и длину; в) – Динамическое изучение всех структур левого желудочка путем перемещения ретракторов

Рисунок 6 – Интраоперационный доступ и использование индивидуального септального ретрактора, лист 1



(г) (д)

г) – Определение длины перегородки; д) – Обзор во время миоэктомии

Рисунок 6, лист 2

2.5.5 Оценка исходов исследования

Эффективность вмешательства оценивалась путем сравнения эхокардиографических показателей пациентов до операции и в раннем послеоперационном периоде с использованием трансторакальной и/или чреспищеводной эхокардиографии, а также оценивалась долгосрочная выживаемость пациентов, с периодом наблюдения в течение 60 месяцев.

2.5.5.1 Эхокардиографические показатели

Анализ включал ретроспективную оценку предоперационных ЭХО-КГ данных и последних клинических обследований в послеоперационном периоде.

– пиковый градиент в выходном тракте левого желудочка (ГВТЛЖ) в покое и при физиологической провокации;
– конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ);
– фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ);
– объем левого предсердия;
– толщина базальной межжелудочковой перегородки;
– функциональный класс по классификации NYHA;
– степень митральной регургитации (МК), классифицированная по шкале от 0 до 4 с использованием цветового и спектрального допплеровского анализа.
– наличие и выраженность систолического переднего движения митральной створки (SAM);

2.5.5.2 Послеоперационные осложнения и смертность

Фиксировались все ранние и поздние послеоперационные осложнения, включая нарушения ритма, необходимость повторных вмешательств и другие неблагоприятные события.

Частота наблюдаемых осложнений рассчитывалась по формуле:

$$\text{Частота осложнений, \%} = \frac{\text{число осложнений}}{\text{число прооперированных пациентов}} \times 100 \quad (1)$$

Анализировалась послеоперационная внутрибольничная смертность, определяемая как число летальных исходов в период нахождения в стационаре, по формуле:

$$\text{Внутрибольничная летальность, \%} = \frac{\text{число смертей в стационаре}}{\text{число прооперированных пациентов}} \times 100 \quad (2)$$

2.5.5.3 Анализ выживаемости

Анализ общей выживаемости выполнялся методом Каплана-Мейера. Начальной точкой наблюдения считался момент операции, конечной точкой – смерть от любой причины. Пациенты без наступления события к концу наблюдения рассматривались как цензурированные.

Оценка функции выживаемости проводилась по формуле:

$$S(t) = \prod_{t_i \le t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right) \quad (3)$$

где:

- S(t) – вероятность выживания к моменту времени t
- d_i – число событий (смертей) в момент t_i
- n_i – число пациентов под риском непосредственно перед моментом t_i

Для анализа накопленного риска использовалась кумулятивная функция риска:

$$H(t) = \sum_{t_i \le t} \frac{d_i}{n_i} \quad (4)$$

где:

- H(t) – кумулятивная функция риска (накопленный риск наступления события к моменту времени t);
- t_i – моменты времени, в которые зарегистрированы события (смерть);
- d_i – число событий (умерших пациентов) в момент времени t_i;
- n_i – число пациентов, находящихся под риском непосредственно перед моментом времени t_i (то есть еще живых и не цензурированных);

- $\sum t_i \leq t$ – суммирование по всем моментам времени наступления событий до момента ttt.

Период наблюдения составил 60 месяцев.

2.6 Статистический анализ

Все данные, использованные для выполнения третьей задачи, обрабатывались с использованием программного обеспечения SPSS версии 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Непрерывные переменные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, категориальные переменные — в виде абсолютных и относительных частот (процентов).

Ретроспективно были построены кривые выживаемости Каплана-Мейера для оценки функции выживаемости после хирургического вмешательства. Все статистические тесты были двусторонними; значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

2.7 Этические процедуры

Данное исследование проводилось с соблюдением этических стандартов, проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и получило одобрение Биоэтической комиссией Некоммерческого акционерного общества «Казахский национальный медицинский университет имени С.Асфендиярова» (Протокол №1071 от 31 марта 2021 г.). От всех участников было получено письменное информированное согласие.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты анализа генетических, гистоморфологических и фенотипических характеристик

В рамках реализации первой задачи было проведено ретроспективное описательно-сравнительное морфогенетическое исследование реальных клинических случаев. Данная задача направлена на выявление генетической и морфофункциональной неоднородности пациентов с ОГКМП, определяющей механизмы обструкции, что, соответственно, может потенциально являться основанием для персонализированного выбора объёма и техники септальной миоэктомии.

Было проведено определение морфологических паттернов в зависимости от генетического статуса путем проведения гистологического исследования миокардиальной ткани после септальной миэктомии у четырех пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией [83,p. 30].

Гистологическое исследование миокардиальной ткани, полученной после септальной миоэктомии у четырёх пациентов с ОГКМП, выявило морфологические различия, зависящие от генетического статуса пациентов (рисунок 4-7).

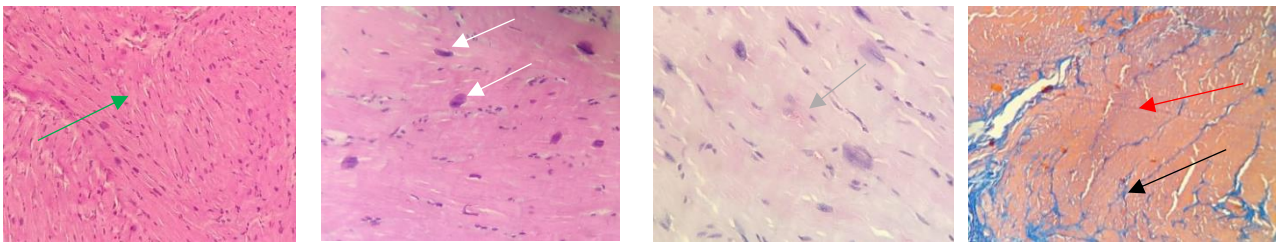
Морфологические особенности у MYH7 ген-положительного пациента

На рисунках 7а-г представлены особенности морфологической картины миокарда MYH7 ген-положительного пациента, 1992 года рождения (29 лет на момент исследования).

При окраске гематоксилином и эозином (рисунок 7а-б) отмечалось выраженное нарушение архитектоники миокарда, характеризующееся полиморфизмом ядер, хаотичностью хода мышечных волокон с участками их переплетения бок в бок и наличием множественных межмышечных мостиков, соединением кардиомиоцитов по типу конец в бок, продольно и поперечно срезанными пучками мышечных волокон, «дольчатой» структурой миокарда (рисунок 7а, зеленая стрелка).

При увеличении ×40 (рисунок 7б) выявлена выраженная разнонаправленность хода мышечных волокон с участками их переплетения, слипания, ветвления, часть кардиомиоцитов были фрагментированы и диссоциированы при наличии полиморфизма ядер с неравномерным распределением хроматина (белые стрелки).

В PAS-реакции (рисунок 7в) выявлялись увеличение и полиморфизм ядер с перинуклеарным скоплением гликогена (серая стрелка), а при окраске Masson Trichrome (рисунок 7г) – тонковолокнистая, нежная периваскулярная и перицеллюлярная сеть коллагена, формирующая структуру по типу «паутины» (черная стрелка) на фоне увеличенных, беспорядочно расположенных кардиомиоцитов (красная стрелка).



а) б) в) г)

(а), ×40 (б). Окраска PAS (в). Окраска Masson Trichrome (г)

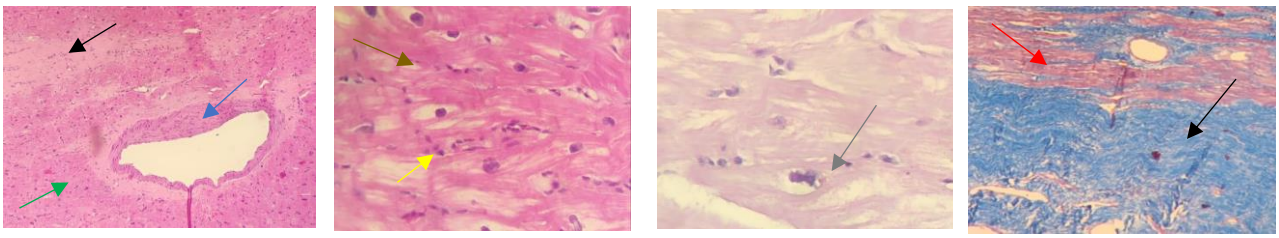
Рисунок 7 – Нарушение архитектоники миокарда у ген-положительного (MYH7) пациента (мужчина, 29 лет): Окраска гематоксилином и эозином ×10

Морфологические особенности у ген-отрицательного пациента

У ген-отрицательного пациента, 1958 года рождения (63 года) (рисунок 2а-г) отмечалась неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов (рисунок 8а, зеленая стрелка), утолщение стенки артериол, за счет неравномерной гипертрофии мышечной оболочки (рисунок 8а, синяя стрелка); периваскулярное, очаговое разрастание грубой зрелой соединительной ткани (рисунок 8а, черная стрелка); часть кардиомиоцитов с исчезновением поперечной исчерченности, очагами миоцитолиза и «таянием».

При увеличении ×40 (рисунок 8б) кардиомиоциты были расположены упорядоченно, полиморфизма ядер не отмечалось (коричневая стрелка); часть кардиомиоцитов были фрагментированы и диссоциированы при отсутствии полимофизма ядер с равномерным распределением хроматина; очаговый миоцитолиз кардиомиоцитов, периваскулярно мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация (желтая стрелка).

PAS-реакция (рисунок 8в) выявила увеличение ядер с перинуклеарным скоплением гликогена (серая стрелка), при окраске Masson Trichrome (рисунок 8г) отмечалось окрашивание в синий цвет грубоволокнистой соединительной ткани периваскулярно в виде очагов (черная стрелка) и окрашивание в красный цвет увеличенных и упорядоченно расположенных кардиомиоцитов в красный цвет (красная стрелка).



а) б) в) г)

Окраска гематоксилином и эозином ×10 (а), ×40 (б). Окраска PAS (в). Окраска Masson Trichrome (г)

Рисунок 8 – Нарушение архитектоники миокарда у ген-отрицательного пациента (мужчина, 63 года)

Морфологические особенности у MYH7, GLA, PRKAG2 ген-положительного пациента

У пациентки с положительным результатом молекулярно-генетического тестирования по генам MYH7, GLA и PRKAG2 (женщина, 1972 г.р., 49 лет) выявлены следующие морфологические изменения миокарда (рисунок 9а-г).

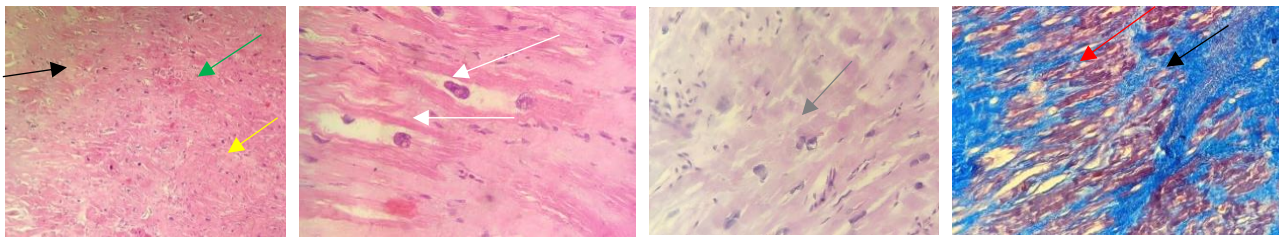
При окраске гематоксилином и эозином (рисунок 9а) отмечалась выраженная хаотичность хода мышечных волокон с участками их переплетения по типу «бок в бок» и формированием множественных межмышечных мостиков. Волокна имели разнонаправленный ход, местами с признаками слипания, ветвления и переплетения по типу «паркета». Кардиомиоциты соединялись между собой по типу «конец в бок», встречались как продольно, так и поперечно срезанные пучки мышечных волокон (рисунок 9а, зеленая стрелка).

Отмечалось увеличение стромального компонента за счет разрастания зрелой соединительной ткани преимущественно периваскулярно и перицеллюлярно, образующей сетчатую структуру. В строме выявлялась рассеянная лимфоцитарная инфильтрация (рисунок 9а, желтая стрелка). Часть кардиомиоцитов демонстрировала неравномерную фрагментацию, с очагами миоцитолиза и «таяния».

При большем увеличении (×40, рисунок 9б) выявлялся выраженный полиморфизм ядер кардиомиоцитов с неравномерным распределением хроматина и появлением характерных «дырчатых» ядер (белые стрелки).

При окраске PAS-реакцией (рисунок 9в) наблюдались увеличенные и полиморфные ядра с выраженным перинуклеарным скоплением гликогена (серая стрелка).

При окраске по Masson Trichrome (рисунок 9г) определялось окрашивание в синий цвет тонковолокнистого коллагена, формирующего периваскулярную и перицеллюлярную сеть (черная стрелка), а также интенсивное окрашивание в красный цвет увеличенных, хаотично расположенных кардиомиоцитов (красная стрелка).



а) б) в) г)

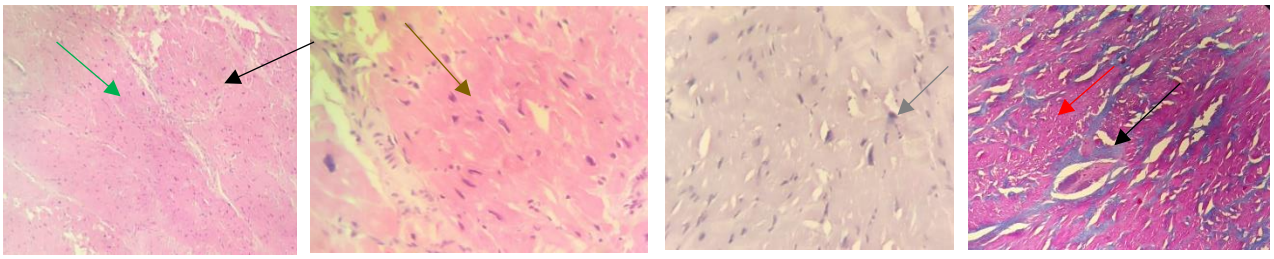
Окраска гематоксилином и эозином ×10 (а), ×40 (б). Окраска PAS (в). Окраска Masson Trichrome (г)

Рисунок 9 – Нарушение архитектоники миокарда у MYH7, GLA, PRKAG2 ген-положительного пациента (женщина, 49 лет)

Морфологические особенности у контрольного пациента с неизвестным генетическим статусом

У пациента с неизвестным генетическим статусом (мужчина, 1988 г.р., 33 года) при гистологическом исследовании операционного материала выявлены следующие морфологические изменения миокарда (рисунок 10а–г).

Отмечалась неравномерно выраженная гипертрофия кардиомиоцитов при упорядоченном расположении волокон (рисунок 10а, зеленая стрелка). В строме наблюдалось периваскулярное и перицеллюлярное сетчатое разрастание грубой зрелой соединительной ткани (рисунок 10а, черная стрелка). При увеличении ×40 (рисунок 10б) кардиомиоциты сохраняли упорядоченную архитектонику, полиморфизм ядер не выявлялся; часть клеток была фрагментирована и диссоциирована, при этом распределение хроматина оставалось равномерным и также отсутствовал полиморфизм ядер. При окраске PAS-реакцией (рисунок 10в) наблюдалось увеличение ядер с перинуклеарным скоплением гликогена (серая стрелка).Окраска по Masson Trichrome (рисунок 10г) выявила синий цвет соединительной ткани, формирующей сетчатую структуру периваскулярно, и красное окрашивание увеличенных, упорядоченно расположенных кардиомиоцитов (красная стрелка).



а) б) в) г)

Окраска гематоксилином и эозином ×10 (а), ×40 (б). Окраска PAS (в). Окраска Masson Trichrome (г)

Рисунок 10 – Нарушение архитектоники миокарда у контрольного пациента с неизвестным генетическим статусом (мужчина, 33 года)

В таблице 4 представлен сравнительный анализ морфологических изменений миокарда оперированных пациентов с ОГКМП.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика морфологических изменений миокарда у пациентов с ОГКМП в зависимости от генетического статуса

Генетический статус Морфологические изменения	Ген MYH7 (+) (мужчина, 29 лет)	Ген MYH7, GLA, PRKAG2 (+) (женщина 49 лет)	Слепой-Контроль (мужчина, 33 года)	Ген (-) (мужчина, 68 лет)
Гипертрофия и структурная дезорганизация кардиомиоцитов	+ Хаотичность расположения кардиоцимиоцитов, «дольчатость миокарда»	+ Хаотичность расположения кардиомиоцитов, «по типу паркета»	+ Упорядоченное расположение кардиомиоцитов с неравномерной гипертрофией кардиомиоцитов	+ Упорядоченное расположение кардиомиоцитов с неравномерной гипертрофией кардиомиоцитов
Полиморфизм ядер кардиомиоцитов	+	+ «дырчатые ядра»	-	-
Степень выраженности кардиосклероза	+ Тонковолокнистый нежный периваскулярный и перицеллюлярный «паутина»	+ Периваскулярный и перицеллюлярный сетчатый	+ Периваскулярный и перицеллюлярный сетчатый	+ Грубоволокнистый периваскулярный и очаговый
PAS реакция	+	+	+ слабо	+
Сосудистые изменения	-	-	-	+ Гипертрофия мышечной оболочки артериол
Патологическая инфильтрация	-	+ Рассеянная единичными лимфоцитами	-	+ Мелкоочаговая лимфоцитарная
Дистрофия кардиомиоцитов	+ Мелкокапельная жировая и мелкозернистая дистрофия	+ Мелкокапельная жировая и мелкозернистая дистрофия	+ Мелкокапельная жировая и мелкозернистая дистрофия	+ Паренхиматозная мелкозернистая дистрофия

В результате сравнительного анализа морфологического исследования гистологических препаратов четырех пациентов с клиническим диагнозов ОГКМП можно выделить следующие особенности. У всех пациентов выявлены гипертрофия кардиомиоцитов, паренхиматозная дистрофия кардиомиоцитов, положительная PAS-реакция и кардиосклероз. У пациентов с выявленными мутациями (MYH7; MYH7 + GLA + PRKAG2) отмечались более выраженные признаки дезорганизации кардиомиоцитов и ядерного полиморфизма. При этом у пациента с 3-мя позитивными генетическими мутациями выявлен грубоволокнистый тип кардиосклероза, по сравнению с нежным тонковолокнистым по типу «паутины» у пациента с моно-вариантом генетической мутации. Кроме того, у пациента с MYH7 + GLA + PRKAG2 обнаружен феномен «дырчатых» ядер кардиомиоцитов. В противоположность этому, у ген-отрицательного пациента и контрольного пациента структура миокарда оставалась более упорядоченной, с неравномерной гипертрофией кардиомиоцитов. У контрольного пациента (мужчина, 63 года) наблюдался грубоволокнистый очаговый фиброз на фоне мелкоочаговой лимфоцитарной инфильтрации и гипертрофии мышечной оболочки артериол, что косвенно может возможно является следствием ишемического кардиосклероза. Отличие между генетически положительными и отрицательными пациентами проявлялось в морфологии миокарда: у ген-положительных пациентов отмечалось выраженное хаотичное расположение кардиомиоцитов, полиморфизм ядер и тонковолокнистый периваскулярный и перицеллюлярный кардиосклероз, тогда как у генетически отрицательных пациентов кардиомиоциты были упорядоченно расположены, полиморфизм ядер отсутствовал, а кардиосклероз имел грубоволокнистый, периваскулярный и очаговый характер.

Таким образом, настоящее описательное исследование было направлено на выявление морфологических особенностей миокарда у четырех пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии, подвергшихся септальной миоэктомии, с учетом их генетического профиля по ключевым генам, ассоциированным с развитием данного заболевания.

Выявленные морфологические изменения демонстрируют отчетливую зависимость структуры миокарда от наличия мутаций в генах MYH7, GLA и PRKAG2. У пациентов с генетически подтвержденными мутациями отмечались выраженные нарушения архитектоники миокарда: хаотичное расположение кардиомиоцитов, полиморфизм ядер, формирование межмышечных мостиков и дезорганизация волокон по типу «паркета». Эти признаки отражают структурную дезориентацию мышечных элементов, характерную для наследственных форм ГКМП. Такая дезорганизация волокон - один из ключевых морфологических маркеров при саркомерных мутациях [84].

Дополнительно, у генетически положительных пациентов наблюдались «дырчатые» ядра кардиомиоцитов и перинуклеарное скопление гликогена при PAS-реакции, что свидетельствует о нарушении углеводного обмена и признаках

энергетической дистрофии клеток. Эти изменения особенно характерны для метаболических форм ГКМП (например, при PRKAG2-вариантах) [85].

Периваскулярный и перицеллюлярный тонковолокнистый кардиосклероз по типу «паутины» у этих пациентов также может отражать компенсаторную перестройку миокарда на фоне хронического метаболического стресса. Дополнительно, у ген-положительных пациентов отмечались «дырчатые» ядра и перинуклеарное скопление гликогена при PAS-реакции - маркеры углеводной дистрофии и энергетической перегрузки.

В противоположность этому, у пациентов без выявленных мутаций отмечалась относительно упорядоченная архитектоника миокарда, умеренная гипертрофия кардиомиоцитов и грубоволокнистый очаговый кардиосклероз, вероятно, связанный с ишемическими или гемодинамическими факторами (учитывая, в том числе, возрастной фактор пациента). Отсутствие выраженного ядерного полиморфизма и метаболических нарушений подтверждает преимущественно вторичный характер морфологических изменений в этих случаях.

Полученные данные поддерживаются результатами предыдущих исследований, в которых указываются закономерности о нарушении волоконной организации, интерстициальной фиброзной замене миокарда и выраженном ядерном полиморфизме как маркере генетически детерминированной формы ГКМП [86]. Тонковолокнистый сетчатый фиброз и метаболические маркеры (гликоген, «дырчатые» ядра) характерны для метаболических/генетических подтипов, таких как PRKAG2 [87]. Грубоволокнистый очаговый фиброз и упорядоченная архитектура более типичны для негенетических, вторичных форм заболевания.

С точки зрения клиники, такие морфологические паттерны обладают значимой диагностической и прогностической ценностью. Наличие описанных морфологических признаков может служить косвенным указанием на то, что у пациента может быть наследственная форма ГКМП, что важно при ограниченном доступе к генетическому тестированию. Эти признаки позволяют дифференцировать первичные (наследственные) формы ГКМП от вторичных (гемодинамических или ишемических), а также могут указывать на повышенный риск прогрессирования заболевания и неблагоприятных клинических исходов. У таких пациентов может быть выше риск неблагоприятных исходов, обусловленных дезорганизацией миокарда и метаболическими нарушениями. Кроме того, в настоящее время уделяется значительное внимание раннему выявлению бессимптомных лиц из групп риска посредством молекулярно-генетического и клинического каскадного скрининга родственников, оптимальной стратификации риска внезапной смерти и своевременному началу профилактической терапии с целью предотвращения прогрессирования заболевания до необратимой стадии неблагоприятного ремоделирования миокарда [88,89].

Включение морфологического анализа в комплексную диагностику вместе с генетическим тестированием и клинической оценкой позволяет точнее

определять риск для каждого пациента и применять индивидуальный подход в ведении больных с ГКМП и их родственников. Это подчеркивает важность объединения генетических, клинических и гистопатологических данных при интерпретации выявленных вариантов.

Таким образом, выявленные различия подтверждают, что морфологические паттерны миокарда могут служить косвенными морфологическими маркерами генетически обусловленных форм ГКМП, особенно при отсутствии данных молекулярно-генетического тестирования.

Данное исследование представляет значительную ценность, поскольку направлено на выявление связи между степенью морфологических изменений в миокарде пациентов с клиническим диагнозом обструктивной гипертрофической кардиомиопатии и генетическими вариантами у пациентов в Казахстане. Классификация морфологических признаков, коррелирующих с конкретными генетическими мутациями, открывает перспективы для персонализированного выбора тактики лечения ГКМП, прогнозирования течения заболевания и стратификации рисков для пациентов и их родственников первой линии. Для подтверждения этих закономерностей необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение корреляционной связи между характерными морфологическими изменениями, генетическими мутациями и клиническими проявлениями различных форм ГКМП.

В совокупности полученные морфологические данные свидетельствуют о том, что структура миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией может различаться в зависимости от генетического статуса. Характерные морфологические паттерны — нарушение архитектоники кардиомиоцитов, ядерные изменения, признаки метаболических нарушений и особенности миокардиального фиброза — могут рассматриваться как важное дополнение к клинической и генетической диагностике заболевания.

Это подчёркивает необходимость комплексной интеграции морфологических, генетических и клинических данных, включая сроки дебюта заболевания, выраженность симптомов сердечной недостаточности, степень гипертрофии миокарда и другие клинико-инструментальные показатели, что имеет важное значение для формирования индивидуализированного подхода к ведению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

Совокупная оценка этих параметров в сочетании с морфологическими и генетическими характеристиками заболевания рассматривается в современной литературе как основа персонализированной диагностики, стратификации риска и выбора оптимальной лечебной тактики у пациентов с ГКМП.

3.2 Результаты разработки способа трансаортальной пликации митрального клапана для коррекции SAM-синдрома и оценка его эффективности

Учитывая ключевую роль анатомических особенностей митрального аппарата в развитии SAM-синдрома и обструкции выносящего тракта левого

желудочка при ОГКМП, актуальной задачей является поиск хирургических методов, позволяющих эффективно устранить данный механизм обструкции.

Несмотря на высокую эффективность септальной миэктомии, у части пациентов после операции сохраняются SAM-синдром и митральная регургитация, что свидетельствует о значимости вальвулярного компонента в патогенезе обструкции. Это обосновывает необходимость разработки хирургических методов, направленных на устранение анатомических особенностей митрального клапана при ОГКМП с минимальным риском нарушения его функции.

В рамках реализации второй задачи настоящего исследования была проведена пилотная клиническая апробация разработанного нового способа пликации сегмента А2 передней створки митрального клапана, направленного на точечную коррекцию её удлинённой части и улучшение коаптации створок [90]. Ниже представлены результаты клинического применения предложенной методики у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

3.2.1 Результаты разработки способа пликации передней створки митрального клапана

Операцию проводят в стандартных условиях – выполняется срединная стернотомия с нормотермическим искусственным кровообращением, которое проводят одной двухуровневой венозной канюлей, устанавливая его через правое предсердие. Левое предсердие дренируется через правую верхнюю легочную вену. Остановка сердца достигается с помощью холодовой кровяной кардиоплегии, которая подается антеградно после поперечного пережатия восходящей аорты. Следующие кардиоплегии проводятся селективно после вскрытия аорты. Аорта вскрывается косо-поперечно по направлению к основанию некоронарного синуса. Через аортотомный разрез, сместив створки аортального клапана, визуализируется удлиненная часть передней створки митрального клапана с удлиненными хордами - сегмент А2 (рисунок 11).

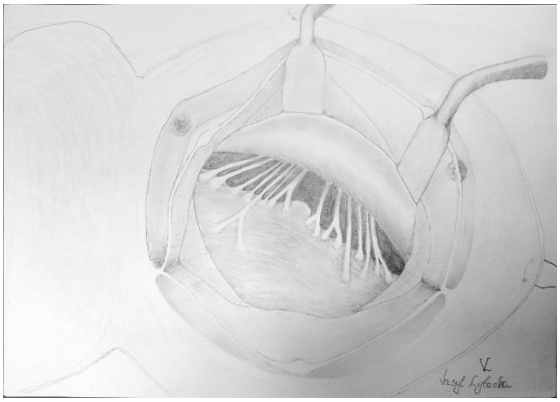


Рисунок 11 – Удлиненный участок сегмент А2 передней створки митрального клапана с удлиненными хордами

Для коррекции удлиненного участка сегмента А2 митрального клапана, выступающего за плоскость кооптации во время систолы, и удлиненных хорд применяется пликация следующим образом: монофиламентной нитью 5/0 со стороны желудочка в сторону кооптации прокалывают свободной край сегмента А2 в точке рядом с участком прикрепления удлиненной хорды. Затем второй иглой таким же образом проводят ее через участок удлиненной хорды противоположной стороны. Далее обе конца нити возвращают со стороны кооптации на сторону желудочка, прокалывая свободный край митрального клапана в более узком диапазоне. Затем обе нити проводят выше через тело митрального клапана в области фиксации вторичных хорд (рисунок 12).

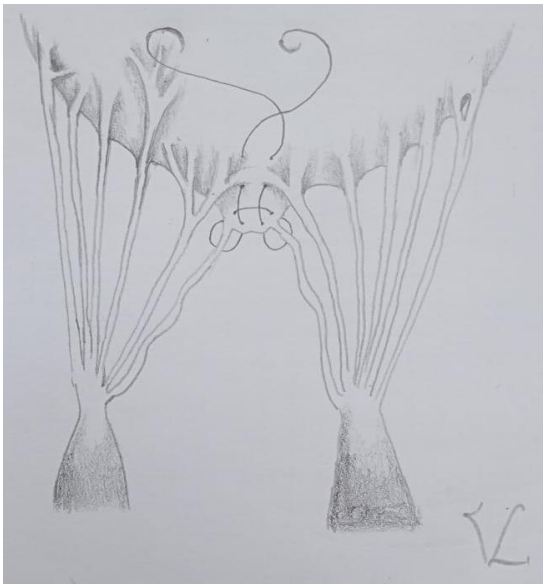


Рисунок 12 – Техника формирования пликационной петли на удлиненном участке сегмента А2 передней створки митрального клапана

После этого пликационную петлю затягивают до соприкосновения свободного края с телом митрального клапана, создавая дупликатуру (рисунок 13).

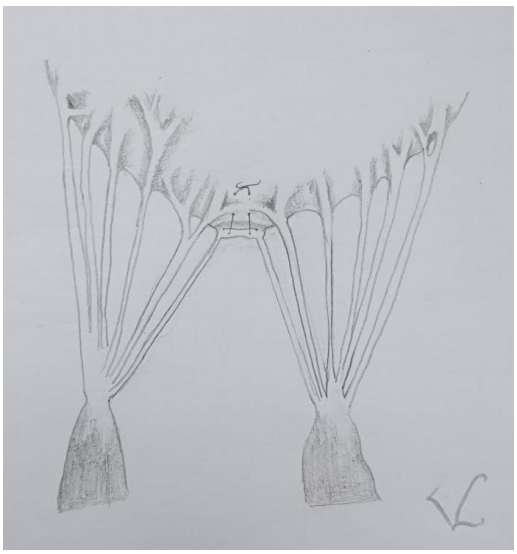


Рисунок 13 – Пликация удлиненного участка сегмента А2 передней створки митрального клапана с подтягиванием удлиненных хорд

Данная техника используется при ширине удлиненного участка до 5 мм. В случаях больше 5 мм (рисунок 14), данный участок устраняется отдельными узловыми швами по такому же принципу.

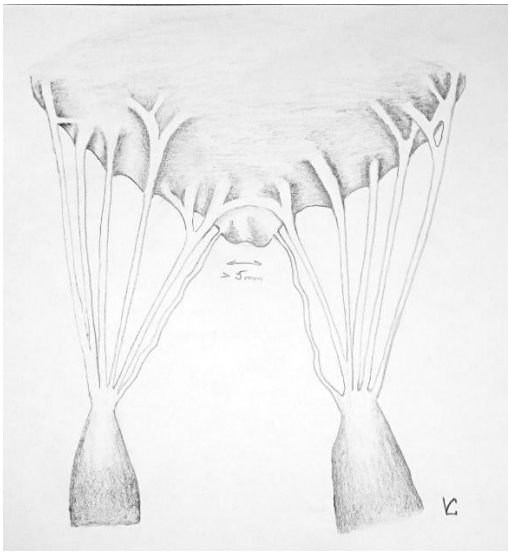


Рисунок 14 – Ширина удлиненного участка сегмента А2 передней створки митрального клапана больше 5 мм

3.2.2 Результаты клинического мониторинга пациента

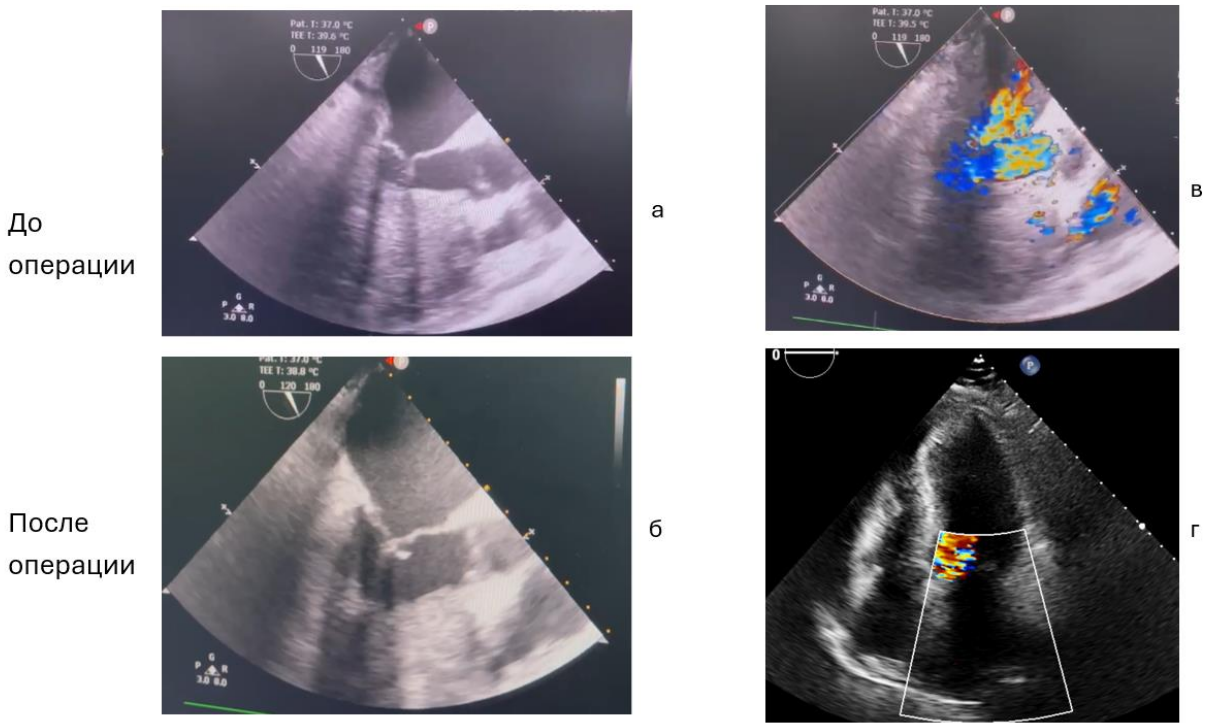
Пациентка С., 68 лет, поступила на оперативное лечение в отделение кардиохирургии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней с диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия, обструктивный тип, прогрессирующая форма; SAM-синдром; ХСН 3ФК (по классификации NYHA), стадия С (ACC/AHA). Предоперационная ЭхоКГ выявила выраженную обструкцию выносящего тракта левого желудочка

(градиент 98 мм рт. ст.) и значимую митральную регургитацию III степени (рисунок 15с). Значимым патофизиологическим фактором у данного пациента являлось выраженное переднее смещение и удлинение передней створки митрального клапана, приводившие к развитию SAM (рисунок 5а). В этой связи пликация передней створки митрального клапана стала ключевым этапом операции, обеспечивающим устранение избыточной мобильности створки, восстановление её кооптации и значимое снижение LVOT-градиента в сочетании с септальной миоэктомией.

3.2.3 Результаты оценки эффективности при апробации метода пликации

Операция проведена согласно вышеописанному методу, доступом через срединную стернотомию с нормотермическим искусственным кровообращением. Интраоперационно, у пациентки выявлена ширина удлиненного участка сегмента А2 митрального клапана до 5 мм, устраненная одной пликационной петлей. Операция завершена стандартно.

В раннем послеоперационном периоде по данным эхокардиографии отмечено полное устранение SAM-синдрома (рисунок 15а, 15б) и значительное уменьшение степени митральной регургитации до 0 степени (рисунок 15в, 15г). Градиент во выносящем тракте левого желудочка снизился по сравнению с предоперационными показателями (15 мм рт. ст.), что отражало эффективное устранение механизма обструкции. Полученные эхокардиографические данные указывали на восстановление кооптации митральных створок и стабилизацию функции левого желудочка уже в ранние сроки после вмешательства.



а, б - SAM, в, г – митральная регургитация

Рисунок 15 – Эхокардиографические изображения при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии до и после хирургической коррекции

Таким образом, результаты проведённого исследования демонстрируют, что предложенный способ пликации сегмента А2 передней створки митрального клапана направлен не только на устранение SAM-синдрома у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, но и на сохранение функциональной полноценности митрального клапана в послеоперационном периоде, что подтверждается эхокардиографическими показателями. Механизм эффекта предложенной методики основан на точечной редукции выступающей части свободного края передней створки митрального клапана и стабилизации линии коаптации. Формирование дупликатуры в зоне сегмента А2 уменьшает избыточное смещение передней створки в область выносящего тракта левого желудочка, что приводит к снижению выраженности SAM-синдрома и сопутствующей митральной регургитации.

Важным преимуществом предложенного метода является формирование более стабильной линии коаптации при минимальном натяжении хордального аппарата и сохранении подвижности створок митрального клапана, что потенциально снижает риск развития послеоперационного митрального стеноза. Кроме того, техника отличается относительной простотой и воспроизводимостью, не требует выполнения сложных реконструктивных вмешательств или имплантации дополнительных материалов, что облегчает её применение и потенциальную стандартизацию в клинической практике.

Следует отметить, что хирургическая коррекция SAM-синдрома как дополнение к септальной миэктомии остаётся предметом активного обсуждения. Несмотря на значительный прогресс в хирургическом лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, оптимальная стратегия коррекции митрального клапана продолжает изучаться в ряде исследований. Так, исследование Carvalho демонстрирует, что удлинение передней створки митрального клапана не всегда напрямую коррелирует с выраженностью остаточного градиента или долгосрочной выживаемостью после изолированной септальной миэктомии [91].

В это же время другие работы показывают, что методы пликации или укорочения передней створки обеспечивают устойчивое снижение градиента ГВТЛЖ, уменьшение митральной регургитации и хорошие клинические результаты в отдалённом периоде наблюдения [70,p. 443]. Ретроспективный анализ пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией показывает, что добавление коррекции передней створки митрального клапана к септальной миэктомии способствует значительному снижению градиента выносящего тракта левого желудочка, уменьшению выраженности SAM-синдрома и митральной регургитации [92]. Аналогичные результаты продемонстрированы при применении различных техник укорочения или пликации передней створки, включая стратегию Resect-Plicate-Release (RPR), которые обеспечивают уменьшение выступающей части створки, устранение обструкции ГВТЛЖ и улучшение функционального состояния пациентов [93-95]. В рандомизированных и ретроспективных исследованиях показано, что комбинированный подход (миоэктомия + коррекция митрального клапана)

достоверно снижает частоту остаточного SAM и митральной регургитации по сравнению с изолированной миэктомией [96]. При этом исследования, рассматривающие пликацию передней створки как самостоятельный метод коррекции SAM-синдрома, остаются ограниченными небольшими сериями наблюдений, включая перкутанные техники у пациентов, не являющихся кандидатами на хирургическую миэктомию [97].

Основным преимуществом данного исследования является демонстрация безопасности и эффективности нового метода пликации сегмента А2 передней створки митрального клапана на конкретном клиническом примере. Интраоперационная оценка митрального клапана и хорд позволила точно определить участки, подлежащие коррекции, и добиться стабильной линии коаптации после вмешательства. Однако, следует учитывать, что ограничением для применения разработанного нами метода пликации могут являться индивидуальные анатомические вариации митрального клапана и субвальвулярного аппарата, которые способны влиять на эффективность пликации, особенно при выраженном удлинении передней створки или сложной конфигурации хордального аппарата.

Таким образом, предложенный метод пликации сегмента А2 передней створки митрального клапана может рассматриваться как перспективная точечная хирургическая техника коррекции SAM-синдрома у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, характеризующаяся потенциальной эффективностью и безопасностью. Основными ограничениями являются возможные вариации техники у разных хирургов и отсутствие долгосрочных данных о стабильности результата. Для окончательной оценки воспроизводимости метода, его клинической эффективности и долгосрочной стабильности результатов необходимы дальнейшие проспективные исследования с большим числом пациентов и длительным периодом наблюдения. В рамках расширения применения разработанного подхода метод пликации сегмента А2 был использован у части пациентов с ОГКМП в составе комплексной хирургической стратегии лечения. Результаты разработки и применения способа картирования межжелудочковой перегородки для трансаортальной септальной миоэктомии, а также оценка его эффективности представлены в следующей подглаве.

3.3 Результаты разработки комбинированного метода хирургического вмешательства при ОГКМП с использованием картирования межжелудочковой перегородки и септального ретрактора для трансаортальной септальной миоэктомии и оценка его эффективности

В рамках реализации третьей задачи, авторами было проведено ретроспективное когортное исследование, направленное на оценку разработанного комбинированного хирургического подхода пациентам с ОГКМП.

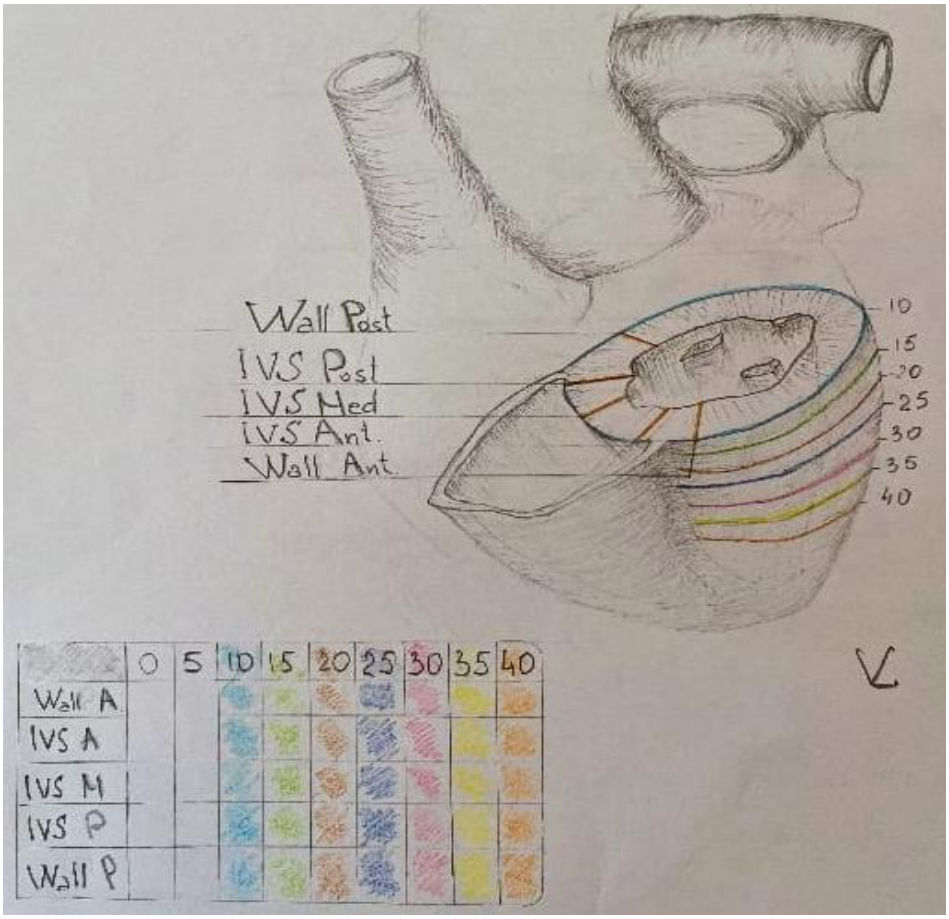
Комбинированный метод был применен у 76 пациентов, которым ранее не выполнялись хирургические вмешательства по поводу ОГКМП, в котором

разработанный комплекс включал предоперационную навигацию, интраоперационное использование разработанного авторами ретрактора. Кроме традиционного хирургического объема - расширенной трансаортальной септальной миоэктомии, ряду пациентов выполнялась пликация удлиненной передней створки митрального клапана по методу, описанному в подглаве 3.2.

3.3.1 Результаты разработки МРТ-ориентированного подхода к предоперационному картированию при расширенной трансаортальной септальной миоэктомии

В данном разделе представлена разработка и обоснование МРТ-ориентированного метода предоперационного картирования межжелудочковой перегородки, предназначенного для планирования и интраоперационной навигации при расширенной трансаортальной септальной миоэктомии у пациентов с ОГКМП.

Схематически, формирование карты сегментов межжелудочковой перегородки представлено на рисунке 16.



(IVS, interventricular septum; Post, posterior portion, Med, medial portion; Ant, anterior portion)

Рисунок 16 – Схема формирования карты сегментов межжелудочковой перегородки

Основной задачей предоперационного МРТ-картирования являлось определение локализации и продольной протяжённости зоны максимальной гипертрофии межжелудочковой перегородки, что позволяло определить направление и предполагаемую длину резекции. Дополнительно проводилась количественная оценка толщины перегородки для определения безопасной глубины резекции (ориентировочно до одной трети её толщины в целевой зоне), а также анализ пространственных взаимоотношений между перегородкой, папиллярными мышцами и субклапанным аппаратом митрального клапана, что позволяло определить необходимость выполнения дополнительных субклапанных вмешательств.

Оценка выраженности систолического переднего движения передней митральной створки и геометрии митрального клапана по данным МРТ также использовалась для выбора реконструктивной тактики и предотвращения необоснованной первичной замены митрального клапана при отсутствии структурной патологии его створок. Окончательная протяжённость резекции определялась интраоперационно на основании прямой визуализации и оценки гемодинамического эффекта вмешательства.

Метод МРТ-картирования основан на детальной количественной оценке толщины и геометрии межжелудочковой перегородки в коротко- и длинноосевых проекциях с последующим построением индивидуализированных карт, отражающих локализацию и протяжённость гипертрофированных участков миокарда. По сравнению со стандартной предоперационной подготовкой данный метод выполнялся следующим образом.

Перед хирургическим вмешательством пациенту проводилась магнитно-резонансная томография сердца с получением короткоосевых срезов левого желудочка толщиной 5–6 мм (обозначаемых на карте как TS). Последовательно, на каждом уровне короткой оси в фазу конечной диастолы, измерялась толщина межжелудочковой перегородки (рисунок 17).

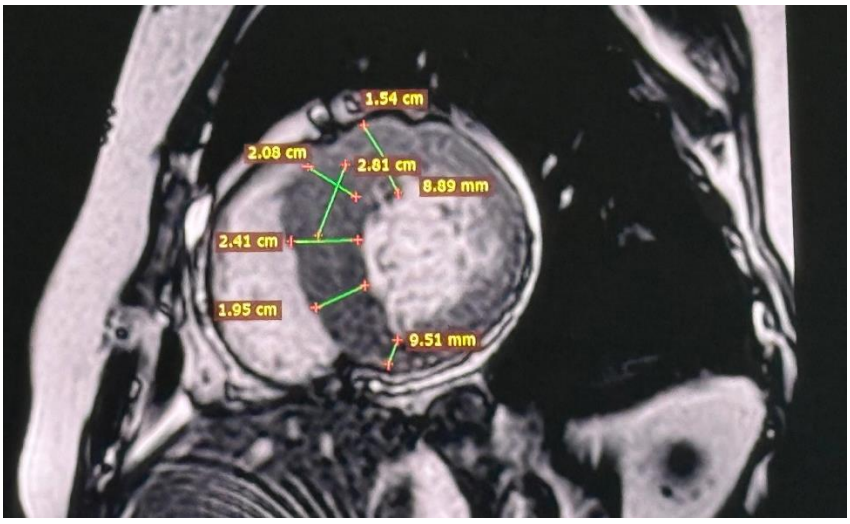


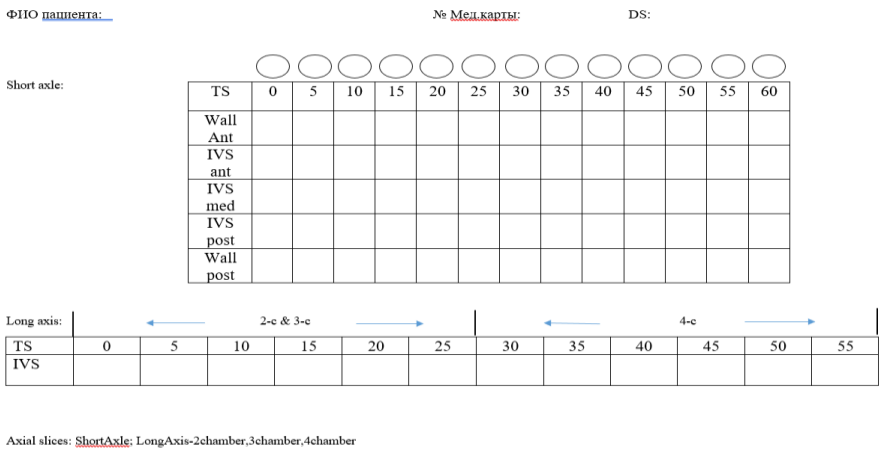
Рисунок 17 – Магнитно-резонансная томография сердца, проекция межжелудочковой перегородки в поперечном сечении с измерениями

Полученные данные наносятся на короткоосевую карту сегментов межжелудочковой перегородки, где точка 0 соответствует уровню фиброзного кольца аортального клапана (рисунок 18).

Для каждого среза на карте отображены круговые контуры, имитирующие сегменты ЛЖ и МЖП; в пределах данных контуров фиксировали ширину гипертрофированной зоны, подлежащей резекции.

Параллельно проводится измерение толщины межжелудочковой перегородки по длинной оси с целью оценки протяжённости планируемой септальной миоэктомии.

Результаты данных измерений отображаются на продольно-осевой карте (рисунок 18).


ФИО пациента: № Мед.карты: DS:

Short axle:

TS	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Wall Ant													
IVS ant													
IVS med													
IVS post													
Wall post													

Long axis: 2-c & 3-c 4-c

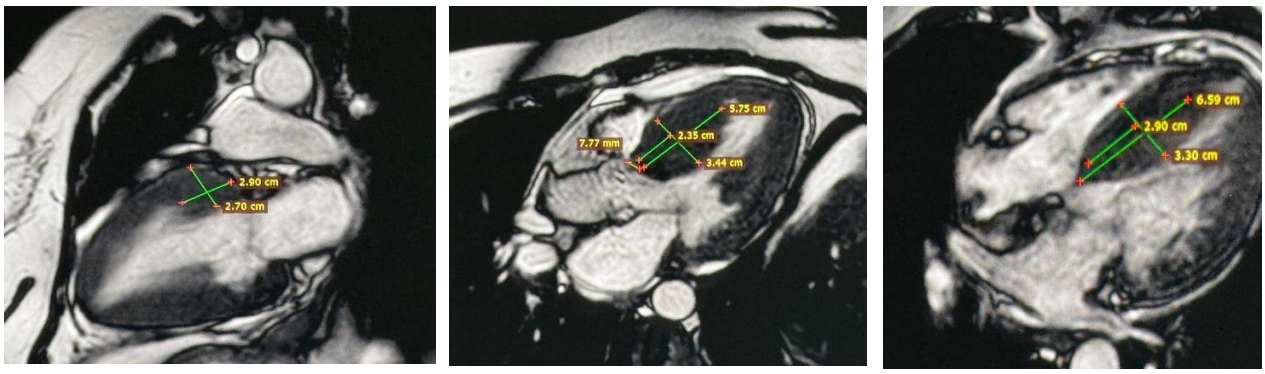
TS	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
IVS												

Axial slices: ShortAxle; LongAxis-2chamber,3chamber,4chamber

Рисунок 18 – Карта сегментов межжелудочковой перегородки

Расстояние по длинной оси от уровня фиброзного кольца аортального клапана в пределах 25–30 мм соответствует переходной зоне от передневерхнего отдела межжелудочковой перегородки к её задненижнему отделу.

В связи с этим на продольно-осевой карте данная область подразделяется на позиции двух- и трёхкамерных срезов (рисунок 19а, 19б) и четырёхкамерного среза (рисунок 19в), что позволяет более точно оценить толщину соответствующих участков межжелудочковой перегородки.



а) б) в)

Рисунок 19 – Магнитно-резонансная томография сердца, двухкамерная проекция межжелудочковой перегородки по длинной оси с измерениями (а), магнитно-резонансная томография сердца, трехкамерная проекция межжелудочковой перегородки по длинной оси с измерениями (б), магнитно-резонансная томография сердца, четырехкамерная проекция межжелудочковой перегородки по длинной оси с измерениями (в)

Во время операции, после смещения створок аортального клапана и обеспечения доступа к межжелудочковой перегородке, предоперационная короткоосевая карта визуально проецируется на поверхность перегородки для навигации и определения объёма планируемой резекции (рисунок 20). Круги, расположенные над каждым срезом, отражают сегменты левого желудочка и межжелудочковой перегородки, указывая ширину гипертрофированной зоны, подлежащей удалению. После завершения миоэктомии резецированная миокардиальная ткань осматривается и сопоставляется с данными предоперационного картирования с целью подтверждения адекватности удаления целевых участков гипертрофированного миокарда (рисунок 21).

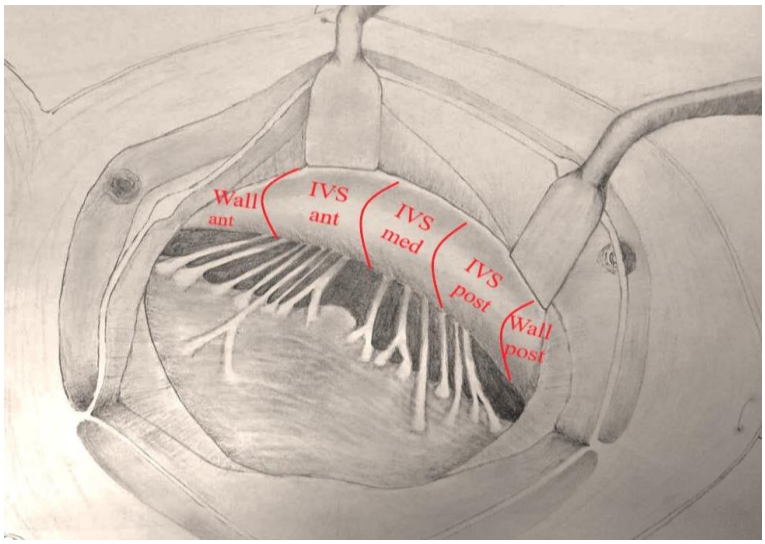


Рисунок 20 – Проекция карты на межжелудочковую перегородку

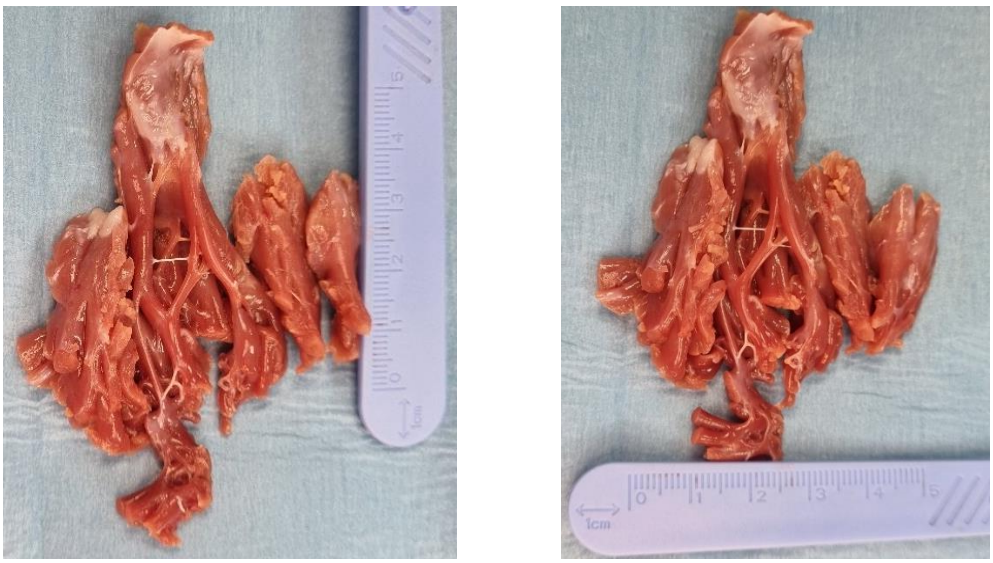


Рисунок 21 – Резецированный миокард

МРТ-картирование межжелудочковой перегородки обеспечивает трехмерную анатомическую стратификацию, обусловливающую планирование хирургического вмешательства на нескольких уровнях, включая определение длины, глубины и направления резекции, а также стратегии субклапанного лечения, и функционирующее как система поддержки принятия предоперационных решений, повышая анатомическую точность и безопасность процедуры. Разработанный подход позволяет сопоставить предоперационные МРТ-данные с интраоперационной анатомией, что обеспечивает точную ориентацию хирурга, обоснованный выбор зоны и глубины резекции и контроль адекватности миоэктомии. Использование МРТ-картирования особенно значимо у пациентов с умеренной и неоднородной гипертрофией межжелудочковой перегородки, где стандартные ориентиры недостаточны для оптимального хирургического планирования.

Таким образом, помимо традиционного эхокардиографического контроля, МРТ-ориентированное картирование межжелудочковой перегородки является эффективным инструментом персонализированного планирования трансаортальной септальной миоэктомии. Оно способствует повышению точности вмешательства, воспроизводимости хирургической техники и клинической эффективности лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии.

3.3.2 Результаты разработки септального ретрактора для трансаортальной септальной миомэктомии

Проведенный литературный обзор существующих ретракторов, применяемых в хирургической практике, показывает, что большинство из них не в полной мере соответствует требованиям выполнения трансаортальной септальной миоэктомии. Имеющиеся конструкции характеризуются фиксированной геометрией рабочих частей, несоответствием анатомическим

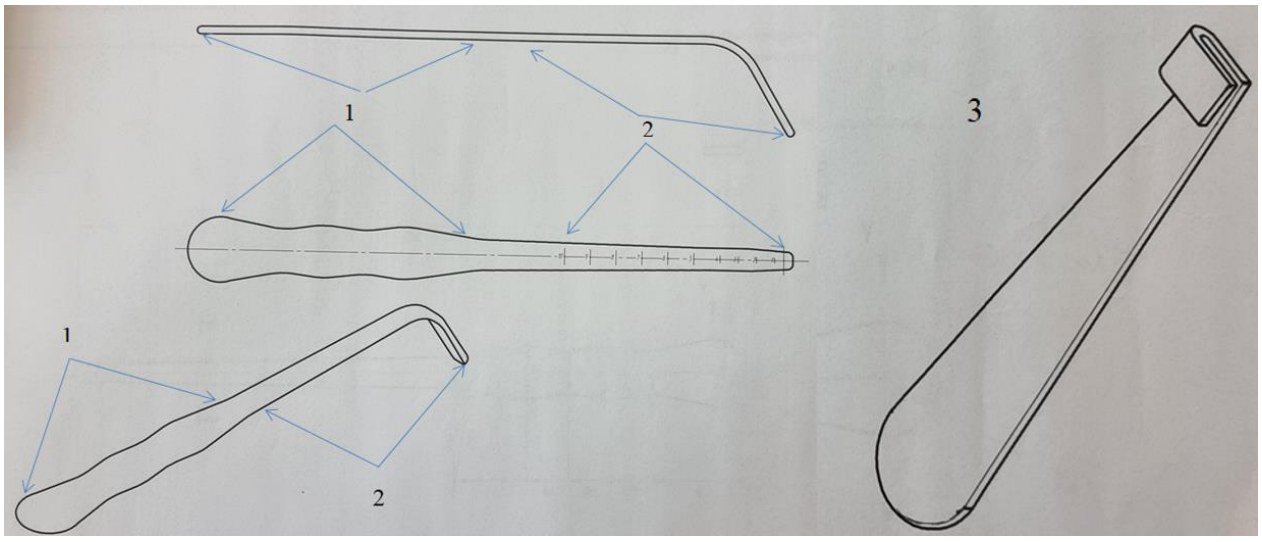
особенностям структур сердца, а также избыточными габаритами и элементами, потенциально повышающими травматичность (зубцы, вырезы, шипы). Кроме того, ряд устройств предназначен преимущественно для общего хирургического доступа и не обеспечивает адекватной визуализации и экспозиции межжелудочковой перегородки и структур левого желудочка.

В совокупности указанные ограничения могут затруднять выполнение вмешательства и ограничивать возможности хирурга при работе в условиях сложной анатомии. В связи с этим разработка специализированного ретрактора, адаптированного к условиям трансаортальной септальной миоэктомии, представляется обоснованной и направленной на улучшение условий выполнения операции.

В данном разделе представлена и обоснована разработка септального ретрактора, предназначенного для улучшения визуализации, доступа и стабильной экспозиции различных уровней межжелудочковой перегородки и структур левого желудочка через корень аорты во время трансаортальной септальной миоэктомии.

3.3.2.1 Результаты оценки технических характеристик септального ретрактора

Септальный ретрактор, включающий цельную рукоять-1 и продолжающийся под прямым углом рабочую часть – лопасть-2, отличающийся тем, что: рукоять имеет эргономичную двухуровневую структуру; рабочая часть – лопасть адаптивная, которая имеет сантиметровую градацию для точных ориентиров объема миоэктомии; флексор для регулировки глубины и угла лопасти септального ретрактора во время операции-3 (рисунок 22).



Эргономичная двухуровневая рукоять – 1; Регулируемая лопасть с сантиметровой градацией – 2; Флексор – регулятор длины и угла лопасти септального ретрактора – 3

Рисунок 22 – Разработанный авторами хирургический ретрактор

3.3.2.2 Результаты применения септального ретрактора при выполнении миоэктомии

Применение септального ретрактора в условиях стандартного хирургического доступа через срединную стернотомию с использованием нормотермического искусственного кровообращения обеспечивает адекватную экспозицию структур выносящего тракта левого желудочка и межжелудочковой перегородки на всех этапах вмешательства.

Введение ретрактора через область надира правого коронарного синуса с индивидуальной настройкой глубины и угла (рисунок 23, 24) с помощью флексора (рисунок 25) обеспечивает стабильную фиксацию правой коронарной створки аортального клапана в открытом положении. Это способствует улучшению визуализации операционного поля, в том числе в зоне, анатомически связанной с проводящей системой сердца, что позволяет более точно ориентироваться при выполнении миоэктомии. Изменение глубины и угла определяется во время операции, проводится строго индивидуально и зависит от геометрии структур сердца.

Септальный ретрактор атравматично отводит правую коронарную створку, удерживает её в открытом положении и обеспечивает стабильную экспозицию области межжелудочковой перегородки, включая анатомически значимые зоны, с сохранением ориентиров (рисунок 26).

Вторым ретрактором, отрегулированным с помощью флексора на необходимую глубину и угол, атравматично отводят левую коронарную створку, стабильно удерживая её в открытом положении и расширяя аортальное кольцо на время выполнения процедуры (рисунок 27). Это формирует более широкое и контролируемое операционное окно.

Рисунок 23 – Септальный ретрактор, исходный вид

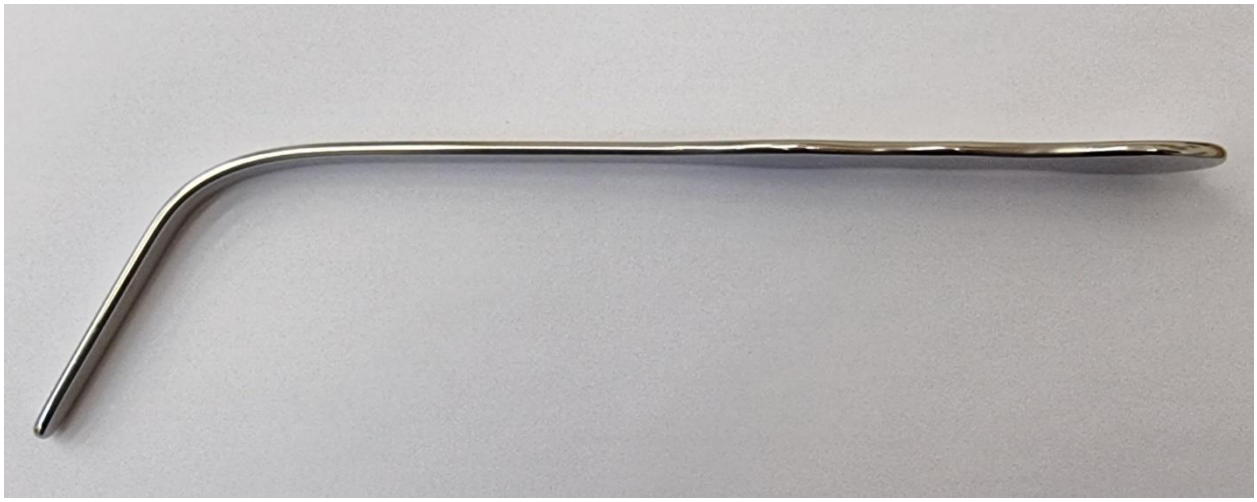


Рисунок 24 – Септальный ретрактор, отрегулированная длина и угол лопасти

Рисунок 25 – Флексор – регулятор лопасти септального ретрактора

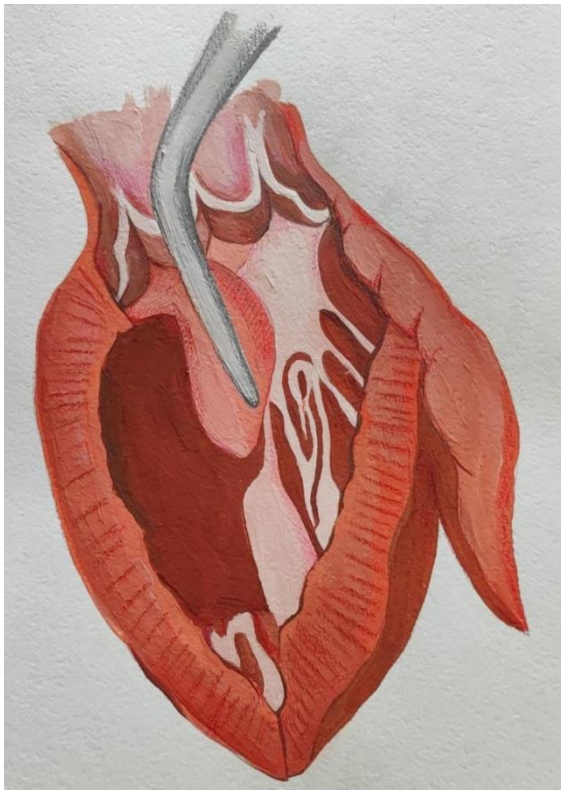


Рисунок 26 – Септальный ретрактор на уровне «надира» и опасной зоны межжелудочковой перегородки

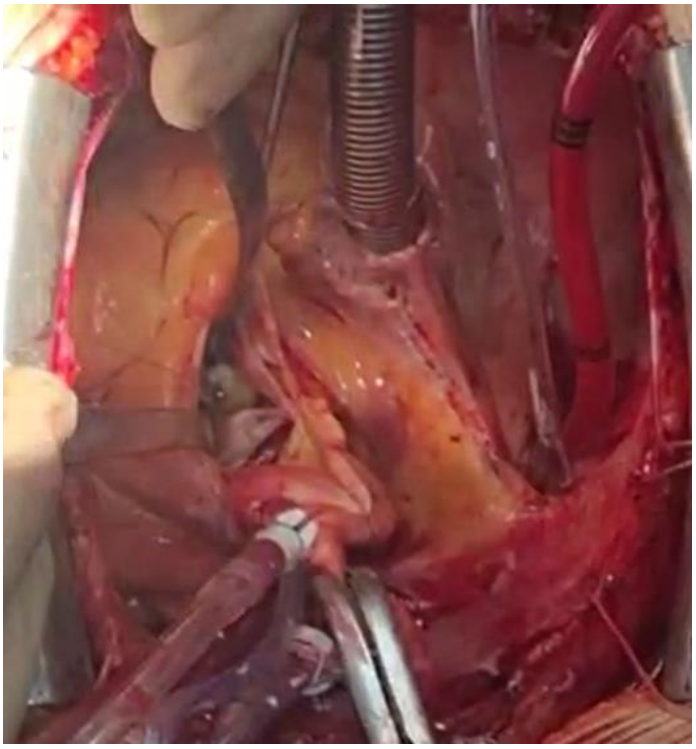


Рисунок 27 – Септальные ретракторы в позициях во время операции

Для эффективного доступа при выполнении миоэктомии в глубоких отделах межжелудочковой перегородки, а также при мобилизации папиллярных мышц (с

резекцией гипертрофированных участков и их разобщением со стенками левого желудочка), глубина и угол лопасти септального ретрактора могут изменяться по ходу операции с помощью флексора без дополнительного усилия.

Возможность динамической регулировки положения ретрактора позволяет адаптировать экспозицию в зависимости от индивидуальной анатомии пациента и этапа вмешательства.

В совокупности применение септального ретрактора обеспечивает стабильную экспозицию операционного поля и улучшение визуального контроля, что способствует повышению точности выполнения хирургических манипуляций и более полному устранению обструкции выносящего тракта левого желудочка при минимизации риска повреждения критически важных анатомических структур.

Таким образом, предложенный авторами хирургический ретрактор включает цельную рукоять и расположенную под прямым углом рабочую часть – лопасть. Конструктивными особенностями устройства являются эргономичная двухуровневая рукоять, адаптивная лопасть с сантиметровой градацией для точных ориентиров объема миоэктомии, а также наличие флексора, позволяющего регулировать глубину введения и угол наклона лопасти в ходе операции.

Указанные конструктивные решения направлены на адаптацию ретрактора к анатомическим особенностям выносящего тракта левого желудочка. Это обеспечивает более удобный доступ и стабильную экспозицию различных уровней межжелудочковой перегородки и структур левого желудочка при выполнении вмешательства через корень аорты без избыточной травматизации и расширения объема операции.

Применение ретрактора способствует снижению травматизации тканей и повышению удобства выполнения трансаортальной септальной миоэктомии.

Вместе с тем, улучшение условий визуализации и экспозиции может оказывать влияние на продолжительность операции и риск развития осложнений, однако данные эффекты требуют дальнейшего подтверждения в клинических исследованиях.

3.3.3 Результаты анализа клинической эффективности разработанных способов и инструментов в рамках реальной клинической практики.

Для изучения клинической эффективности разработанного подхода расширенной трансаортальной септальной миэктомии с применением МРТ-картирования межжелудочковой перегородки, разработанного хирургического ретрактора и предложенного метода пликации, были проанализированы клинические характеристики и исходы у 76 пациентов с ОГКМП.

3.3.3.1 Результаты оценки демографических и клинических характеристик исследуемой группы

В таблице 5 представлены исходные характеристики 76 участников исследования.

Таблица 5 - Исходные клинико-демографические характеристики участников исследования (n = 76)

Переменные		n	%
Пол	Мужчины	33	43,4%
	Женщины	43	56,6%
Возраст		54	14
Сахарный диабет		15	19,7%
Повышенный индекс массы тела		24	31,6%
Ишемическая болезнь сердца		27	35,5%
Хроническая обструктивная болезнь легких		3	3,9%
Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия		76	100,0%
Дефект межжелудочковой перегородки		0	0,0%
ФК по классификации NYHA	I класс	0	0,0%
	II класс	0	0,0%
	III класс	51	67,1%
	IV класс	25	32,9%

Когорта исследования включала 43,4% мужчин (n = 33) и 56,6% женщин (n = 43); средний возраст пациентов составил 54 ± 14 лет. Сахарный диабет был диагностирован у 19,7% (n = 15) пациентов, тогда как повышенный индекс массы тела отмечался у 31,6% (n = 24).

Ишемическая болезнь сердца выявлена у 35,5% (n = 27) пациентов. Хроническая обструктивная болезнь лёгких встречалась редко и была зарегистрирована лишь у 3,9% (n = 3) пациентов.

У всех участников исследования (100%, n = 76) был подтверждён диагноз гипертрофической кардиомиопатии; при этом дефекты межжелудочковой перегородки отсутствовали.

Согласно классификации New York Heart Association Functional Classification, ни один пациент не относился к I или II функциональному классу. Большинство пациентов были отнесены к III функциональному классу (67,1%, n = 51), тогда как 32,9% (n = 25) соответствовали IV функциональному классу.

Для исследуемой когорты была характерна выраженная обструкция выводного тракта левого желудочка.

У большинства пациентов регистрировались пиковые градиенты, соответствующие тяжёлой функциональной обструкции (>70–80 мм рт. ст.), а у значительной доли пациентов значения превышали 100 мм рт. ст., что отражает высокую гемодинамическую нагрузку при обструктивной форме гипертрофической кардиомиопатии.

В таблице 6 представлен обзор исходных клинических характеристик 76 участников исследования до проведения операции.

Таблица 6 - Исходные предоперационные клинические характеристики (n = 76)

Переменные		n	%
Одышка	Да	75	98,7%
Головокружение	Да	37	48,7%
Обморок	Да	12	15,8%
Боль в груди	Да	56	73,7%
Артериальная гипертензия	0	18	23,7%
	140-159 мм.рт.ст	3	3,9%
	160-179 мм.рт.ст	13	17,1%
	≥180 мм.рт.ст	42	55,3%
Фибрилляция предсердий	Да	7	9,2%
Атриовентрикулярная блокада	Да	0	0,0%
Полная блокада левой ветви пучка Гиса	Да	6	7,9%
Полная блокада правой ветви пучка Гиса	Да	9	11,8%
Наджелудочковая тахикардия	Да	5	6,6%

Анализ этих характеристик позволяет выделить несколько ключевых моментов, касающихся распространенности различных симптомов и состояний в когорте. Одышка отмечалась у 98,7% участников, а головокружение — у 48,7%. Обмороки наблюдались у 15,8% участников. Боль в груди присутствовала у 73,7% участников. Тяжелая гипертония (≥180 мм рт. ст.) была выявлена у 55,3% участников. Фибрилляция предсердий (ФП) присутствовала у 9,2% участников, при этом ни у одного из них не было атриовентрикулярной (АВ) блокады. Блокада левой ветви пучка Гиса (БЛВГ) и блокада правой ветви пучка Гиса (БПВГ) наблюдались у 7,9% и 11,8% участников соответственно. Суправентрикулярная тахикардия (СВТ) была отмечена у 6,6% участников.

3.3.3.2 Анализ клинических и эхокардиографических показателей эффективности комплексного метода в исследуемой когорте пациентов

Сравнительный анализ предоперационных и послеоперационных показателей продемонстрировал значительное улучшение гемодинамических и функциональных параметров после хирургического вмешательства (таблица 7).

Таблица 7 – Предоперационные и послеоперационные клинические и эхокардиографические показатели

Переменные	Перед операцией	После операции
1	2	3
ГВТЛЖ в покое, мм рт ст	40±8	12±4
КДОЛЖ, мл	92±20	115±18
ФВЛЖ, %	66±9	57±9
Объем ЛП, мл	71±23	61±18
Толщина базальной перегородки, мм	25±4	13±2
ФК по классификации NYHA		
I класс	0 (0)	-
II класс	0 (0)	5 (6,79)

Продолжение таблицы 7

1	2	3
III класс	51 (67,1)	70 (93,30)
IV класс	25 (32,9)	-
Регургитация МК		
0	0 (0)	27 (36,0)
1 степени	6 (7,9)	42 (56,0)
2 степени	31 (40,8)	6 (8,0)
3 степени	29 (38,2)	0 (0)
4 степени	10 (13,2)	0 (0)
Примечание - *ГВТЛЖ: Выходной тракт левого желудочка. КДОЛЖ: Конечный диастолический объем левого желудочка. ФВЛЖ: Фракция выброса левого желудочка. ЛП: Левое предсердие. ФК по NYHA: Функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. МК: Митральный клапан. Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение или число (процент)		

Пиковый градиент в выводном тракте левого желудочка снизился с 40 ± 8 мм рт. ст. до операции до 12 ± 4 мм рт. ст. после вмешательства, что свидетельствует об эффективном устранении обструкции выводного тракта левого желудочка.

Конечный диастолический объём левого желудочка увеличился с 92 ± 20 мл до операции до 115 ± 18 мл после вмешательства, что отражает улучшение диастолического наполнения и уменьшение динамической обструкции. Фракция выброса левого желудочка снизилась с 66 ± 9% до операции до 57 ± 9% после вмешательства, что, вероятно, связано с нормализацией ранее гипердинамической систолической функции после устранения обструкции, а не с развитием систолической дисфункции.

Объём левого предсердия уменьшился с 71 ± 23 мл до операции до 61 ± 18 мл после вмешательства, что может свидетельствовать об уменьшении хронической перегрузки давлением и улучшении диастолической функции. Толщина базального отдела межжелудочковой перегородки снизилась с 25 ± 4 мм до операции до 13 ± 2 мм после вмешательства, что подтверждает эффективность выполненной миоэктомии в отношении уменьшения гипертрофии.

Функциональное состояние пациентов также значительно улучшилось, что отразилось в перераспределении функциональных классов по классификации NYHA. До операции у всех пациентов отмечалась выраженная симптоматика: 67,1% относились к III функциональному классу и 32,9% — к IV классу. После вмешательства, несмотря на ограничения объективной оценки ФК в раннем послеоперационном периоде, все пациенты субъективно отмечали клиническое улучшение: ни один не оставался в IV классе, 93,3% соответствовали III классу, 6,8% — II классу по NYHA. Такое перераспределение свидетельствует о клинически значимом снижении выраженности симптомов сердечной недостаточности и повышении толерантности к физической нагрузке.

Кроме того, наблюдалось выраженное снижение степени митральной регургитации. После операции у большинства пациентов регургитация отсутствовала (36%) либо соответствовала I степени (56%), тогда как до вмешательства преобладали более тяжёлые степени: III степень — у 38,2% и II степень — у 40,8% пациентов (таблица 3).

Один пациент умер интраоперационно и не был включён в анализ послеоперационных показателей.

В отдельных случаях была выполнена дополнительная пластика митрального клапана. Техника «край к краю» по Альфьери была применена у 14 пациентов (18,4%). Пликация передней створки митрального клапана по методике авторов была выполнена у 11 пациентов (14,5%).

3.3.3.3 Анализ послеоперационных осложнений

В таблице 8 приведены данные о послеоперационных осложнениях, наблюдавшихся в исследуемой группе.

Таблица 8 – Послеоперационные осложнения

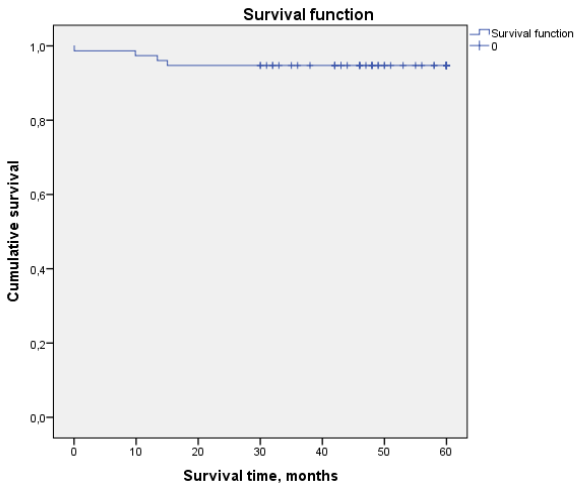
Осложнения	n	%
Полная блокада левой ветви пучка Гиса	53	69,7%
Полная атриовентрикулярная блокада	8	10,5%
Послеоперационная фибрилляция предсердий	3	3,9%
Инсульт	2	2,6%

Полная блокада левой ветви пучка Гиса возникла у 69,7% пациентов и является наиболее распространенным нарушением проводимости после операции. Атриовентрикулярная блокада развилась у 10,5% пациентов, а фибрилляция предсердий в послеоперационном периоде наблюдалась у 3,9%. Инсульт был редким явлением, встречающимся у 2,6% пациентов.

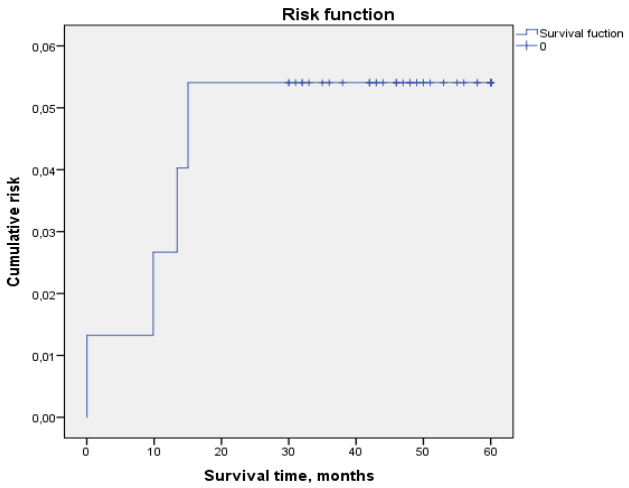
Послеоперационная внутрибольничная летальность составила 1,3% (1/76).

3.3.3.4 Результаты анализа выживаемости

Анализ выживаемости методом Каплана-Мейера продемонстрировал высокую общую выживаемость в исследуемой когорте (рисунок 28).



А- Кумулятивная функция риска



В- Функция выживаемости Каплана-Мейера

Рисунок 28 – Кривые анализа выживаемости

Анализ кумулятивного риска продемонстрировал аналогичную динамику: увеличение риска ограничивалось ранним периодом наблюдения. Основная часть риска сформировалась в течение первых 15 месяцев, после чего кривая стабилизировалась, что указывает на низкую частоту поздних событий. Итоговый кумулятивный риск составил около 0,05, что соответствует низкой общей частоте неблагоприятных событий в исследуемой когорте.

Расчетная средняя продолжительность выживания составила 57,3 месяца (стандартная ошибка 1,30; 95% доверительный интервал 54,8–59,9). Медианная продолжительность выживания не была достигнута, поскольку более половины когорты оставались без событий к концу периода наблюдения.

В совокупности эти данные указывают на то, что неблагоприятные исходы были сосредоточены на ранней стадии после исходного состояния, в то время как долгосрочный прогноз у оставшихся пациентов был весьма благоприятным, с устойчивой выживаемостью и минимальным накоплением позднего риска.

Таким образом, целью данного исследования была оценка хирургической методики, интегрирующей предоперационное картирование под контролем МРТ с расширенной трансаортальной септальной миэктомией, селективным рассечением утолщенного митрального клапана и пликацией передней створки митрального клапана, выполненной по разработанной методике у пациентов с ОГКМП. Послеоперационные данные выявили существенное улучшение клинических и эхокардиографических параметров. К ним относятся снижение градиента в выходном тракте левого желудочка, улучшение объема и функции желудочка, уменьшение размера предсердий и толщины межжелудочковой перегородки, а также значительное улучшение функционального класса по классификации NYHA и степени тяжести митральной регургитации.

У пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией предоперационная фракция выброса часто является сверхнормальной из-за

гипердинамической систолической функции и уменьшенного размера полости в конце диастолы. После хирургического устранения обструкции выходного тракта левого желудочка условия нагрузки на желудочек изменяются, что приводит к увеличению наполнения левого желудочка и частичной нормализации фракции выброса. Поэтому наблюдаемое снижение фракции выброса левого желудочка в нашей когорте следует интерпретировать не как ухудшение систолической функции, а скорее как гемодинамическую адаптацию к устранению обструкции. Несмотря на эти положительные результаты, наблюдались такие осложнения, как полная блокада левой ветви пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий и инсульт, что подчеркивает необходимость тщательного послеоперационного мониторинга.

Средний послеоперационный градиент в выходном тракте левого желудочка снизился до 12 ± 4 мм рт. ст., что находится в оптимальном диапазоне, сообщаемом в сериях операций большого объема, и связано со значительным улучшением симптомов и низкой периоперационной заболеваемостью в нашей когорте. Поэтому остаточный градиент следует интерпретировать в контексте клинического ответа, а не как изолированный числовой параметр. С хирургической точки зрения, полное устранение обструкции не всегда необходимо и должно быть сопоставлено с риском перфорации перегородки и нарушений проводимости, особенно у пациентов с гетерогенной морфологией перегородки.

Важно отметить, что не потребовалось никаких ранних повторных вмешательств по поводу остаточной обструкции, что свидетельствует о клинически значимом характере достигнутого снижения градиента. Более того, отсутствие перфорации межжелудочковой перегородки в этой когорте подтверждает безопасность процедуры при использовании анатомического планирования под контролем МРТ. До внедрения картирования под контролем МРТ перфорация перегородки представляла собой признанное осложнение в нашем учреждении. Текущая стратегия, основанная на МРТ, позволила сохранить адекватную гемодинамическую эффективность, одновременно повысив безопасность процедуры за счет более точного анатомического наведения.

Результаты выживаемости в данном исследовании указывают на преимущественно благоприятный долгосрочный прогноз после процедуры. В отличие от ранее предполагаемого прогрессирующего снижения выживаемости, обновленный анализ Каплана-Мейера показал, что неблагоприятные события в основном ограничивались ранним периодом наблюдения, при этом все летальные исходы произошли примерно в течение первых 15 месяцев. После этого периода выживаемость оставалась стабильной до 60 месяцев, что указывает на низкий риск поздней смертности после успешного прохождения пациентами раннего послеоперационного периода. Анализ кумулятивного риска дополнительно подтвердил эту закономерность, показав, что большая часть накопления риска происходила на ранних этапах, за которыми следовала длительная фаза плато. Этот вывод предполагает, что периоперационное и

раннее послеоперационное ведение может представлять собой наиболее критический период, влияющий на долгосрочные результаты. Важно отметить, что расчетное среднее время выживания достигло 57 месяцев, в то время как медиана выживания не была достигнута, что подчеркивает устойчивую выживаемость, наблюдаемую у большинства пациентов. В совокупности эти результаты показывают, что, хотя в раннем послеоперационном периоде требуется тщательный мониторинг, долгосрочные результаты для пациентов с ГКМП после вмешательства представляются весьма благоприятными. Полученные данные подчеркивают важность оптимизированных стратегий раннего лечения, а не затяжные опасения по поводу поздней послеоперационной смертности.

Таким образом, предложенный комплексный хирургический подход, основанный на расширенной трансаортальной септальной миэктомии и включающий предоперационное МРТ-картирование, точечную пликацию передней створки митрального клапана с использованием специально разработанного хирургического ретрактора, продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность при лечении пациентов с лекарственно-резистентными формами ОГКМП. Полученные результаты подтверждают значимость интеграции анатомического предоперационного планирования и модифицированных хирургических техник для оптимизации хирургической коррекции обструкции выводного тракта левого желудочка.

Проведённое исследование, выполненное на базе одного из ведущих кардиохирургических центров страны, позволило обосновать практическую реализуемость и воспроизводимость предложенного комплексного метода в условиях специализированной кардиохирургической помощи. Несмотря на ретроспективный одноцентровый дизайн исследования, полученные данные свидетельствуют о клинической состоятельности и перспективности разработанного подхода, который может рассматриваться как эффективная модель оптимизации хирургического лечения пациентов с ОГКМП.

Представленный комплексный метод формирует основу для дальнейшего внедрения и масштабирования в национальной клинической практике и служит научной базой для проведения последующих проспективных контролируемых исследований, направленных на уточнение вклада отдельных компонентов разработанной хирургической стратегии.

3.4 Алгоритм применения разработанного комплексного метода для использования в рамках реальной клинической практики

В рамках выполнения четвертой задачи диссертационной работы был разработан клинический алгоритм применения комплексного подхода для пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, предназначенный для внедрения в реальную клиническую практику.

На основании результатов исследования были выделены ключевые компоненты, определяющие исход лечения: морфогенетические методы оценки, предоперационная МРТ-навигация, использование адаптированного

хирургического ретрактора и щадящий метод пликации для коррекции SAM-синдрома при трансаортальной септальной миоэктомии. Эти компоненты были объединены в комплексный подход, обеспечивающий индивидуализированное планирование вмешательства и повышение точности хирургической техники.

Разработанный алгоритм включает три взаимосвязанных направления:

1. отбор пациентов с учетом клинических критериев и планирование хирургического вмешательства с рутинным использованием МРТ-навигации;
2. оптимизация хирургической техники септальной миоэктомии с применением специализированного ретрактора и метода точечной пликации передней створки митрального клапана;
3. послеоперационный мониторинг клинических результатов комплексного хирургического метода;
4. морфогенетический анализ и формирование групп риска.

Схема алгоритма представлена на рисунке 29.

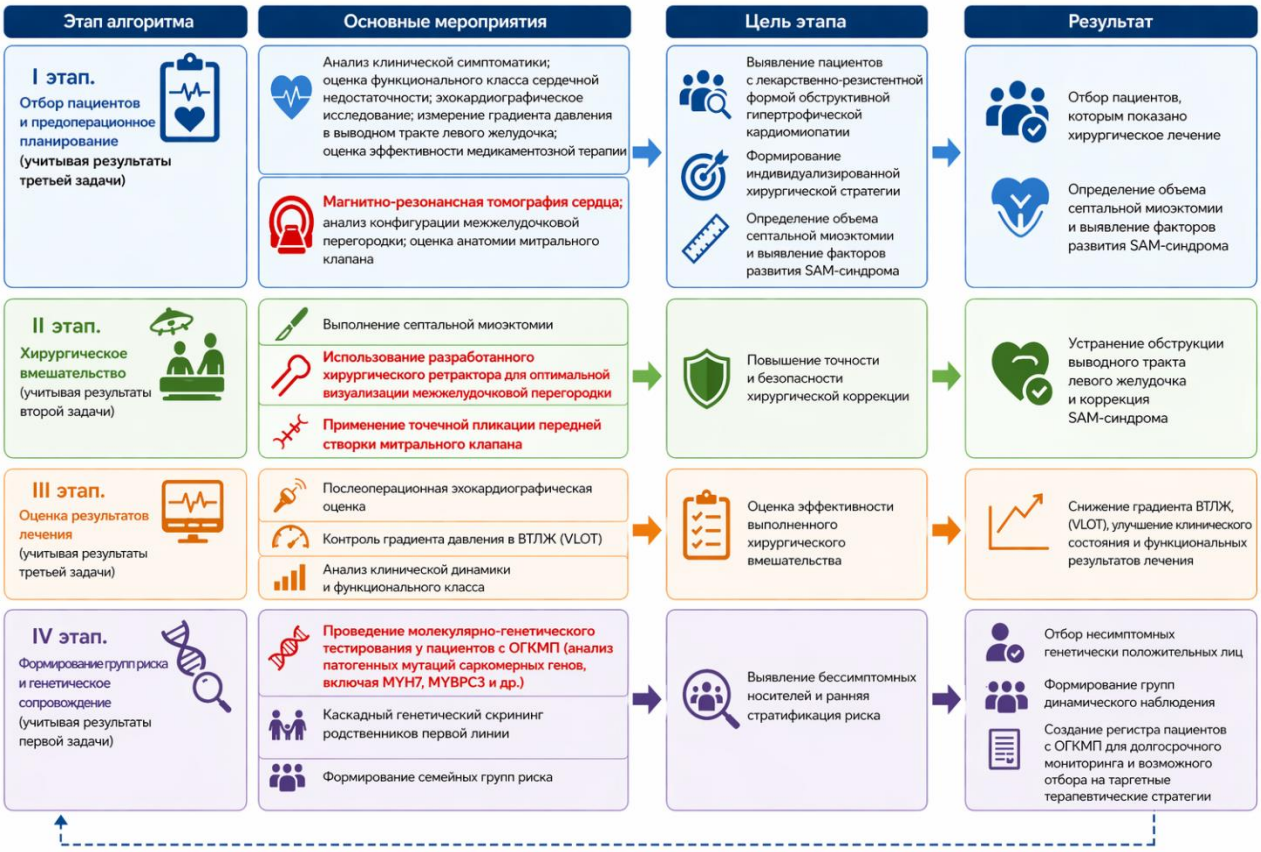


Рисунок 29 – Алгоритм применения разработанного комплексного метода

На первом этапе алгоритма проводится комплексная клинико-инструментальная оценка пациента, включающая анализ симптоматики, данных эхокардиографии и показателей градиента давления в выводном тракте левого желудочка, а также оценку эффективности проводимой медикаментозной терапии. На основании совокупности клинических и инструментальных данных осуществляется идентификация пациентов с лекарственно-резистентными

формами обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, которым показано хирургическое лечение. Данный этап алгоритма направлен на детальное предоперационное планирование вмешательства. В соответствии с клиническими рекомендациями ESC (2023), магнитно-резонансная томография сердца не является обязательным этапом предоперационного обследования перед выполнением септальной миоэктомии и применяется преимущественно в случаях сложной анатомии или ограниченной информативности эхокардиографии. Вместе с тем, в рамках настоящего исследования было установлено, что использование МРТ позволяет более детально оценить морфологические особенности межжелудочковой перегородки, пространственное взаимоотношение структур выносящего тракта левого желудочка, а также характер гипертрофии миокарда. Это, в свою очередь, способствует более точному предоперационному планированию объёма и направления миоэктомии. Полученные данные позволяют рассматривать МРТ как перспективный инструмент оптимизации хирургической тактики, что обосновывает целесообразность его более широкого применения в клинической практике. В связи с этим представляется обоснованным проведение магнитно-резонансной томографии сердца для детальной оценки анатомии межжелудочковой перегородки и митрального клапана с целью формирования индивидуализированной хирургической стратегии и отбора пациентов для оперативного лечения.

Второй этап алгоритма связан с реализацией хирургического вмешательства и направлен на повышение точности и безопасности выполнения септальной миоэктомии. Использование специально разработанного хирургического ретрактора обеспечивает оптимальную визуализацию операционного поля и расширяет возможности доступа к гипертрофированному участку межжелудочковой перегородки. Дополнительное применение метода точечной пликации передней створки митрального клапана позволяет эффективно корректировать SAM-синдром и снижать риск остаточной обструкции выводного тракта левого желудочка.

Третий этап алгоритма направлен на объективную оценку эффективности предложенного комплексного хирургического вмешательства и степень улучшения гемодинамических и клинических показателей.

На четвертом этапе проводится молекулярно-генетическое тестирование пациентов с целью выявления патогенных мутаций саркомерных генов, а также последующий каскадный скрининг родственников первой линии. Это обеспечивает раннюю идентификацию бессимптомных носителей, формирование групп риска и создание регистра для долгосрочного наблюдения и отбора пациентов на таргетную терапию.

Комплексное применение указанных компонентов обеспечивает системный и многоуровневый подход к лечению пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, интегрируя этапы отбора, предоперационного планирования, хирургического вмешательства и генетической стратификации в единую клиническую стратегию. Реализация

разработанного алгоритма способствует повышению точности и воспроизводимости хирургической коррекции обструкции, снижению риска интра- и послеоперационных осложнений, а также значимому улучшению клинико-функциональных исходов.

Кроме того, предложенный подход формирует научно обоснованную основу для изучения генетического разнообразия заболевания, выявления клинико-генетических корреляций и оптимизации персонифицированных стратегий ведения пациентов, включая раннюю диагностику, прогнозирование течения заболевания и отбор на таргетную терапию.

Предложенный алгоритм разработан с учетом условий функционирования специализированных кардиохирургических центров и может быть интегрирован в существующую систему оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Его структура обеспечивает преемственность диагностических, хирургических и генетических этапов, что соответствует современным принципам мультидисциплинарного и персонифицированного подхода. Внедрение алгоритма позволяет стандартизировать тактику ведения и хирургического лечения данной категории пациентов, повысить сопоставимость клинических результатов и снизить вариабельность принимаемых решений. Кроме того, разработанный комплексный подход обладает высокой воспроизводимостью и может быть масштабирован и адаптирован для широкого применения в клинической практике различных кардиохирургических центров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ОГКМП) представляет собой одно из наиболее сложных заболеваний в современной кардиологии и кардиохирургии, характеризующееся выраженной морфологической и генетической гетерогенностью, а также вариабельностью клинического течения. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических механизмов заболевания и совершенствовании хирургических методов лечения, вопросы оптимального отбора пациентов, предоперационного планирования, индивидуализации хирургической тактики и повышения безопасности вмешательств остаются актуальными.

Целью настоящего исследования явилось совершенствование хирургического лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, рефрактерных к медикаментозной терапии, путем разработки, внедрения и оценки эффективности комплексного персонализированного подхода, включающего морфогенетические характеристики, МРТ-ориентированное предоперационное картирование межжелудочковой перегородки, использование специализированного хирургического ретрактора и щадящих реконструктивных методов коррекции митрального клапана.

Для реализации цели исследования был применен комплексный многоэтапный исследовательский подход.

В ходе выполнения первой задачи проведён морфологический анализ миокардиальной ткани у пациентов с ОГКМП с учётом их генетического статуса. Полученные данные показали, что структура миокарда при данном заболевании существенно зависит от наличия и характера генетических мутаций. У пациентов с выявленными мутациями саркомерных генов (в частности, MYH7) отмечались выраженные признаки дезорганизации миокарда, включая хаотичное расположение кардиомиоцитов, формирование межмышечных мостиков, выраженный полиморфизм ядер и нарушение архитектоники мышечных волокон. Для этих пациентов также были характерны метаболические изменения, проявлявшиеся перинуклеарным накоплением гликогена и формированием тонковолокнистого периваскулярного и перицеллюлярного кардиосклероза по типу сетчатой структуры.

Особый морфологический фенотип был выявлен у пациентки с комбинированными мутациями MYH7, GLA и PRKAG2, у которой наблюдались выраженная структурная дезорганизация миокарда, грубоволокнистый кардиосклероз, а также характерные «дырчатые» ядра кардиомиоцитов, что может отражать метаболические нарушения энергетического обмена в миокарде.

В противоположность этому у пациентов без выявленных мутаций структура миокарда сохраняла относительно упорядоченную архитектонику. Гистологическая картина характеризовалась умеренной гипертрофией кардиомиоцитов, отсутствием выраженного ядерного полиморфизма и формированием грубоволокнистого очагового кардиосклероза, вероятно

связанного преимущественно с гемодинамическими или ишемическими механизмами.

В Республике Казахстан в настоящее время проведение генетического исследования у пациентов с ОГКМП не является рутинной процедурой, что ограничивает планирование персонализированной терапии, выборку группы риска из линии родственников и создание национальных регистров, которые призваны способствовать лучшему контролю в группе риска до развития клинических проявлений заболевания.

Полученные в ходе морфогенетического исследования результаты подтверждают, что морфологические паттерны миокарда могут рассматриваться как косвенные маркеры генетически детерминированных форм гипертрофической кардиомиопатии и могут дополнять клиническую и молекулярно-генетическую диагностику заболевания. Интеграция морфологических, клинических и генетических данных имеет важное значение для стратификации риска, раннего выявления наследственных форм заболевания и формирования персонализированной стратегии ведения пациентов и их родственников.

В рамках второй задачи был разработан новый способ трансаортальной пликации сегмента А2 передней створки митрального клапана, направленный на коррекцию систолического переднего движения створки митрального клапана (SAM-синдрома), являющегося одним из ключевых механизмов обструкции выводного тракта левого желудочка при ОГКМП.

Предложенная методика основана на точечной редукции удлинённого участка передней створки митрального клапана с формированием дупликатуры, что позволяет стабилизировать линию коаптации створок и уменьшить их смещение в область выводного тракта левого желудочка. Клиническая апробация метода показала его эффективность в устранении SAM-синдрома и значительном снижении митральной регургитации без нарушения функциональной полноценности митрального клапана.

Полученные эхокардиографические данные свидетельствовали о полном устранении SAM-синдрома, снижении степени митральной регургитации до минимальных значений и выраженном уменьшении градиента давления в выводном тракте левого желудочка. Преимуществом разработанной техники является её относительная простота, воспроизводимость и возможность применения без выполнения сложных реконструктивных вмешательств на митральном клапане.

В рамках третьей задачи был разработан и внедрён комплексный хирургический подход к лечению пациентов с ОГКМП, включающий предоперационное МРТ-картирование межжелудочковой перегородки, использование специально разработанного септального ретрактора и применение метода пликации передней створки митрального клапана.

Клиническая эффективность предложенного подхода была оценена в ретроспективной когорте из 76 пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Анализ полученных результатов продемонстрировал

выраженное улучшение гемодинамических и клинических показателей после хирургического вмешательства.

Средний градиент давления в выводном тракте левого желудочка снизился на 70% от исходного показателя 40±8 мм рт. ст., что свидетельствует об эффективном устранении динамической обструкции. Толщина базального отдела межжелудочковой перегородки уменьшилась на 48% от исходной 25±4 мм, подтверждая адекватность выполненной септальной миоэктомии.

Отмечалось улучшение диастолического наполнения левого желудочка, отражённое увеличением конечного диастолического объёма с 92±20 мл до 115±18 мл, а также уменьшение объёма левого предсердия с 71±23 мл до 61±18 мл.

Клиническое состояние пациентов также значительно улучшилось. До операции все пациенты находились в III–IV функциональном классе по классификации NYHA, тогда как после вмешательства ни один пациент не оставался в IV функциональном классе, а у части пациентов наблюдалось улучшение до II класса.

Существенное снижение степени митральной регургитации также подтверждает эффективность предложенного хирургического подхода: после операции у 92% пациентов регургитация отсутствовала либо соответствовала I степени.

Послеоперационная внутрибольничная летальность составила 1,3%, что соответствует данным ведущих международных кардиохирургических центров. Основными осложнениями являлись нарушения проводимости, включая блокаду левой ветви пучка Гиса (69,7%) и атриовентрикулярную блокаду (10,5%), что отражает известные особенности хирургического лечения ОГКМП.

Анализ выживаемости методом Каплана–Мейера продемонстрировал благоприятный долгосрочный прогноз у пациентов после хирургического лечения. Основная часть неблагоприятных событий приходилась на ранний послеоперационный период, тогда как в дальнейшем наблюдалась стабильная выживаемость. Средняя продолжительность выживания составила 57,3 месяца, при этом медиана выживаемости не была достигнута.

В рамках четвертой задачи на основании полученных результатов был разработан клинический алгоритм применения комплексного метода лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Алгоритм включает этапы отбора пациентов, предоперационного планирования с использованием МРТ-навигации, оптимизации хирургической техники и последующего генетического сопровождения пациентов и их родственников.

Предложенный алгоритм обеспечивает системный и индивидуализированный подход к хирургическому лечению ОГКМП, объединяя морфологическую, генетическую и клиническую оценку заболевания с современными технологиями предоперационного планирования и модифицированными хирургическими методиками.

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности предложенного

комплексного подхода к хирургическому лечению пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Интеграция морфогенетической диагностики, МРТ-ориентированного предоперационного планирования и модифицированных хирургических технологий позволяет повысить точность хирургической коррекции обструкции выводного тракта левого желудочка, снизить риск осложнений и улучшить функциональные результаты лечения.

Полученные результаты имеют важное научное и практическое значение, поскольку формируют основу для дальнейшего развития персонализированной кардиохирургии при гипертрофической кардиомиопатии и могут быть использованы для совершенствования клинических протоколов лечения пациентов с данным заболеванием.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются расширение клинических наблюдений, проведение многоцентровых проспективных исследований, а также углублённое изучение взаимосвязи генетических, морфологических и клинических характеристик заболевания с целью дальнейшей оптимизации хирургической стратегии лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Реализация указанных направлений требует структурированного исследовательского подхода, включающего формирование регистра пациентов и выполнение как наблюдательных, так и сравнительных и трансляционных исследований. В этой связи могут быть выделены следующие приоритетные направления:

1. Многоцентровое проспективное исследование. В рамках регистра пациентов с ОГКМП Республики Казахстан (НИИКиВБ, ННКЦ) необходимо проспективное когортное исследование объёмом не менее 200 пациентов с периодом наблюдения 5 лет для подтверждения воспроизводимости методики пликации сегмента А2 и МРТ-картирования.

2. Рандомизированное сравнение пликации А2 с резекцией–пликацией–релизом (RPR). Сопоставление авторской методики с техникой Swistel–Balaram по конечным точкам: остаточный SAM, степень митральной регургитации, повторные вмешательства в течение 3 лет.

3. Интеграция генетического тестирования в национальный гарантированный объём бесплатной медицинской помощи. Обоснование экономической эффективности каскадного скрининга родственников I линии с расчётом NNS (number needed to screen) и стоимость-эффективности.

4. Морфогенетические корреляции на расширенной выборке. Изучение гистологических паттернов («дырчатые» ядра, тонковолокнистый фиброз, перинуклеарное накопление гликогена) как косвенных маркеров мутаций MYH7, MYBPC3, PRKAG2 и GLA у пациентов без доступного генетического теста.

5. Валидация МРТ-картирования в сравнении с 3D-печатными моделями и интраоперационной ЭхоКГ. Оценка вклада каждой технологии в точность планирования миоэктомии и в частоту ятрогенных дефектов МЖП.

6. Долгосрочная оценка септального ретрактора. Внедрение устройства в мультицентровое исследование (НИИКиВБ, НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина, ГКБ им. И. В. Давыдовского) с регистрацией времени аортального пережатия, частоты нарушений проводимости и обучаемости методики.

Результаты, полученные в ходе проведенной работы, позволили нам сформулировать следующие **выводы**:

1. Из четырех пациентов у двух генетически у положительных (MYH7, GLA, PRKAG2) 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 (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 по классификации 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных результатов предлагаются следующие направления совершенствования хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии у пациентов, рефрактерных к медикаментозной терапии.

1. Рекомендуется внедрение комплексного диагностического подхода у пациентов с ОГКМП, включающего: предоперационное МРТ-картирование межжелудочковой перегородки и митрального аппарата, при наличии возможностей — морфогенетические исследования.
2. При планировании хирургического вмешательства следует учитывать индивидуальные анатомо-функциональные особенности межжелудочковой перегородки и митрального клапана, определяющие объём и тактику септальной миоэктомии.
3. При наличии SAM-синдрома целесообразно рассматривать выполнение трансаортальной пликации митрального клапана как эффективного метода его коррекции.
4. Рекомендуется применение комбинированного хирургического подхода, включающего септальную миоэктомию в сочетании с коррекцией митрального клапана (в том числе трансаортальной пликацией) у пациентов с выраженным SAM-синдромом.
5. В клиническую практику целесообразно внедрение разработанного алгоритма отбора пациентов для определения показаний к хирургическому лечению и выбора оптимальной тактики вмешательства.
6. Для повышения безопасности хирургических вмешательств рекомендуется использование специализированного хирургического инструментария (в том числе септального ретрактора), обеспечивающего улучшение визуализации операционного поля и точности резекции.
7. Рекомендуется организация мультидисциплинарного консилиума (кардиолог, кардиохирург, специалист лучевой диагностики) при планировании хирургического лечения пациентов с ОГКМП.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Qamar Y., Schaff H.V. Extended septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy — still the gold standard? // Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2026. - Vol. 42, №2. - P. 224–242.

2 Lio A., D'Ovidio M., Chirichilli I., Saitto G., Nicolò F., Russo M., Irace F., Ranocchi F., Davoli M., Musumeci F. Extended septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy and its impact on mitral valve function // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). - 2024. - Vol. 25, №3. - P. 210–217.

3 Raffa G.M., La Franca E., Lachina C., Palmeri A., Kowalewski M., Lebowitz S., Ricasoli A., Greco M., Sciacca S., Turrisi M., Morsolini M., Stringi V., Mattiucci G., Pilato M. Septal Thickness Does Not Impact Outcome After Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Surgery (Septal Myectomy and Subvalvular Mitral Apparatus Remodeling): A 15-Years of Experience // Front. Cardiovasc. Med. - 2022. - Vol. 9. - P. 853.

4 Wang H., Zhu Y., Quintana E., Ibáñez C., Deng Y., Wei X., Liu Y. Systolic anterior motion-mediated mitral regurgitation and surgical management in hypertrophic obstructive cardiomyopathy // Eur. J. Cardio-Thoracic Surg. - 2024. - Vol. 66, №5. - P. 376.

5 Schaff H.V., Wei X. Contemporary Surgical Management of Hypertrophic Cardiomyopathy // Ann. Thorac. Surg. - 2024. - Vol. 117, №2. - P. 271–281.

6 Ali N.D., Behairy N., Kharabish A., Elmozy W., Hegab A.Y., Saraya S. Cardiac MRI T1 mapping and extracellular volume application in hypertrophic cardiomyopathy // Egypt. J. Radiol. Nucl. Med. - 2021. - Vol. 52, №1. - P. 58.

7 Maron B.J., Desai M.Y., Nishimura R.A., Spirito P., Rakowski H., Towbin J.A., Rowin E.J., Maron M.S., Sherrid M.V. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review // J. Am. Coll. Cardiol. - 2022. - Vol. 79, №4. - P. 372–389.

8 Bai Y., Zheng J.P., Lu F., Zhang X.L., Sun C.P., Guo W.H., Zou Y.X., Lip G.Y.H., Shi X.B. Prevalence, incidence and mortality of hypertrophic cardiomyopathy based on a population cohort of 21.9 million in China // Sci. Rep. - 2022. - Vol. 12, №1. - P. 1879.

9 Sikand N., Stendahl J., Sen S., Lampert R., Day S. Current management of hypertrophic cardiomyopathy // BMJ. - 2025. - Vol. 389. - P. 772.

10 da Silva Menezes Junior A., de Oliveira A.L.V., Maia T.A., Botelho S.M. A Narrative Review of Emerging Therapies for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy // Curr. Cardiol. Rev. - 2023. - Vol. 19, №4. - P. 170.

11 Massera D., Sherrid M.V., Maron M.S., Rowin E.J., Maron B.J. How common is hypertrophic cardiomyopathy… really?: Disease prevalence revisited 27 years after CARDIA // Int. J. Cardiol. - 2023. - Vol. 382. - P. 64–67.

12 Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy // Circ. Res. - 2017. - Vol. 121, №7. - P. 749–770.

13 Olivotto I., Girolami F., Nistri S., Rossi A., Rega L., Garbini F., Grifoni C., Cecchi F., Yacoub M.H. The many faces of hypertrophic cardiomyopathy: from developmental biology to clinical practice // J. Cardiovasc. Transl. Res. - 2009. - Vol. 2, №4. - P. 349–367.

14 Schnell F., Donal E., Bernard-Brunet A., Reynaud A., Wilson M.G., Thebault C., Ridard C., Mabo P., Carré F. Strain analysis during exercise in patients with left ventricular hypertrophy: Impact of etiology // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2013. - Vol. 26, №10. - P. 1163–1169.

15 Alashi A., Desai R.M., Khullar T., Hodges K., Rodriguez E.R., Tan C., Popovic Z.B., Thamilarasan M., Wierup P., Lever H.M., Smedira N.G., Desai M.Y.. Different Histopathologic Diagnoses in Patients With Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy After Surgical Myectomy // Circulation. - 2019. - Vol. 140, №4. - P. 344–346.

16 Litt M.J., Ali A., Reza N. Familial Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Management // Vasc Health Risk Manag. – 2023. - Vol. 19. - P. 211-221.

17 Foglieni C., Lombardi M., Lazzeroni D., Zerboni R., Lazzarini E., Bertoli G., Pisano A., Girolami F., Andolfo A., Magagnotti C., Peretto G., Sartorio C.L., Olivotto I., La Canna G., Alfieri O., Rimoldi O.E., Barile L., d'Amati G., Camici P.G. Myosins and MyomiR Network in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // Biomedicines. - 2022. - Vol. 10, №9. - P. 2229.

18 Lopes L.R., Ho C.Y., Elliott P.M. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: established and emerging implications for clinical practice // Eur. Heart J. - 2024. - Vol. 45. - P. 2727–2734.

19 Viswanathan S.K., Sanders H.K., McNamara J.W., Jagadeesan A., Jahangir A., Tajik A.J., Sadayappan S. Hypertrophic cardiomyopathy clinical phenotype is independent of gene mutation and mutation dosage // PLoS One. - 2017. - Vol. 12, №11. - P. 187948.

20 Šukys M., Ereminienė E., Aleknavičienė K., Jonikas R., Tamulėnaitė-Stuokė E., Ažukaitė J., Ugenskienė R. Hypertrophic Cardiomyopathy Genotype–Phenotype Analysis in Lithuanian Single-Center Cohort // Int. J. Mol. Sci. - 2026. - Vol. 27, №1. - P. 221.

21 Richard P., Charron P., Carrier L., Ledeuil C., Cheav T., Pichereau C., Benaiche A., Isnard R., Dubourg O., Burban M., Gueffet J.P., Millaire A., Desnos M., Schwartz K., Hainque B., Komajda M. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy // Circulation. - 2003. - Vol. 107, №17. - P. 2227–2232.

22 Walsh R., Buchan R., Wilk A., John S., Felkin L.E., Thomson K.L., Chiaw T.H., Loong C.C.W., Pua C.J., Raphael C., Prasad S., Barton P., Funke B., Watkins H., Ware J.S., Cook S.A. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes // Eur. Heart J. - 2017. - Vol. 38, №46. - P. 3461–3468.

23 Chou C., Chin M.T. Pathogenic Mechanisms of Hypertrophic Cardiomyopathy beyond Sarcomere Dysfunction // Int. J. Mol. Sci. - 2021. - Vol. 22, №16. - P. 8913.

24 Seidman J.G., Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: From mutation identification to mechanistic paradigms // Cell. - 2001. - Vol. 104, №4. - P. 557–567.

25 Marian A.J. Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy // Curr. Opin. Cardiol. - 2002. - Vol. 17, №3. - P. 242–252.

26 de Marvao A., McGurk K.A., Zheng S.L., Thanaj M., Bai W., Duan J., Biffi C., Mazzarotto F., Statton B., Dawes T.J.W., Savioli N., Halliday B.P., Xu X., Buchan R.J., Baksi A.J., Quinlan M., Tokarczuk P., Tayal U., Francis C., Whiffin N., Theotokis P.I., Zhang X., Jang M., Berry A., Pantazis A., Barton P.J.R., Rueckert D., Prasad S.K., Walsh R., Ho C.Y., Cook S.A., Ware J.S., O'Regan D.P. Phenotypic Expression and Outcomes in Individuals With Rare Genetic Variants of Hypertrophic Cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2021. - Vol. 78, №11. - P. 1097–1110.

27 Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., Arbustini E., Barriales-Villa R., Basso C., Bezzina C.R., Biagini E., Blom N.A., de Boer R.A., De Winter T., Elliott P.M., Flather M., Garcia-Pavia P., Haugaa K.H., Ingles J., Jurcut R.O., Klaassen S., Limongelli G., Loeys B., Mogensen J., Olivotto I., Pantazis A., Sharma S., Van Tintelen J.P., Ware J.S., Winlaw D., Zeppenfeld K. ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies // Eur. Heart J. - 2023. - Vol. 44, №37. - P. 3503–3626.

28 Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., Day S.M., Deswal A., Elliott P., Evanovich L.L., Hung J., Joglar J.A., Kantor P., Kimmelstiel C., Kittleson M., Link M.S., Maron M.S., Martinez M.W., Miyake C.Y., Schaff H.V., Semsarian C., Sorajja P. AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2020. - Vol. 76, №25. - P. 159–240.

29 Ireland C.G., Ho C.Y. Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. - 2024. - Vol. 212. - P. 4–13.

30 Hao L., Chen X., Qin B. Hypertrophic cardiomyopathy: comprehensive insights into pathogenic genes and genotype-phenotype associations // Front. Cell Dev. Biol. - 2026. - Vol. 14. - P. 1741252.

31 Seitler S., De Zoysa Anthony S., Obianyo CC., Syrris P., Patel V., Sado D.M., Maestrini V., Castelletti S., Walsh S., O'Brien B., Moon J.C., Captur G. Systolic anterior motion of the anterior mitral valve leaflet begins in subclinical hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. - 2023. - Vol. 25, №1. - P. 86–94.

32 Olivotto I., Oreziak A., Barriales-Villa R., Abraham T.P., Masri A., Garcia-Pavia P., Saberi S., Lakdawala N.K., Wheeler M.T., Owens A., Kubanek M., Wojakowski W., Jensen M.K., Gimeno-Blanes J., Afshar K., Myers J., Hegde S.M., Solomon S.D., Sehnert A.J., Zhang D., Li W, Bhattacharya M., Edelberg J.M., Waldman C.B., Lester S.J., Wang A., Ho C.Y., Jacoby D. EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic

cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. - 2020. - Vol. 396, №10253. - P. 759–769.

33 Kontorovich A.R. Approaches to Genetic Screening in Cardiomyopathies: Practical Guidance for Clinicians // JACC Heart Fail. - 2023. - Vol. 11, №2. - P. 133–143.

34 McLeod C.J., Bos J.M., Theis J.L., Edwards W.D., Gersh B.J., Ommen S.R., Ackerman M.J. Histologic characterization of hypertrophic cardiomyopathy with and without myofilament mutations // Am. Heart J. - 2009. - Vol. 158, №5. - P. 799–805.

35 Pérez-Sánchez I., Romero-Puche A.J., García-Molina Sáez E., Sabater-Molina M., López-Ayala J.M., Muñoz-Esparza C., López-Cuenca D., de la Morena G., Castro-García F.J., Gimeno-Blanes J.R. Factors Influencing the Phenotypic Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy in Genetic Carriers // Rev. Española Cardiol. - 2018. - Vol. 71, №3. - P. 146–154.

36 Maron M.S., Masri A., Nassif M.E., Barriales-Villa R., Arad M., Cardim N., Choudhury L., Claggett B., Coats C.J., Düngen H.D., Garcia-Pavia P., Hagège A.A., Januzzi J.L., Lee M.M.Y., Lewis G.D., Ma C.S., Michels M., Olivotto I., Oreziak A., Owens A.T., Spertus J.A., Solomon S.D., Tfelt-Hansen J., van Sinttruije M., Veselka J., Watkins H., Jacoby D.L., Heitner S.B., Kupfer S., Malik F.I., Meng L., Wohltman A., Abraham T.P. SEQUOIA-HCM Investigators. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. - 2024. - Vol. 390, №20. - P. 1849–1861.

37 Maron M.S., Masri A., Nassif M.E., Barriales-Villa R., Arad M., Cardim N., Choudhury L., Claggett B., Coats C.J., Düngen H.D., Garcia-Pavia P., Hagège A.A., Januzzi J.L. et al. Impact of Aficamten on Disease and Symptom Burden in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From SEQUOIA-HCM // J. Am. Coll. Cardiol. - 2024. - Vol. 84, №19. - P. 1821–1831.

38 Hou L., Lin B., Ji X., Huang A. Cardiac Myosin Inhibitors in Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Advances and Therapeutic Prospects // Drug Des. Devel. Ther. - 2025. - Vol. 19. - P. 9367-9385.

39 Yao L., Li L., Lu X.J., Miao Y.L., Kang X.N., Duan F.J. Long-term clinical and echocardiographic outcomes of extensive septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in Chinese patients // Cardiovasc. Ultrasound. - 2016. - Vol. 14, №1. - P. 18.

40 Maron B.J., Desai M.Y., Nishimura R.A., Spirito P., Rakowski H., Towbin J.A., Dearani J.A., Rowin E.J., Maron M.S., Sherrid M.V. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review // J. Am. Coll. Cardiol. - 2022. - Vol. 79, №4. - P. 390–414.

41 Rastegar H., Boll G., Rowin E.J., Dolan N., Carroll C., Udelson J.E., Wang W., Carpino P., Maron B.J., Maron M.S., Chen F.Y. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience // Ann. Cardiothorac. Surg. - 2017. - Vol. 6, №4. - P. 353–363.

42 Wu J.J., Seco M., Medi C., Semsarian C., Richmond D.R., Dearani J.A., Schaff H.V., Byrom M.J., Bannon P.G. Surgery for hypertrophic cardiomyopathy // Biophys. Rev. - 2015. - Vol. 7, №1. - P. 117–125.

43 Fang J., Liu Y., Zhu Y., Li R., Wang R., Wang D.W., Song Y., Li C., Chen Y., Cheng L., Zheng K., Zhao Y., Li S., Cheng C., Xia L., Chen X., Wan S., Wei X. First-in-Human Transapical Beating-Heart Septal Myectomy in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2023. - Vol. 82, №7. - P. 575–586.

44 Qamar Y., Li R., Geske J.B., Fang J., Lahr B.D., Lee A.T., Ommen S.R., Wan S., Schaff H.V., Wei X. Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Comparison of outcomes of the transapical beating-heart and transaortic on-pump approaches // JTCVS Open. - 2025. - Vol. 28. - P. 138–145.

45 Fang J., Chen Y., Liu Y., Li R., Zhu Y., Zhou W., Cheng L., Wang Q., Shi J., Wei Y., Ma Y., Quintana E., Grau J.B., Wan S., Wei X. Transapical Beating-Heart Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Lessons Learned After the Learning Curve Period // Circ. Cardiovasc. Interv. - 2025. - Vol. 18, №5. - P. 14710.

46 Chen Y., Quintana E., Fang J., Liu Y., Wei X. Transapical Beating-Heart Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With Anomalous Papillary Muscle Insertion // Interdiscip. Cardiovasc. Thorac. Surg. - 2025. - Vol. 40, №9. - P. 195.

47 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 // Front. Surg. - 2025. - Vol. 12. - P. 1666236.

48 Tokita Y., Matsuda J., Imori Y. Favorable Long-Term Outcomes After Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in Japan // Circ. J. - 2024. - Vol. 88, №1. - P. 133–134.

49 Lebowitz S., Kowalewski M., Raffa G.M., Chu D., Greco M., Gandolfo C., Mignosa C., Lorusso R., Suwalski P., Pilato M. Review of Contemporary Invasive Treatment Approaches and Critical Appraisal of Guidelines on Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review // J. Clin. Med. - 2022. - Vol. 11, №12. - P. 3405.

50 Cui H., Schaff H.V., Wang S., Lahr B.D., Rowin E.J., Rastegar H., Hu S., Eleid M.F., Dearani J.A., Kimmelstiel C., Maron B.J., Nishimura R.A., Ommen S.R., Maron M.S. Survival Following Alcohol Septal Ablation or Septal Myectomy for Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2022. - Vol. 79, №17. - P. 1647–1655.

51 Meng X., Wang W.Y., Gao J., Zhang K., Zheng J., Wang J.J., Liu Y., Shao C., Tang Y.D. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Comparison of Outcomes After Myectomy or Alcohol Ablation // Front. Cardiovasc. Med. - 2022. - Vol. 9. - P. 755.

52 Erwin J.P., Nishimura R.A., Lloyd M.A., Tajik A.J. Dual chamber pacing for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a clinical perspective in 2000 // Mayo Clin. Proc. - 2000. - Vol. 75, №2. - P. 173–180.

53 Yang H., Yang Y., Xue Y., Luo S. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // Clin. Cardiol. - 2020. - Vol. 43, №5. - P. 450–460.

54 Dong Z., Wang S., Liu Z., Han E., Wu C., Luo C., Chen W., Mei F., Lu X., Yan M., Wang Z., Zhou B., Cui Y. An innovative minimally invasive approach for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Transaortic septal myectomy via right infra-axillary incision // JTCVS Tech. - 2024. - Vol. 28. - P. 50–56.

55 Pickering T., Harada R., Dorton C., McCullough R., Cole C., Cole M., Farid A., George T., Hafen L., Kabra N., Smith R., Afzal A. Quality Of Life And Hemodynamic Outcomes Following Robotic-assisted Septal Myectomy For Hypertrophic Cardiomyopathy // J. Card. Fail. - 2026. - Vol. 32, №1. - P. 212.

56 Song M.Y., Wei X., Li C.H., Li R. Septal Myectomy and Subvalvular Repair in Hypertrophic Cardiomyopathy, a Systematic Review and Pooled Analysis // Rev. Cardiovasc. Med. - 2023. - Vol. 24, №9. - P. 268.

57 Espinosa R.D.J., Saucedo Castillo J., Hernández Trejo L.L., Chacón Martell D., Guzmán Lázaro D., Hernández Pérez A.L. Surgical Resolution of Patients With Hypertrophy of Papillary Muscles in Hypertrophic Cardiomyopathy // Cureus. - 2024. - Vol. 16, №8. - P. 668.

58 Vanderlaan R.D., Woo A., Ralph-Edwards A. Isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an update on the Toronto General Hospital experience // Ann. Cardiothorac. Surg. - 2017. - Vol. 6, №4. - P. 364–368.

59 Cui B., Wang S., Xu J., Wang W., Song Y., Sun H., Zheng Z., Lv F., Xiong H. The surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with the concomitant mitral valve abnormalities // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. - 2015. - Vol. 21, №6. - P. 722–726.

60 Balaram S.K., Sherrid M.V., Derose J.J., Hillel Z., Winson G., Swistel D.G. Beyond extended myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: The resection-plication-release (RPR) repair // Ann. Thorac. Surg. - 2005. - Vol. 80, №1. - P. 217–223.

61 Halpern D.G., Swistel D.G., Po J.R., Joshi R., Winson G., Arabadjian M., Lopresto C., Kushner J., Kim B., Balaram S.K., Sherrid M.V. Echocardiography before and after resect-plicate-release surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2015. - Vol. 28, №11. - P. 1318–1328.

62 Ro R., Halpern D., Sahn D.J., Homel P., Arabadjian M., Lopresto C., Sherrid M.V. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. - Vol. 64, №19. - P. 1984–1995.

63 Sherrid M.V., Chu C.K., Delia E., Mogtader A., Dwyer E.M. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 1993. - Vol. 22, №3. - P. 816–825.

64 Affronti A., Pruna-Guillen R., Sandoval E., Pereda D., Alcocer J., Castellà M., Quintana E. Surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Comprehensive lvot management beyond septal myectomy // J. Clin. Med. - 2021. - Vol. 10, №19. - P. 4397.

65 Guo X., HuaHuang M., Song C., Nie C., Zheng X., Zhou Z., Wang S., Huang X. MYH7 mutation is associated with mitral valve leaflet elongation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy // Heliyon. - 2024. - Vol. 10, №14. - P. 34727.

66 Qamar Y., Schaff H.V., Geske J.B., Dearani J.A., Giudicessi J.R., Todd A., Ommen S.R. Impact of residual mitral valve regurgitation following septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2025. - Vol. 170, №6. - P. 1569-1579.

67 McIntosh C.L., Maron B.J., Cannon R.O., Klues H.G. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. - 1992. - Vol. 86, №5. - P. 60–67.

68 Makhdoum A., DokoDokollari A., Elbatarny M., Verma S., Yanagawa B. Resurgence of the edge-to-edge repair of the mitral valve // Curr. Opin. Cardiol. - 2021. - Vol. 36, №2. - P. 125–129.

69 Nasseri B.A., Stamm C., Siniawski H., Kukucka M., Komoda T., Delmo Walter E.M., Hetzer R. Combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2011. - Vol. 40, №6. - P. 1515–1520.

70 Swistel D.G., Massera D., Stepanovic A., Adlestein E., Reuter M., Wu W., Scheinerman J.A., Nampi R., Paone D., Kim B., Sherrid M.V. Mitral Leaflet Shortening as an Ancillary Procedure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // Ann. Thorac. Surg. - 2024. - Vol. 118, №2. - P. 440–448.

71 Singhi A.K., Govind B., Satish J., Sivakumar K. Late occurrence of ventricular septal rupture after deep septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: Causes and management // J. Cardiol. Cases. - 2021. - Vol. 25, №5. - P. 304–307.

72 Pelliccia F., Alfieri O., Calabrò P., Cecchi F., Ferrazzi P., Gragnano F., Kaski J.P., Limongelli G., Maron M., Rapezzi C., Seggewiss H., Yacoub M.H., Olivotto I. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: Towards the HCM Heart Team // Int. J. Cardiol. - 2020. - Vol. 304. - P. 86–92.

73 Dimitroglou Y., Karanasos A., Katsaros A., Kalompatsou A., Tsigkas G., Toutouzas K., Tsioufis C., Aggeli C., Davlouros P. Intraoperative Transesophageal Echocardiographic Guidance in Cardiac Surgery // J. Cardiovasc. Dev. Dis. - 2025. - Vol. 12, №3. - P. 93.

74 Dentamaro I., Dicorato M.M., Falagario A., Cicco S., Dentamaro S., Correale M., Manuppelli V., Citarelli G., Mangini F., Fiore C., Colonna P., Petruccelli E., Piscitelli L., Giovannetti G., Latorre M.D., Forleo C., Basile P., Carella M.C., Santobuono V.E., Ciccone M.M., Guaricci A.I. The Evolving Role of Cardiac Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis, Prognosis, and Clinical Practice // Biomedicines. - 2025. - Vol. 13, №9. - P. 2138.

75 Andrushchuk U., Adzintsou V., Nevyglas A., Model H. Virtual and real septal myectomy using 3-dimensional printed models // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. - 2018. - Vol. 26, №5. - P. 881–882.

76 Wang C., Zhang L., Qin T., Xi Z., Sun L., Wu H., Li D. 3D printing in adult cardiovascular surgery and interventions: a systematic review // J. Thorac. Dis. - 2020. - Vol. 12, №6. - P. 3227–3237.

77 Gruner C., Chan R.H., Crean A., Rakowski H., Rowin E.J., Care M., Deva D., Williams L., Appelbaum E., Gibson C.M., Lesser J.R., Haas T.S., Udelson J.E., Manning W.J., Siminovitch K., Ralph-Edwards A.C., Rastegar H., Maron B.J., Maron M.S. Significance of left ventricular apical-basal muscle bundle identified by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart J. - 2014. - Vol. 35, №39. - P. 2706–2713.

78 Rowin E.J., Schulz A. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of hypertrophic cardiomyopathy // Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2025. - Vol. 42, №2. - P. 168–180.

79 Жакаев М.А., Нурбай Ж.Н., Тулеутаев Р.М., Кодасбаев А.Т. Гипертрофическая кардиомиопатия – современное состояние многогранной проблемы (обзор) // Вестник Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова. - 2022. - Т. 3, №3(62). - С. 113–126.

80 Клинический протокол диагностики и лечения «Гипертрофическая кардиомиопатия» РК. - 2014.

81 Врачи НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России провели операцию при генетическом заболевании сердца - гипертрофической кардиомиопатии: пресс-релиз. Министерство здравоохранения Российской Федерации. - М., 2023 https://minzdrav.gov.ru/regional_news/30093 31.05.2026.

82 Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Климчук И.Я., Санакоев М.К. Хирургическая коррекция обструктивной гипертрофической кардиомиопатии с SAM-синдромом и фибрилляцией предсердий // Анналы аритмологии. - 2016. - №4. – С. 18-27.

83 Zhakayev M.A., Toktarova A.B., Tuleutayev R.M., Sergeyeva Y.N. Morpho-genetic variability in myocardial tissue after septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a four-case series study // Наука и здравоохранение. - 2025. - Vol. 27, №6. - P. 30–37.

84 Glavaški M., Velički L., Vučinić N. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetic Foundations, Outcomes, Interconnections, and Their Modifiers // Medicina. - 2023. - Vol. 59, №8. - P. 1424.

85 Caiazza M., Monda E., Loffredo F., Bussani R., Fico V., Bobbio E., Cirillo C., Murredda A., Viscovo I., Scatteia A. et al. Clinical, and Histopathological Data for Definitive Diagnosis of PRKAG2-Related Disease // Cardiogenetics. - 2025. - Vol. 15, №4. - P. 30.

86 Wolf C.M. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives // Cardiovasc. Diagn. Ther. - 2019. - Vol. 9, №2. - P. 388–415.

87 Arad M., Benson D.W., Perez-Atayde A.R., McKenna W.J., Sparks E.A., Kanter R.J., McGarry K., Seidman J.G., Seidman C.E. Constitutively active AMP

kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy // J. Clin. Invest. - 2002. - Vol. 109, №3. - P. 357–362.

88 Lafreniere-Roula M., Bolkier Y., Zahavich L., Mathew J., George K., Wilson J., Stephenson E.A., Benson L.N., Manlhiot C., Mital S. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? // Eur. Heart J. - 2019. - Vol. 40, №45. - P. 3672–3681.

89 Girolami F., Gozzini A., Pálinkás E.D., Ballerini A., Tomberli A., Baldini K., Marchi A., Zampieri M., Passantino S., Porcedda G., Calabri G.B., Bennati E., Spaziani G., Crotti L., Cecchi F., Favilli S., Olivotto I. Genetic Testing and Counselling in Hypertrophic Cardiomyopathy: Frequently Asked Questions // J. Clin. Med. - 2023. - Vol. 12, №7. - P. 2489.

90 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 // Наука и здравоохранение. - 2025. - Vol. 27, №6. - P. 237–243.

91 Lentz Carvalho J., Schaff H.V., Nishimura R.A., Ommen S.R., Geske J.B., Lahr B.D., Newman D.B., Dearani J.A. Is anterior mitral valve leaflet length important in outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2023. - Vol. 165, №1. - P. 79–87.

92 Walter E.M.D., Javier M.F., Hetzer R. Long-term outcome of simultaneous septal myectomy and anterior mitral leaflet retention plasty in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Berlin experience // Ann. Cardiothorac. Surg. - 2017. - Vol. 6, №4. - P. 343–352.

93 Halpern D.G., Swistel D.G., Po J.R., Joshi R., Winson G., Arabadjian M., Lopresto C., Kushner J., Kim B., Balaram S.K., Sherrid M.V. Echocardiography before and after resect-plicate-release surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2015. - Vol. 28, №11. - P. 1318–1328.

94 Swistel D.G., Balaram S.K. Resection, Plication, Release - the RPR procedure for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // Anadolu Kardiyol. Derg. - 2006. - Vol. 6, №2. - P. 31–36.

95 Numata S., Yaku H., Doi K., Yamazaki S., Yamamoto T., Kobayashi T., Manabe K., Kawazoe K. Excess anterior mitral leaflet in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and systolic anterior motion // Circulation. - 2015. - Vol. 131, №18. - P. 1605–1607.

96 Kobzev E.E., Rosseykin E.V., Desai V. Septal myectomy without correction of moderate and severe mitral regurgitation // J. Updat. Cardiovasc. Med. - 2025.- Vol. 13, №1. - P. 23–32.

97 Sorajja P., Pedersen W.A., Bae R., Lesser J.R., Jay D., Lin D., Harris K., Maron B.J. First Experience with percutaneous mitral valve plication as primary therapy for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2016. - Vol. 67, №24. - P. 2811–2818.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 53211-1 от «9» января 2025 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЖАКАЕВ МАКСАТ АБДИМАНАПОВИЧ

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **СПОСОБ КАРТИРОВАНИЯ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ДЛЯ СЕПТАЛЬНОЙ МИОЭКТОМИИ/СЕПТАЛДЫ МИОЭКТОМИЯ ҮШІН ҚАРЫНШААРАЛЫҚ ҚАЛҚАНЫ КАРТАҒА ТҮСІРУ ӘДІСІ**

Дата создания объекта: **01.06.2023**

Құжат тұлнұсқалығын http://www.kazpatent.kz/ru сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

Подписано ЭЦП

Г. Амреев

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 53820 от «23» января 2025 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЖАКАЕВ МАКСАТ АБДИМАНАПОВИЧ

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **СПОСОБ ПЛИКАЦИИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА/МИТРАЛДЫ ҚАҚПАҚШАНЫ ПЛИКАЦИЯЛАУ ӘДІСІ**

Дата создания объекта: **03.04.2023**

РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» МЮ РК

ҚР Әділет министрлігінің «Ұлттық зияткерлік меншік институты» ШЖҚ РМК

Құжат түпнұсқалығын http://www.kazpatent.kz/ru сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

Подписано ЭЦП

С. Ахметов

ПРИЛОЖЕНИЕ В

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT

№ 36799

ӨНЕРТАБЫСҚА / НА ИЗОБРЕТЕНИЕ / FOR INVENTION

(21) 2023/0208.1

(22) 25.03.2023

(45) 21.06.2024

(54) Септалды ретрактор
Септальный ретрактор
Septal retractor

(73) Жакаев Максат Абдиманапович (KZ)
Zhakayev Maxat Abdimanapovich (KZ)

(72) Жакаев Максат Абдиманапович (KZ)
Тулеутаев Рустем Мухтарович (KZ)
Нурбай Жанар Нурбайкызы (KZ)

Zhakayev Maxat Abdimanapovich (KZ)
Tuleutayev Rustem Mukhtarovich (KZ)
Nurbay Zhanar Nurbaykyzy (KZ)

ЭЦҚ қол қойылды — Е. Оспанов
Подписано ЭЦП — Е. Оспанов
Signed with EDS — Y. Ospanov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of RSE «National institute of intellectual property»

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

А К Т
внедрения хирургического инструмента «Септальный ретрактор»

Наименование организации, где внедряется работа: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Наименование предложения: «Септальный ретрактор»

Работа включена из: докторской диссертационной работы «Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии»

Форма внедрения: инновационный хирургический инструмент

Ответственный за внедрение, исполнитель(и): _____ Жакаев М. А.

Эффективность внедрения: предотвращение различных операционных осложнений и достижение наилучших клинических результатов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии; повышение эффективности хирургической техники трансаортальной септальной миоэктомии

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Срок внедрения: 2023

Председатель комиссии: _____ Кайбуллаева Д. А.

Члены (ответственные за внедрение): _____ Тулеутаев Р. М.

_____ Жакаев М. А.

Ответственный по региону, организации _____ Пиданов О. Ю.

Ф.И.О., подпись, М.П.

ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»
109240, г. Москва, ул. Яузская, 11
т. 8 495 915 08 36

Согласовано:

Руководитель Отдела СР и ОМР _____ Абдикалиев Н. А.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

А К Т
внедрения хирургического инструмента «Септальный ретрактор»

Наименование организации, где внедряется работа: Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина

Наименование предложения: «Септальный ретрактор»

Работа включена из: докторской диссертационной работы «Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии»

Форма внедрения: инновационный хирургический инструмент

Ответственный за внедрение, исполнитель(и): _____ Жакаев М. А.

Эффективность внедрения: предотвращение различных операционных осложнений и достижение наилучших клинических результатов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии; повышение эффективности хирургической техники трансаортальной септальной миоэктомии

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Срок внедрения: 2023

Председатель комиссии: _____ Кайбуллаева Д. А.

Члены (ответственные за внедрение): _____ Тулеутаев Р. М.

_____ Жакаев М. А.

Ответственный по региону, организации _____ Богачев-Прокофьев А. В.
Ф.И.О., подпись, М.П.

Согласовано:

Руководитель Отдела СР и ОМР _____ Абдикалиев Н. А.

Подпись Богачева-Прокофьева А.В. удостоверяю

РУКОВОДИТЕЛЬ ГРУППЫ
КАДРОВОГО УЧЕТА ОТДЕЛА
УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ
ЕФРЕМОВА Т.В.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

А К Т
внедрения МРТ-картирования межжелудочковой перегородки

Наименование организации, где внедряется работа АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»

Наименование предложения: способ картирования межжелудочковой перегородки

Работа включена из: докторской диссертационной работы «Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии»

Форма внедрения: способ дооперационной персонализированной диагностики гипертрофической кардиомиопатии с помощью МРТ

Ответственный за внедрение, исполнитель(и): _____ Жакаев М. А.

Эффективность внедрения: снижает техническую сложность септальной миоэктомии, риск развития ятрогенного дефекта межжелудочковой перегородки, позволяет произвести радикальную септальную миоэктомию, повышая клиническую эффективность хирургического лечения

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Срок внедрения: 2023

Председатель комиссии: _____ Кайбуллаева Д. А.

Члены (ответственные за внедрение): _____ Тулеутаев Р. М.

_____ Жакаев М. А.

Ответственный по региону, организации _____
Ф.И.О., подпись, М.П.

Согласовано:

Руководитель Отдела СР и ОМР _____ Абдикалиев Н. А.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

А К Т

внедрения способа пликации передней створки митрального клапана

Наименование организации, где внедряется работа АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»

Наименование предложения: пликации передней створки митрального клапана

Работа включена из: докторской диссертационной работы «Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии»

Форма внедрения: хирургический способ пликации удлиненной передней створки митрального клапан

Ответственный за внедрение, исполнитель(и): _____ Жакаев М. А.

Эффективность внедрения: устраняет SAM-синдром, улучшает кооптацию створок митрального клапана, и не вызывает разного рода её дисфункцию в послеоперационном периоде, позволяет достичь наилучших клинических результатов хирургического лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Срок внедрения: 2023

Председатель комиссии: _____ Кайбуллаева Д. А.

Члены (ответственные за внедрение): _____ Тулеутаев Р. М.

_____ Жакаев М. А.

Ответственный по региону, организации _____

Ф.И.О., подпись, М.П.

Согласовано:

Руководитель Отдела СР и ОМР _____ Абдикалиев Н. А.

ПРИЛОЖЕНИЕ И

А К Т

внедрения хирургического инструмента «Септальный ретрактор»

Наименование организации, где внедряется работа: АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»

Наименование предложения: «Септальный ретрактор»

Работа включена из: докторской диссертационной работы «Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии»

Форма внедрения: инновационный хирургический инструмент

Ответственный за внедрение, исполнитель(и): _____ Жакаев М. А.

Эффективность внедрения: предотвращение различных операционных осложнений и достижение наилучших клинических результатов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии; повышение эффективности хирургической техники трансаортальной септальной миоэктомии

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Срок внедрения: 2023

Председатель комиссии _____ Кайбуллаева Д. А.

Члены (ответственные за внедрение): _____ Тулеутаев Р. М.

_____ Жакаев М. А.

Ответственный по региону, организации _____

Ф.И.О., подпись, М.П.

Согласовано:

Руководитель Отдела СР и ОМР _____ Абдикалиев Н. А.

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Генетическая характеристика саркомерных генов при гипертрофической кардиомиопатии

Таблица К.1

Ген	Частота (%)	Тип вариантов	Механизм	Дебют	Фенотип гипертрофии	Обструкция ВТЛЖ	Риск ВСС	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8	9
MYBPC3	30–40	Нонсенс, frameshift, сплайсинговые	Гаплонедостаточность (потеря функции белка cMyBP-C)	Поздний (40–60 лет)	Вариабельная; часто умеренная асимметричная гипертрофия МЖП	Умеренная	Умеренный	Вариабельная пенетрантность; неполная экспрессия у носителей; наиболее частая причина семейной ГКМП
MYH7	20–30	Миссенс (доминирующие)	Токсический gain-of-function (нарушение цикла актомиозина)	Ранний (20–40 лет)	Выраженная асимметричная гипертрофия МЖП, диффузное распределение	Частая (высокий ГВТЛЖ)	Высокий	Более агрессивное течение; ранняя манифестация; высокая частота фибрилляции предсердий
TNNT2	5–10	Миссенс, делеции	Нарушение регуляции тропонинового комплекса	Вариабельный	Умеренная или минимальная гипертрофия МЖП	Редкая	Очень высокий (несоразм. риск при скудной гипертрофии)	Диссоциация между степенью гипертрофии и риском ВСС — ключевая особенность

Продолжение таблицы К.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
TNNI3	1–5	Миссенс	Нарушение кальций-зависимой регуляции тонкого филамента	Вариабельный	Апикальный фенотип ГКМП (преобладает в азиатских популяциях)	Редкая	Умеренный	Ассоциирован с апикальной гипертрофией; нередко выявляется при ЭКГ-паттерне «гигантских» отрицательных Т
TPM1	< 5	Миссенс	Нарушение функции тропомиозина	Вариабельный	Смешанный; умеренная гипертрофия	Редкая	Умеренный	Редко встречается изолированно; может сочетаться с ДКМП-фенотипом
MYL2	< 5	Миссенс	Нарушение регуляции миозина (регуляторная лёгкая цепь)	Вариабельный	Преимущественно среднежелудочковая гипертрофия	Среднежелудочковая обструкция	Умеренный	Характерна среднежелудочковая обструкция с образованием апикального «кармана»
MYL3	< 5	Миссенс	Нарушение функции существенной лёгкой цепи миозина	Вариабельный	Умеренная гипертрофия, смешанный фенотип	Редкая	Умеренный	Редкий ген; данные ограничены
ACTC1	< 5	Миссенс	Нарушение взаимодействия актина с миозином и тропомиозином	Вариабельный	Апикальный или смешанный фенотип; может перекрываться с ДКМП и ДМПП	Редкая	Умеренный	Мутации ACTC1 могут вызывать как ГКМП, так и ДКМП; связь с дефектами перегородки

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Результаты, полученные в ходе систематического обзора

Таблица Л.1

Автор, год	ФК по NYHA III–IV до операциии, n (%)	ФК по NYHA III–IV наблюдение, n (%)	ГВТЛЖ до операции (мм.рт.ст)	ГВТЛЖ до операции, n	ГВТЛЖ наблюдение(мм.рт.ст)	ГВТЛЖ наблюдение, n	МР ≥ 2 до операции, n (%)	MR ≥ 2 наблюдение, n (%)	SAM до операции, n (%)	SAM наблюдение, n (%)	30-дневная смертность, n (%)	Долгосрочная смертность, n (%)	Послеоперационная имплантация кардиостимулятора, n (%)	Сопутствующие процедуры, n (%)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Хирургическая миоэктомия														
Vriesendorp, 2014	165 (65%)	NA	92 ± 39	NA	8.3 ± 11.9	NA	NA	NA	NA	NA	3 (1.2%)	21 (8.4%)	29 (11.6%)	NA
Sedehi, 2015	120	26	67.4 ± 43.4	171	11.2 ± 16.4	171	43	17	145 (85%)	104 (61%)	5 (2.9%)	90 (52.5%)	11 (6.4%)	NA
Parry, 2015	168 (79%)	37 (16%)	64 ± 36	211	5 ± 5	196	58 (28%)	8 (3.5%)	NA	NA	1 (0.5%)	1 (0.5%)	12 (6%)	NS
Song, 2016	NA	NA	78.45 ± 40.16	16	34.29 ± 21.52	16	6 (37.5%)	NA	11 (69%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	ПМК (*n* = 2–4), АКШ (*n* = 1–2)

Продолжение таблицы Л.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Vanderlaan, 2017	98 (65%)	NA	67 ± 38	150	11 ± 7	NA	79 (53%)	8 (5.3%)	75 (50%)	0	1 (0.7%)	NA	8 (5.3%)	Анализ АКШ (*n* = 65), хирургия МК (*n* = 17), другие (*n* = 59), изолированная СМ (*n* = 150)
Lai, 2017	59 (68,6%) НА	7 (9%)	76,0 ± 43,52,	86	14.97 ± 13.43	77	65 (75.6%)	NA	NA	NA	2 (2.3%)	1 (1.16 %)	4 (4.65%)	ПМК (37,2% классика против 9,3% модифицированных)
Collis, 2018	NA	NA	71.9 ± 39.6	347	13.4 ± 18.5	NA	NA	NA	NA	NA	3 (1.1%)	15 (5.5%)	27 (9.9%)	Изолированная СМ (*n* = 272), СМ + хирургия МК (*n* = 33), ПМК (*n* = 22), хирургия МК (*n* = 20)

Продолжение таблицы Л.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Kimmelstiel, 2019	352 (93.2%)	13 (4.2%)	58,0 ± 41,8,	378	NA	NA	127 (34%)	24 (6.3%)	NA	NA	3 (0.8%)	11 (2.9%)	19 (5%)	NA
Kharbanda, 2021	148 (59.4%)	NA	86.0 ± 22.2	234	13.7 ± 8.1	234	42 (16.8%)	NA			1 (0.4%)	46 (18.5%)	23 (9.2%)	NA
Meng, 2022	40 (17.5%)	NA	77.1 ± 34.05	502	14.65 ± 13.18	502	NA	NA	NA	NA	3 (0.6%)	9 (1.8%)	2 (0.4%)	СМ + АКШ (*n* = 44, 8,8%)
Sun, 2022	0	0	89.1 ± 35.7	82	16.7 ± 12.2	67	NA	NA	NA	NA	5 (6.1%)	3 (3.9%)	2 (2.6%)	NA
Yang, 2023	62 (70.4%)	9 (10%)	75.3 ± 23.7	88	10 ± 5.2	88	53 (60.23%)	3 (3%)	36 (83%)	1 (2%)	NA	NA	NA	Исключён по дизайну
Ayati, 2024	8 (30.8%)	NA	67,7 ± 49,6	26	13.3 ± 11.1	26	NA	NA	NA	NA	0	0	11 (42%)	СМ (*n* = 26), ПМК (*n* = 23), СМ + ПМК (*n* = 53)
Bruscky, 2025	33 (100%)	5 (15.1%)	108,6 ± 49,8	33	24,6 ± 46,8	33	21 (63.7%)	NA	28 (85%)	NA	NA	5 (15.2%)	8 (24.2%)	NA
Desai, 2025	92 (53%)	NA	56 ± 10	136	9 ± 7	136	61 (35%)	9 (7%)	136 (100%)	0	0	NA	NA	NA
Heeringa, 2025	204 (61%)	23 (7%)	61 ± 30	335	13 ± 12	335	31	6	268 (80%)	28 (8%)	5	NA	NA	NA

Продолжение таблицы Л.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
трансапикальная септальная миоэктомия на работающем сердце														
Sun, 2021	156 (79.6%)	NA	49,7 ± 40,0	196	9.0 ± 14.1	NA	NA	NA	101 (51.5%)	0	2 (2%)	6	3 (1.5%)	NS
Zhao, Li, 2023	24 (58.6%)	3 (7.3%)	89 ± 4.9	41	16 ± 1.4	41	32 (78%)	10 (7.3%)	41 (100%)	1 (2,4 %)	NA	NA	NA	NA
Zhao, Huang, 2023	18 (64.3%)	3 (10.7%)	87.2 ± 5.8	28	13.2 ± 1.3	28	28 (100%)	3 (10.7 %)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fang, 2023	27 (58,7%) НА	0	66,5 ± 37,9	47	20.3 ± 10.4	46	43 (93.5%)	1 (2.2%)	46 (100%)	0	1 (2.1%)	NA	1 (2.1%)	NA
Li 2024	70 (58.3%)	0	86.3 ± 31.9	120	16.3 ± 9.6	86	79 (65.8%)	6 (5%)	105 (87.5%)	2 (1.7 %)	1 (0.83 %)	0	1 (0.83%)	Сопутствующая операция не зарегистрирована
Li, Wei, 2024	50 (82%)	0	57.2 ± 28.6	61	11.2 ± 5.6	61	42 (68.9%)	5 (8.2%)	61 (100%)	2 (3.3 %)	0	0	2 (3.3%)	NA
Lu, 2024	56 (53%)	1 (1%)	67.7 ± 44.4	105	13.3 ± 6.7	105	88 (84%)	9 (9%)	91 (87%)	6 (6%)	NA	NA	NA	NA
Li, Chen, 2024	109 (61.6%)	NA	71 ± 41.5	177	14.3 ± 6.7	177	118 (66.7%)	3 (1.7%)	146 (82.5%)	6 (3.4 %)	1 (0.6%)	NA	6 (3.4%)	NA

Продолжение таблицы Л.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Zhao, 2025	56 (42.1%)	1 (0.8%)	92.2 ± 4.0	133	18.6 ± 2.0	133	82 (61.65%)	2 (1.5%)	122 (91.7%)	19 (14.3%)	NA	NA	NA	NA
ФК по NYHA, функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ГВТЛЖ, градиент выходного тракта левого желудочка; МР, умеренная и тяжёлая митральная регургитация; ПМК, протезирование митрального клапана; МК, митральный клапан; АКШ, аорто-коронарное шунтирование; СМ, септальная миоэктомия; NA, недоступен; NS, сообщается, цифры неуточняются														

Таблица Л.2 – Оценка риска предвзятости с помощью ROBINS-I

Исследование (первый автор, год)	Смещение, вызванное искажающими факторами	Смещение при отборе участников	Смещение в классификации	Смещение из-за отклонений	Смещение из-за отсутствующих данных	Смещение измерения	Смещение при выборе опубликованного результата	В целом ROBINS-I
1	2	3	4	5	6	7	8	9
хирургическая миоэктомия								
Vriesendorp, 2014	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Умеренный
Sedehi, 2015	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный
Parry, 2015	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Song, 2016	Серьёзно	Умеренный	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Vanderlaan, 2017	Серьёзно	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Lai, 2017	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Collis, 2018	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Kimmelstiel, 2019	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Умеренный

Продолжение таблицы Л.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Kharbanda, 2021	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Meng, 2022	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Умеренный
Sun, 2022	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Yang, 2023	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Ayati, 2024	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Bruscky, 2025	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Desai, 2025	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Умеренный
трансапикальная септальная миоэктомия на работающем сердце								
Sun, 2021	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Умеренный
Zhao, Li, 2023	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Умеренный
Zhao, Huang, 2023	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Умеренный
Fang, 2023	Серьёзно	Умеренный	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Li 2024	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Умеренный
Li, Wei, 2024	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Lu, 2024	Серьёзно	Умеренный	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Li, Chen, 2024	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно
Zhao, 2025	Серьёзно	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Серьёзно