

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(Томский НИМЦ)

УДК 616.1

Reg.№ НИОКТР: АААА-А-20-120041090009-2

Reg. № ИКРБС

УТВЕРЖДАЮ

Директора Томского НИМЦ

Член-корр. РАН



ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

РАЗРАБОТКА ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ
ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ
(промежуточный)

Руководитель НИР,
Заведующий отделением
Сердечно-сосудистой хирургии
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
д-р мед. наук

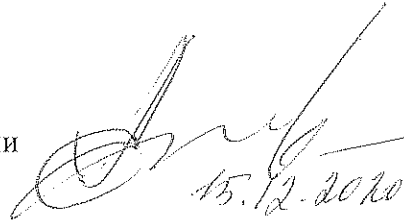
Б.Н. Козлов

Томск 2020

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы:

Заведующий отделением
сердечно-сосудистой хирургии
НИИ кардиологии, д-р мед.
наук



15.12.2020

Б.Н. Козлов
(введение, заключение, все
разделы)

Исполнители темы:

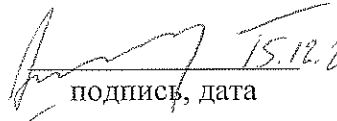
Вед. науч. сотр. отделения
сердечно-сосудистой хирургии
НИИ кардиологии, д-р мед.
наук



15.12.2020

Ю.К. Подоксенов
(введение, заключение,
раздел 1)

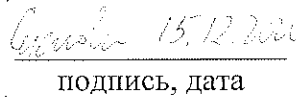
Главный научный сотрудник
НИИ кардиологии, д-р мед.
наук, профессор



15.12.2020

В.М. Шипулин
(раздел 4)

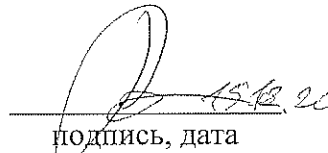
Вед. науч. сотр. отделения
функциональной и
лабораторной диагностики
НИИ кардиологии, канд. мед.
наук



15.12.2020

Т.Е. Сулова
(все разделы)

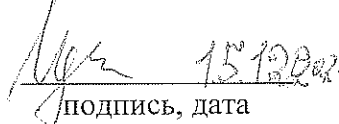
Науч. сотр. отделения
сердечно-сосудистой хирургии
НИИ кардиологии, канд. мед.
наук



15.12.2020

Д.С. Панфилов
(раздел 1)

Врач анестезиолог-
реаниматолог отделения
анестезиологии – реанимации
НИИ кардиологии



15.12.2020

Н.М. Луговская
(раздел 1)

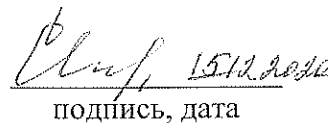
Науч. сотр. отделения
функциональной и
лабораторной диагностики
НИИ кардиологии, канд. мед.
наук



15.12.2020

А.М. Гусакова
(все разделы)

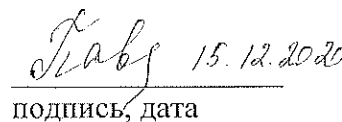
Врач клинической
лабораторной диагностики
отделения анестезиологии –
реанимации НИИ кардиологии,
д-р мед. наук



15.12.2020

Ю.С. Свирко
(все разделы)

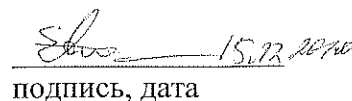
Зав. отделением атеросклероза
и хронической ишемической
болезни сердца НИИ
кардиологии, д-р мед. наук,
профессор



15.12.2020

Е.Н. Павлюкова
(раздел 2)

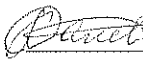
Врач сердечно-сосудистый
хирург кардиохирургического
отделения №1 НИИ
кардиологии, канд. мед. наук



15.12.2020

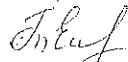
В.В. Евтушенко
(раздел 2)

Лаборант-исследователь
отделения атеросклероза и
хронической ишемической
болезни сердца НИИ
кардиологии

 15.12.2020
подпись, дата


А.Ф. Канев
(раздел 2)

Науч. сотр. отделения
атеросклероза и хронической
ишемической болезни сердца
НИИ кардиологии, канд. мед.
наук

 15.12.2020
подпись, дата


Е.К. Терешенкова
(раздел 2)

Ст. науч. сотр. отделения
сердечно-сосудистой хирургии
НИИ кардиологии, канд. мед.
наук

 15.12.2020
подпись, дата


С.Л. Андреев
(раздел 4)

Врач сердечно-сосудистый
хирург
кардиохирургического
отделения №1 НИИ
кардиологии

 15.12.2020
подпись, дата

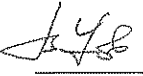
А.С. Пряхин
(раздел 4)

Зав. отделением патологии
миокарда НИИ кардиологии,
д-р мед. наук, профессор

 15.12.2020
подпись, дата

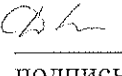
А.А. Гарганеева
(раздел 4)

Зав. отделением
рентгеновских и
томографических методов
диагностики НИИ
кардиологии, д-р мед. наук,
профессор

 15.12.2020
подпись, дата

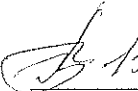
В.Ю. Усов
(раздел 4)

Науч. сотр. отделения
сердечно-сосудистой хирургии
НИИ кардиологии, канд. мед.
наук

 15.12.2020
подпись, дата

М.Л. Дьякова
(раздел 3)

Нормоконтролёр

 15.12.2020
подпись, дата

Л.В. Понгольская

РЕФЕРАТ

Отчет 66 с., 11 рис., 16 табл., 33 источн.

АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ, ГИПОТЕРМИЧЕСКИЙ ЦИРКУЛЯТОРНЫЙ АРЕСТ, ПУЛЬМОНОПРОТЕКЦИЯ, ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОПАТИЯ, РЕКОНСТРУКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОПАТИЯ, МИЭКТОМИЯ, ПЛАСТИКА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, КОЛХИЦИН, СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ, ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕОСТАТОЧНОСТЬ,

Объект исследования: пациенты, оперированные по поводу патологии грудной аорты, в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста. Пациенты с хирургической реконструкцией левого желудочка при постинфарктных переднеперегородочных аневризмах. Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией после септальной миэктомии и пластики митрального клапана. Пациенты раннего послеоперационного периода после операций в условиях искусственного кровообращения.

Цель исследования: изучить влияние перфузии легочной артерии в период гипотермического циркуляторного ареста (ГЦА) на течение раннего послеоперационного периода и доказать значимость этой методики в пульмонопротекции; разработать стандартизированную технологию реконструкции левого желудочка, формирующую его форму, максимально приближенной к физиологической, у пациентов с переднеперегородочными аневризмами. Определить оптимальный объем иссечения миокарда при септальной миэктомии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Провести сравнительную оценку различных методик терапии для снижения риска развития пароксизмов фибрилляции предсердий и постперикардотомного синдрома в рамках системного воспалительного ответа.

Область применения: сердечно-сосудистая хирургия, технологии перфузионно-анестезиологического обеспечения кардиохирургических вмешательств, кардиология.

В рамках НИР разработан легко воспроизводимый, стандартизированный способ, способствующий формированию полости левого желудочка максимально приближенной по форме к физиологической у пациентов с передне-перегородочными аневризмами.

Показано, что метод СПЛА в сочетании с ИВЛ редуцированными объемами при операциях реконструкции грудной аорты в условиях ГЦА и АУПГМ является безопасным. Однако, однозначно подтвердить или опровергнуть эффективность этого метода пульмонопротекции пока нам не удалось.

Вмешательство на митральном клапане, выполненное одновременно с септальной миектомией при ГКМП ведет к более значимому снижению градиента в ВОЛЖ, нежели без вмешательства на клапане.

Применение колхицина по предложенной схеме позволяет уменьшить проявления системного воспалительного ответа после перенесенных операций с ИК.

Полученные результаты применимы в сердечно-сосудистой хирургии для эффективного лечения пациентов с различной кардиохирургической патологией с целью сокращения осложнений операции, увеличения качества и продолжительности жизни больных.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ	2
РЕФЕРАТ.....	4
СОДЕРЖАНИЕ.....	6
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	10
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	12
Раздел 1 Метод защиты легких при операциях в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста.....	12
1.1 Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение операций.....	13
1.2 Методы исследования.....	15
1.3 Статистическая обработка результатов.....	17
1.4 Этап ретроспективного анализа.....	18
1.5 Этап проспективного исследования.....	23
Раздел 2 Прогнозирование отдалённых результатов хирургического лечения обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии.....	29
2.1 Показания и противопоказания к использованию метода.....	30
2.2 Последовательность осуществления медицинской технологии....	31
2.3 Масса иссеченного миокарда МЖП в ВОЛЖ и ее связь с резидуальным градиентом обструкции и толщиной МЖП в ВОЛЖ в раннем послеоперационном периоде.....	33
Раздел 3 Влияние колхицина на выраженность системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных.....	45
Раздел 4 Разработка способа формирования полости левого желудочка сердца у пациентов с переднеперегородочными аневризмами при его реконструкции по методу MENICANTI.....	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	60
СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ	62
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	63

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ

В настоящем отчете о НИР приводятся следующие сокращения и определения:

- АД — артериальное давление
- АДс — артериальное давление систолическое
- АК – аортальный клапан
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АУПГМ — антеградная унилатеральная перфузия головного мозга
- ВА – восходящая аорта
- ГБ — гипертоническая болезнь
- ГЦА — гипотермический циркуляторный арест
- ДО — дыхательный объем
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИК — искусственное кровообращение
- ИКМП – ишемическая кардиомиопатия
- ИЛ-6 - интерлейкин-6
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- КА – коронарные артерии
- КДИ – конечный диастолический индекс
- КДО – конечный диастолический объем
- КП – кардиоплегия
- КСО – конечный систолический объем
- КШ – коронарное шунтирование
- ЛЖ — левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МАК — минимальная альвеолярная концентрация
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МК – митральный клапан
- МК Гр – градиент митрального клапана
- МК Рег – митральная регургитация
- ММ – масса миокарда
- МОД — минутный объем дыхания
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
ПДКВ — положительное давление в конце выдоха
ПЖ – правый желудочек
ПИТ – палата интенсивной терапии
ПМК – пластика митрального клапана
ОПП — острое почечное повреждение
РНБЛИ — рентгеннегативная бронхолегочная инфекция
САД – среднего артериального давления
СД — сахарный диабет
СВО – системный воспалительный ответ
СВЭМ – спировелоэргометрия
СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке
СИ – сердечный индекс
СН – сердечная недостаточность
СПЛА — селективная перфузия легочной артерии
СПОН — синдром полиорганной недостаточности
СР – синусовый ритм
СРБ — С-реактивный белок
СТ — соединительная ткань
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
ФВ – фракция выброса (левого желудочка)
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБЛ — хроническая болезнь легких
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВД — центральное венозное давление
ЧД — частота дыханий
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография
ЭКС – электрокардиостимуляция
ЭФИ – электрофизиологическое исследование
Эхо-КГ – эхокардиография
ИЛ — интерлейкин АВ – атриовентрикулярный

NYHA – степень сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

RER – респираторное дыхательное отношение

PicVo₂ – пиковое потребление кислорода

VE/Vco₂ – вентиляционный эквивалент по углекислому газу

ВВЕДЕНИЕ

По сей день хирургическое лечение аневризм дуги аорты остается одной из сложных, и, до конца не решенных задач в кардиохирургии и кардиоанестезиологии. Важной особенностью этих операций является гипотермический циркуляторный арест.

Многие годы основное внимание при операциях с искусственным кровообращением (ИК) уделялось защите миокарда, а при операциях в условиях гипотермического циркуляторного ареста (ГЦА) - защите головного мозга. Благодаря разработке и совершенствованию методики кардиopleгии удалось обеспечить адекватную защиту миокарда. Внедрение селективной перфузии головного мозга позволило резко снизить количество неврологических осложнений. Однако, легкие остаются без защиты. Это приводит к тому, что на данный момент одним из наиболее частых осложнений при операциях реконструкции грудного отдела аорты в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста являются осложнения со стороны дыхательной системы, которые могут приводить к летальным исходам [1,2].

На данный момент нет исследований механизма повреждения легких именно в условиях ГЦА, однако есть множество исследований по поводу повреждения легких во время ИК [3,4,5]. Мы можем ориентироваться на данные исследования, поскольку глобальные механизмы патофизиологии ИК одинаковые, тем более что прекращение кровотока по малому кругу кровообращения происходит и при обычном полном обходе сердца. Мы можем предположить, что в случае ГЦА все эти механизмы повреждения усугубляются.

Повреждение легких при ИК происходит за счет синдрома ишемии-реперфузии. При ИК кровоснабжение легких естественным путем отсутствует. Долгое время считалось, что коллатерального кровоснабжения через бронхиальные артерии должно хватать для обеспечения потребностей легких во время ИК. Но, в экспериментах было показано, что кровоток по бронхиальным артериям во время ИК снижается, усиливая таким образом ишемическое повреждение легких [6,7].

Одним из методов защиты легких было предложено сохранение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) редуцированными объемами и низкой частотой, однако, данный метод, по мнению ряда авторов, достоверно не снижает количество респираторных осложнений [8-11].

Другой вариант защиты легких от повреждения при операциях с ИК – это селективная перфузия легочной артерии (СПЛА) в сочетании с сохранением ИВЛ редуцированными объемами. Таким образом, с одной стороны, за счет сохраняющейся вентиляции альвеолы поддерживаются в открытом состоянии, с другой стороны нет

ишемии легочной паренхимы за счет сохраняющейся перфузии тканей. Рядом исследований было доказана эффективность подобной защитной стратегии при операциях на сердце – достоверное снижение легочных осложнений, уменьшение длительности ИВЛ и пребывания в реанимации [12-18].

Нашей задачей является применение данной стратегии во время реконструктивных операций на грудном отделе аорты в условиях ИК и ГЦА.

Таким образом, все вышеперечисленное и послужило поводом для разработки данной медицинской технологии.

Цель исследования: изучить влияние СПЛА при операциях в условиях ИК и ГЦА на течение послеоперационного периода и доказать профилактическую значимость этой методики в отношении снижения послеоперационных осложнений со стороны легких.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения раннего послеоперационного периода и структуру осложнений после операций в условиях ИК и ГЦА.

2. Изучить влияние метода СПЛА на течение раннего послеоперационного периода и структуру осложнений после операций в условиях ИК и ГЦА.

3. Оценить безопасность и профилактическую значимость метода СПЛА в отношении осложнений со стороны легких после операций в условиях ИК и ГЦА.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Раздел 1 Метод защиты легких при операциях в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста

Краткая клиническая характеристика пациентов

Материал и методы. Для оценки особенностей течения периоперационного периода и количества осложнений нами было выполнено ретроспективное исследование 111 историй болезни пациентов, оперированных по поводу патологии грудного отдела аорты в условиях ИК, ГЦА и антеградной унилатеральной перфузии головного мозга (АУПГМ). Все пациенты были прооперированы в НИИ кардиологии с 2008 по сентябрь 2016 года. В период с 2008 по 2014 г было выполнено 36 операций, за 2015 год - 28, за 2016 - 47.

Средний возраст пациентов составил $56,3 \pm 11,6$ лет. Преобладали мужчины, $n=75$ (68%).

Наиболее часто встречались аневризмы без расслоения — 70 (63%) случаев, расслоение аорты — 41 (37%).

Всем пациентам была выполнена хирургическая реконструкция дуги аорты, дополненная при наличии показаний реконструкцией других отделов аорты, магистральных сосудов, хирургической коррекцией порока аортального клапана или коронарным шунтированием. Оперативное вмешательство по типу «Hemiarch» было выполнено у 65 (59%) пациентов, полная реконструкция дуги аорты с формированием «Frozen Elephant Trunk» у 38 (34%), «Elephant Trunk» — 8 (7%).

С сентября 2016 года мы начали проспективное исследование с целью выявления эффективности метода СПЛА в сочетании с сохранением ИВЛ редуцированными объемами.

В период с сентября 2016 по май 2018 года было обследовано 64 пациента, которым была выполнена хирургическая реконструкция грудной аорты в условиях ИК, ГЦА и АУПГМ. Пациенты случайным образом распределялись в две группы: основную (группа СПЛА) и контрольную (без СПЛА).

Основная группа составила 27 человек, контрольная — 30.

По исходным параметрам статистически значимых различий между группами не было (таблица 1.).

Таблица 1 – Сравнение исходных данных групп

	Есть СПЛА	Нет СПЛА	p
Возраст, Ме [Q1;Q2]	60 (52; 68)	62 (56; 68)	0,9025
Фракция выброса ЛЖ, Ме [Q1;Q2]	64 (58; 68)	61 (57; 65)	0,1468
Пол, n (%), (м/ж)	20 (74,07%) / 7 (25,93%)	20 (67,57%) / 10 (32,43%)	0,3899
Расслоение, n (%)	6 (22,22%)	6 (20,03%)	0,4452
ГБ, n (%)	21 (77,78%)	24 (83,78%)	0,3850
ИБС, n (%)	10 (37,04%)	10 (32,43%)	0,4519
Дисплазия СТ	14 (51,85%)	14 (45,95%)	0,4154
СД, n (%)	1 (3,70%)	2 (5,41%)	0,6181
ХБЛ, n (%)	8 (29,63%)	8 (27,03%)	0,5183
ХБП, n (%)	4 (14,81%)	7 (27,03%)	0,1957

1.1 Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение операций

Предоперационная подготовка пациентов при плановых операциях не отличалась от стандартной для таких операций и включала в себя обследование пациента с компенсацией сопутствующей патологии на амбулаторном этапе, предварительную отмену дезагрегантной терапии и варфарина (если пациент их получал) с назначением низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин).

Пациенты с острым расслоением аорты поступали в стационар экстренно, в связи с чем времени на всестороннее обследование и компенсацию сопутствующей патологии не было. Основной тактикой являлась стабилизация АД на уровне целевых значений (АДс 100-110 мм рт. ст.), адекватная анальгезия и максимально быстрое оперативное вмешательство. Данные пациенты наблюдались до операции в условиях отделения реанимации.

Всем пациентам было проведено предоперационное эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных и бедренных артерий и мультиспиральная компьютерная панаортография с контрастированием.

Анестезиологическое пособие было по типу комбинированной анестезии: на этапе индукции и ИК — внутривенная инфузия пропофола, ингаляционная анестезия севофлюраном на прочих этапах операции, в сочетании с инфузией фентанила в течении всей операции.

ИВЛ проводилась на аппарате «Drager Primus» по методике протективной вентиляции (6-8 мл/кг предсказанной массы тела с поддержание ПДКВ 4-6 см вод ст). После начала ИК в контрольной группе ИВЛ прекращалось до восстановления сердечной деятельности. В основной группе ИВЛ продолжалось из расчета $\frac{1}{2}$ от исходного

дыхательного объема (ДО) с частотой 4 раза в минуту с сохранением ПДКВ. Проводился мониторинг параметров ИВЛ, который включал в себя ДО, ЧД, МОД, Д-пик, Д-плато, ПДКВ, EtCO₂, InCO₂, FiO₂, EtO₂, МАК севофлюрана.

Интраоперационный мониторинг проводился с помощью системы «Dräger Gelta XL» и включал в себя ЭКГ (II отведение), билатеральное инвазивное АД, ЦВД, пищеводную и ректальную термометрию, пульсоксиметрию, церебральную оксиметрию, диурез.

Для обеспечения ИК использовался аппарат «Stockert SC» с оксигенатором «Eurosets Medical Devices Skipper». Первичный объем заполнения контура АИК составлял 1400 мл и включал в себя 500 мл 0,9% раствора NaCl, 500 мл гелофузина, 200 мл маннита и 200 мл 5% раствора NaHCO₃. Для блокирования каскада свертывания крови использовали внутривенное введение гепарина. Постановка аортальной канюли проводилась при ВАС \geq 480 с. Объем перфузии при ИК рассчитывался как произведение площади поверхности тела пациента и перфузионного индекса (2,5 л/мин/м²). В течение всего ИК проводился контроль объемной скорости перфузии, давления в аортальной магистрали, ВАС. С целью защиты миокарда проводилась фармакохолодовая кардиopleгия раствором «Кустодиол» непосредственно в устья коронарных артерий в объеме 1-1,5 л, при необходимости через 90 мин ишемии миокарда повторяли инфузию раствора.

Для достижения необходимого уровня гипотермии охлаждали контур ИК с помощью штатного теплообменника. Для предотвращения согревания пациента во время ГЦА температуру в операционной поддерживали 16°C.

Во время ГЦА с целью защиты головного мозга всем пациентам проводилась АУПГМ из расчета 8-10 мл/кг/мин, при этом давление в аортальной магистрали поддерживали в диапазоне 60-80 мм рт. ст.

В основной группе пациентам канюлировали легочную артерию канюлей для ретроградной кардиopleгии и с началом ИК начинали СПЛА с объемной скоростью 300 мл/мин с использованием отдельного от АУПГМ насоса. Схема подключения СПЛА представлена на рисунке 1. Инактивацию гепарина проводили протамина сульфатом.

На всех этапах операции проводили контроль и коррекция кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, показателей свертывающей системы крови, гемоглобина, парциального давления O₂ и насыщение гемоглобина кислородом.

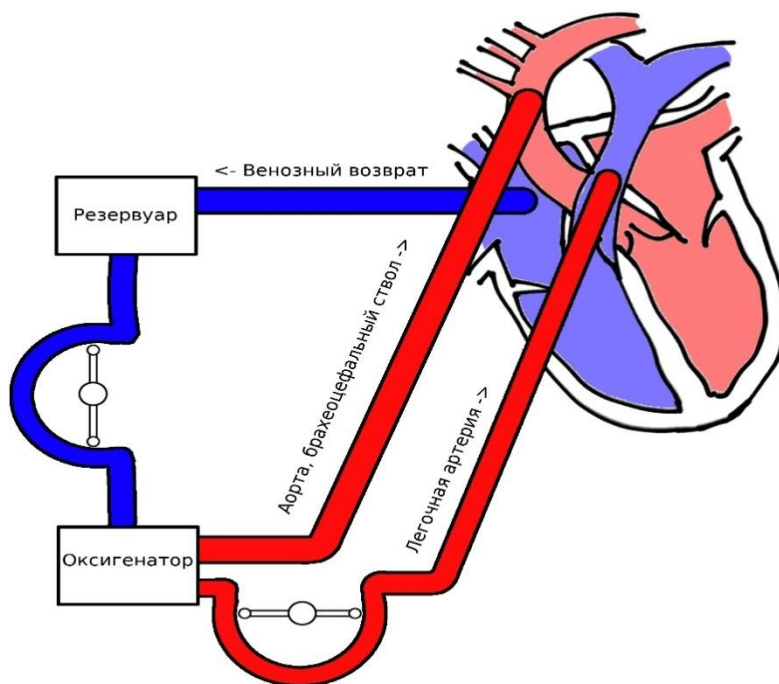


Рисунок 1 – Схема СПЛА

1.2 Методы исследования

Ретроспективная часть включала в себя подробное изучение историй болезни пациентов с фиксированием следующих показателей:

а) развернутый диагноз, с учетом сопутствующей патологии, в особенности сахарный диабет, ХБП, ХБЛ, инфаркт миокарда в анамнезе,

б) лабораторные показатели до и после операции:

- уровень креатинфосфокиназы и ее МВ фракции,

- уровень креатинина,

- системный гемоглобин и гематокрит.

в) ФВ ЛЖ и функция клапанного аппарата сердца по ЭХО,

г) длительность операции и ее основных этапов,

д) длительность послеоперационной ИВЛ, потребность в реинтубации и трахеостомии,

е) осложнения, развившиеся у пациентов в послеоперационный период,

ж) длительность пребывания пациента в отделении реанимации и в стационаре.

При проспективной части исследования мы оценивали те же показатели, что и при ретроспективной. Но дополнили следующими методами исследования:

а) клинические методы:

- оценка по шкале последовательной оценки полиорганной недостаточности (SOFA);

- оценка режима ИВЛ и уровня FiO_2 ;

б) лабораторные методы:

- оценка доставки кислорода, гипоксии, респираторных и метаболических сдвигов производилась за счет забора артериальной крови и исследованием в полученных образцах рН, парциального давления кислорода (PaO_2) и углекислого газа ($PaCO_2$), уровня бикарбоната (HCO_3^-) и лактата во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде;

- с учетом полученных данных рассчитывался индекс оксигенации (OI) по формуле: PaO_2 / FiO_2 в долях;

- оценка воспалительного ответа на периоперационный стресс.

Забор крови для оценки газового состава крови проводился по следующим контрольным точкам:

1 — после индукции анестезии,

2 — после отлучения от ИК,

3 — после окончания операции,

4 — через день после операции,

5 — через два дня после операции.

С целью оценки воспалительного ответа определяли уровень С-реактивного белка, в также выполняли клинический анализ крови.

Анализ газового и электролитного состава крови проводился на аппарате «Stat Profile pHox Ultra» производства Biomedical. Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе «Micros60» производства HoribaABX Diagnostics. При этом оценивался уровень лейкоцитов, относительное и абсолютное количество гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов. Уровень СРБ в сыворотке крови исследовался на биохимическом анализаторе «Konelab» производства Thermo Scientific.

Также производили забор крови в вакутейнеры для биохимического исследования, после сворачивания крови полученные образцы центрифугировали в центрифуге «Eva200» производства Hettich zentrifugen со скоростью 3000 оборотов в минуту. Затем из полученной сыворотки отбирали 2 мл и замораживали для последующего изучения уровня цитокинов и показателей оксидантного стресса. Замороженную сыворотку хранили в соответствии с рекомендациями производителя аналитического оборудования и по мере накопления проб определяли уровень интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-

б), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухолей альфа (TNF α), иммуноферментным методом на анализаторе «Sun-Rise» производства Tecan. Контрольные точки:

- 1 — после индукции анестезии,
- 2 — после окончания операции,
- 3 — через день после операции,
- 4 — через два дня после операции,
- 5 — через неделю после операции.

1.3 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов выполняли с применением интегрированной системы статистического анализа и обработки результатов STATISTICA- v10 фирмы Stat Soft- Inc. При обработке материала использовали модули Basic Statistics и Nonparametric Statistics. Нормальность распределения оценивали с использованием Shapiro-Wilk W-статистики при $n \leq 50$ или Kolmogorov-Smirnov D-статистики при больших выборках.

Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения (n) и процента (%). Количественные показатели в случае нормального распределения приставлены в виде среднего $\pm\sigma$, в случае не нормального распределения в виде медианы с 25 и 75 перцентилями (Me [25;75]).

При сравнении двух независимых выборок количественных показателей применяли U-критерий Манна-Уитни.

Для проверки статистической гипотезы о наличии взаимосвязи между двумя независимыми качественными признаками применяли критерий χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности 2×2 . При числе наблюдений в ячейках менее 5 применяли поправку Йетса. При числе наблюдений в выборке менее 30 применяли точный критерий Фишера.

Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции R Спирмена.

Для оценки эффективности медицинской технологии применяли показатели «риск наступления исхода» (Risk) и «снижение абсолютного риска» (Absolute risk reduction, ARR).

Для сравнения частоты воздействия факторов риска применяли показатель «отношение шансов» (Odds Ratio, OR).

Рассчитывали чувствительность и специфичность теста (предиктора).

Для представления результатов бинарной классификации использовали анализ ROC – кривых (график, площадь под кривой (AUC – area under curve) и точка отсечения

(cut-off value) для разбиения классификатора на 2 класса с использованием индекса Йодена ($Se+Sp-1$)).

Для оценки диагностической эффективности использовали программу Excel 2010. Критерием выделения точки отсечки было стремление к максимальному показателю диагностической эффективности. Расчет производили по формуле: $DE=(PD+NH)/n$, где PD — количество истинно положительных результатов, NH — количество истинно отрицательных результатов, n — общее количество пациентов.

Для подтверждения статистической значимости полученных данных считали достаточным значение $p<0,05$.

1.4 Этап ретроспективного анализа

Результаты. В результате ретроспективного анализа 111 историй болезни пациентов, которым были выполнены операции реконструкции грудной аорты в условиях ИК, ГЦА и АУПГМ, на базе нашего центра за 8 лет мы получили следующие данные, представленные в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Структура патологии аорты и сопутствующих заболеваний, n (%)

Диагноз	Частота, n (%)
Аневризма восходящей аорты	67 (60%)
Аневризма дуги и нисходящей аорты	3 (3%)
Расслоение аорты типа А	26 (23%)
Расслоение аорты типа В	15 (14%)
Дисплазия соединительной ткани	23 (21%)
Бикуспидальный аортальный клапан	20 (18%)
Морфаноподобный синдром	3 (3%)
Ишемическая болезнь сердца	30 (27%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	9 (8%)
Кардиохирургическая операция в анамнезе	13 (12%)
Фибрилляция предсердий в анамнезе	20 (18%)
Желудочковые нарушения ритма в анамнезе	8 (7%)
Гипертоническая болезнь	79 (71%)
Сахарный диабет	5 (4%)
Ожирение	13 (12%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	30 (27%)
Хроническая болезнь почек	25 (22%)
Онкология в анамнезе	7 (6%)

Таблица 3 – Сопутствующие операции, n (%)

Тип операции	Частота, n (%)
Протезирование аортального клапана	27 (24%)
Процедура Bentall-DeBono	12 (11%)
Процедура David	8 (7%)
Коронарное шунтирование	16 (14%)

В связи с тем, что наличие расслоения аорты является фактором, предопределяющим тактику ведения пациента и объем оперативного вмешательства, мы дополнительно провели сравнение групп по этому признаку.

По данным анамнеза группы не имели статистически значимой разницы. Однако пациенты с расслоением аорты имели более тяжелое исходное состояние, что подтверждается более низким уровнем гемоглобина и гематокрита и более высоким уровнем лейкоцитов до операции. Полное сравнение представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение исходного статуса пациентов

Признак	Без расслоения	С расслоением	p
Фракция выброса ЛЖ, % Me [Q25; Q75]	62 [57; 67]	63 [61; 66]	p=0,67
Гемагломин, г/л, Me [Q25; Q75]	142 [131; 154]	125 [114; 141]	p<0,01
Гематокрит	42 [38; 45]	36 [33; 41]	p<0,01
Лейкоциты, *10 ⁹ /л Me [Q25; Q75]	6,0 [5,3; 6,9]	7,3 [5,7; 9,0]	p<0,01
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	86 [75; 101]	90,5 [79; 115]	p=0,09
Сахарный диабет, n (%)	4 (6%)	1 (2%)	p=0,42
Хроническое заболевание бронхо- легочной системы, n (%)	16 (23%)	15 (37%)	p=0,12
Хроническая болезнь почек, n (%)	15 (21%)	11(27%)	p=0,52
ПИКС, n (%)	7 (10%)	2 (5%)	p=0,34

Длительность операции составила 363 [300;465] мин, ИК — 185 [130;245] мин, пережатия аорты — 125 [80;165] мин, ГЦА — 25 [16;45] мин. Операции по поводу расслоения аорты характеризовались большим объемом оперативного вмешательства, более длительным периодом ИК и ГЦА (p<0,001), подробные характеристики представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика интраоперационного периода

Характеристика	Без расслоения, Me [Q25; Q75]	С расслоением, Me [Q25; Q75]	p
Операция	320 [275; 380]	480 [385; 580]	p<0,001
Искусственное кровообращение	155 [117; 189]	240 [200; 308]	p<0,001
Кардиальный арест	95 [72; 131]	165 [132; 181]	p<0,001
Циркуляторный арест	18 [15; 25]	51 [35; 63]	p<0,001

Мы провели ROC-анализ в отношении длительности ГЦА и развития осложнений, площадь под кривой составила 0,705 (диаграмма 1). Также методом диагностической эффективности высчитали точку отсечки для развития клинически значимых осложнений в зависимости от длительности ГЦА, которая составила 29 мин. Таким образом, длительность ареста более 30 мин и более должна являться предиктором развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

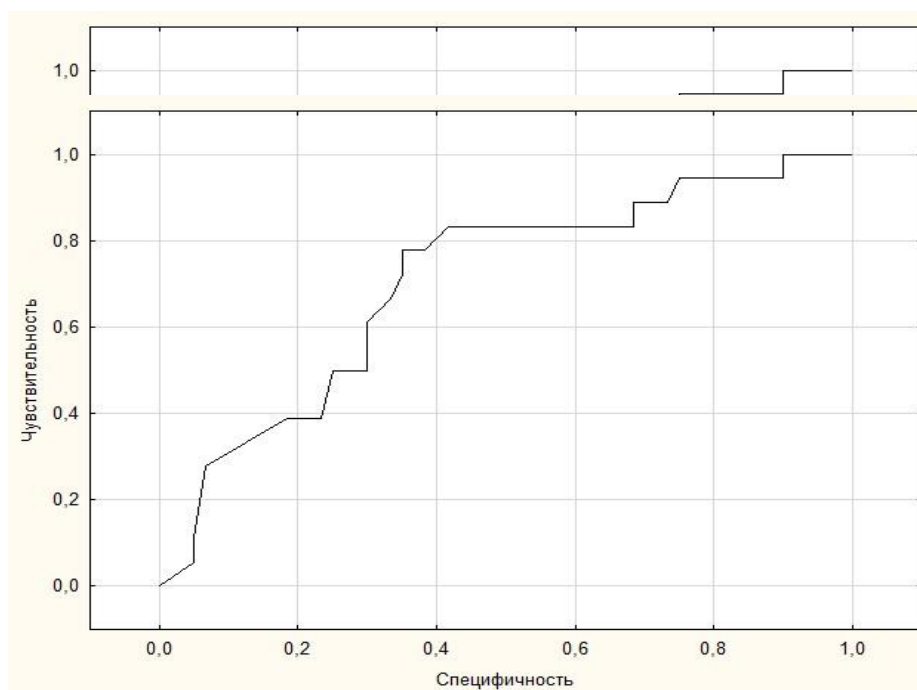


Диаграмма 1 – ROC-кривая зависимости длительности ГЦА и частоты осложнений

С учетом полученной методом диагностической эффективности точки отсечки для развития осложнений мы разделили всех пациентов на две группы по длительности ГЦА вне зависимости от типа оперативного вмешательства: до 29 мин включительно ($n=75$) (далее $<30'$) и 30 мин и более ($n=51$) (далее $\geq 30'$). В группе $\geq 30'$ было большее количество пациентов с расслоением аорты ($n=33$, 65%) и им чаще выполняли операции с формированием «frozen elephant trunk» и «elephant trunk». Группа $<30'$ была представлена преимущественно пациентами с патологией аорты без расслоения и им чаще выполняли операции по типу «Hemiarch» ($p<0,001$). По остальным исходным признакам группы не имели статистически значимых различий (таблица 6).

Общая длительность ИВЛ в послеоперационном периоде составила 25 [17;83] ч. В группе с арестом $<30'$ она составила 26 [17;38] ч, а в группе с арестом $\geq 30'$ — 74 [31;260] ч ($p<0,001$). В связи с необходимостью длительной ИВЛ в группе с арестом более 30 мин в 2,5 раза чаще выполнялась трахеостомия ($p<0,01$).

Какие-либо клинически значимые осложнения со стороны дыхательной системы были зарегистрированы у 40% ($n=50$) пациентов, при этом чаще они возникали в группе с арестом $\geq 30'$ (52%, $n=26$ и 32%, $n=24$; $p<0,05$).

Наиболее частыми осложнениями среди респираторных были инфекционные, как рентггеннегативная бронхолегочная инфекция (РНБЛИ), так и пневмония. Мы

фиксируют РНБЛИ в том случае, если были такие проявления как выраженный кашель, большое количество мокроты, хрипы при аускультации, но отсутствии в описании рентгеновских снимков или КТ картины пневмонии. Пневмонию фиксируют в том случае, если помимо клинической картины была типичная рентгенологическая картина пневмонии. Бронхит на 30% чаще встречался у пациентов с длительностью ареста $\geq 30'$ ($p < 0,001$), при этом мы не получили значимую разницу в частоте развития пневмонии в связи с длительностью ареста ($p = 0,4$), но получили в связи с длительностью ИВЛ ($p < 0,01$). Острый респираторный дистресс-синдром развился у 8% ($n = 4$) пациентов в группе с арестом $\geq 30'$, и отсутствовал в группе с арестом $< 30'$ ($p < 0,05$). Гиповентиляция по данным ультразвука была выявлена у 37% ($n = 47$) пациентов, ателектаз по данным рентгенологического исследования — у 6% ($n = 7$), пневмоторакс — у 2% ($n = 2$), эти осложнения не имели статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Несмотря на отсутствие значимых различий в исходном состоянии почек между группами, в группе с ГЦА $\geq 30'$ был значимо выше уровень послеоперационного креатинина (118 мкмоль/л и 106 мкмоль/л, $p < 0,01$), и почти в 5 раз чаще встречалась острое почечное повреждение (ОПП), в том числе с потребностью в проведении заместительной почечной терапии ($p < 0,01$).

Длительность ареста не оказала статистически значимое влияние на развитие неврологических осложнений (инсульт, транзиторная ишемическая атака головного и спинного мозга, делирий) ($p = 0,15$) и острого инфаркта миокарда ($p = 0,15$) в периоперационном периоде.

В группе с ГЦА $\geq 30'$ в 4,5 раза чаще развивался синдром полиорганной недостаточности (СПОН) ($p < 0,01$), а сепсис — в 12 раз чаще ($p < 0,05$), также в этой группе было более длительное пребывание в реанимации (7 [3;16] суток против 2 [2;5] суток, $p < 0,001$) и почти в 4 раза выше смертность ($p < 0,01$).

Общая смертность составила 9,5% ($n = 12$). Следует отметить, что при анализе динамики смертности по годам отмечено снижение смертности с 11% (2008-2014 гг.) до 6% (2016 г.). Структура осложнений представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение осложнений в группах

Осложнение	Группа $< 30'$, n (%)	Группа $\geq 30'$, n (%)	p
Реинтубация	6 (8%)	12 (24%)	$p < 0,05$
Трахеостома	8 (11%)	15 (29%)	$p < 0,01$
Бронхит	7 (9%)	20 (39%)	$p < 0,001$
Пневмония	14 (19%)	12 (25%)	$p > 0,05$
ОРДСВ	0	4 (8%)	$p < 0,05$

Продолжение таблицы 6			
ГЭЛА	3 (4%)	1 (2%)	p>0,05
Пневмоторакс	0	2 (4%)	p>0,05
ОПП	4 (5%)	12 (24%)	p<0,01
Процедура ПЗПТ	4 (5%)	10 (20%)	p<0,01
Инсульт	1 (1%)	3 (6%)	p>0,05
ТИА головного мозга	1 (1%)	1 (2%)	p>0,05
ТИА спинного мозга	0	1 (2%)	p>0,05
Делирий	4 (5%)	5 (10%)	p>0,05
Периоперационный инфаркт миокарда	1 (1%)	3 (6%)	p>0,05
Впервые возникший пароксизм ФП	11 (15%)	4 (8%)	p>0,05
СПОН	4 (5%)	11 (22%)	p<0,01
Сепсис	1 (1%)	6 (12%)	p<0,05
Смертность	4 (5%)	9 (18%)	p<0,01

1.5 Этап проспективного исследования

В период с сентября 2016 по май 2018 года в исследование было включено 57 пациентов, которым была выполнена хирургическая реконструкция грудной аорты в условиях ИК, ГЦА и АУПГМ. В основную группу (СПЛА) включили 27 человек, в контрольную (без СПЛА) — 30.

По исходным параметрам статистически значимых различий между группами выявлено не было (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение исходных данных групп

	Группа перфузии	Контрольная группа	p
Возраст, Ме [Q25; Q75]	60 (52; 68)	62 (56; 68)	0,53
Рост, Ме [Q25; Q75]	172 [165; 180]	170 [164; 176]	0,46
Вес, Ме [Q25; Q75]	79 [68; 96]	82 [67; 90]	0,82
Фракция выброса ЛЖ, Ме [Q25; Q75]	64 [58; 68]	61 [57; 65]	0,11
Креатинин, Ме [Q25; Q75]	90 [80; 107]	82 [73; 98]	0,11
Пол, n (%), (м/ж)	20 (74%) / 7 (26%)	20 (67%) / 10 (33%)	0,54
Расслоение, n (%)	6 (22%)	6 (20%)	0,84
ГБ, n (%)	21 (78%)	24 (80%)	0,84
ИБС, n (%)	10 (37%)	10 (33%)	0,77
Дисплазия СТ n (%)	14 (52%)	14 (47%)	0,69
СД, n (%)	1 (4%)	2 (7%)	0,62
ХБЛ, n (%)	8 (29%)	8 (27%)	0,80
ХБП, n (%)	4 (15%)	7 (23%)	0,42

Пациентам чаще (n=38, 67%) выполнялась хирургическая реконструкция дуги аорты по типу Hemiarh, реже операции по типу Frozen Elephant Trunk (FET). При этом в

контрольной группе было несколько больше пациентов, которым выполнили операцию FET. Так же части пациентов оперативное вмешательство было дополнено коррекцией порока аортального клапана или же коронарным шунтированием. Однако, при статистической обработке данных группы оказались сопоставимы, что подтверждается отсутствием статистической значимости (таблица 8).

Таблица 8 – Основные характеристики оперативных вмешательств в группах

	Группа СПЛА	Контрольная группа	p
Оперативное вмешательство, n (%): Hemiarch FET	19 (73%) 8 (27%)	19 (63%) 11 (37%)	0,57
КШ/ПАК, n(%)	15 (56%)	19 (63%)	0,55
Длительность операции, мин, Me [Q25; Q75]	260 [220; 275]	270 [247; 315]	0,12
Длительность ИК, мин, Me [Q25; Q75]	110 [90; 130]	120 [105; 161]	0,06
Длительность ГЦА, мин, Me [Q25; Q75]	15 [14; 19]	17 [15; 21]	0,35

Наиболее часто встречающимся осложнением в послеоперационном периоде являлся гидроторакс, n=42 (74%). Столь высокий процент связан с тем, что мы регистрировали не только массивный гидроторакс, требующий плевральной пункции, а также любое скопление жидкости в плевральной полости от 300 мл (по данным УЗИ) после удаления дренажных трубок. Развитие гидроторакса у данных пациентов связано в первую очередь с посткардиотомным синдромом.

Мы оценили потребность в гемотрансфузиях в течение первых суток так как гемотрансфузиологические реакции могут приводить к повреждению легких. Потребность в переливании компонентов крови оказалась одинаковой в обеих группах.

В группе СПЛА регистрировалась меньшая продолжительность ИВЛ в послеоперационном периоде. Несмотря на это нами не выявлено разницы по времени пребывания пациента в реанимации в послеоперационном периоде, как и пребывания в стационаре в целом.

Количество развития пневмоний оказалось одинаковым в обеих группах — по 4 случая. Прочие осложнения со стороны органов дыхания развивались не часто и достоверной разницы между группами мы не получили. Летальность в группах также была одинаковой. Клиническая характеристика послеоперационного периода представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика течения послеоперационного периода в группах

	Группа перфузии	Контрольная группа	p
SOFA через день п/о, Ме [Q25; Q75]	3 [1; 4]	2 [2; 4]	0,96
SOFA через 2 дня п/о, Ме [Q25; Q75]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0,63
Продолжительность ИВЛ после операции, ч., Ме [Q25; Q75]	14 [10,5; 22]	23 [16,5; 26,5]	<0,001
Пребывание в ОАР, койко-день., Ме [Q25; Q75]	2 [2; 4]	3 [2; 4]	0,76
Пребывание в стационаре, койко-день, Ме [Q25; Q75]	21 [15; 34]	19 [15; 22]	0,15
Потребность в препаратах эритроцитов в первые сутки, n (%)	11 (41%)	16 (53%)	0,34
Потребность в СЗП в первые сутки, n (%)	7 (26%)	8 (27%)	0,95
Реинтубация, n (%)	2 (7%)	1 (3%)	0,59
Пневмония, n (%)	4 (15%)	4 (13%)	0,87
Гидроторакс, n (%)	19 (70%)	23 (77%)	0,59
Ателектаз, n (%)	1 (4%)	2 (7%)	0,62
ОРДС, n (%)	1 (4%)	0	0,29
ТЭЛА, n(%)	1 (4%)	1 (3%)	0,94
ОПП, n (%)	2 (7%)	4 (13%)	0,47
ОНМК, n (%)	1 (4%)	0	0,29
Сепсис, n (%)	1 (4%)	1 (3%)	0,94
Летальность, n (%)	2 (7%)	2 (7%)	0,91

При оценке лабораторных показателей мы не выявили разницы между группами по всем показателям, кроме уровня бикарбоната через 2 дня после операции. Однако несмотря на наличие отличия в 1 ммоль/л между группами уровень бикарбоната находится в пределах референтных значений, поэтому клинического смысла данная разница не имеет.

Главный показатель функции внешнего дыхания, который, как мы предполагали, должен был среагировать — индекс оксигенации (OI), так же не различался между группами. Сравнение динамики некоторых показателей в группах отражено на графиках 1-5.

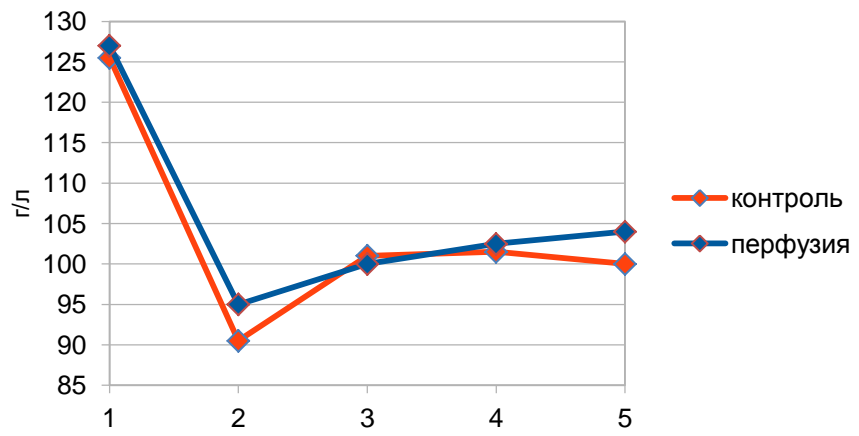


График 1 – Динамика уровня гемоглобина

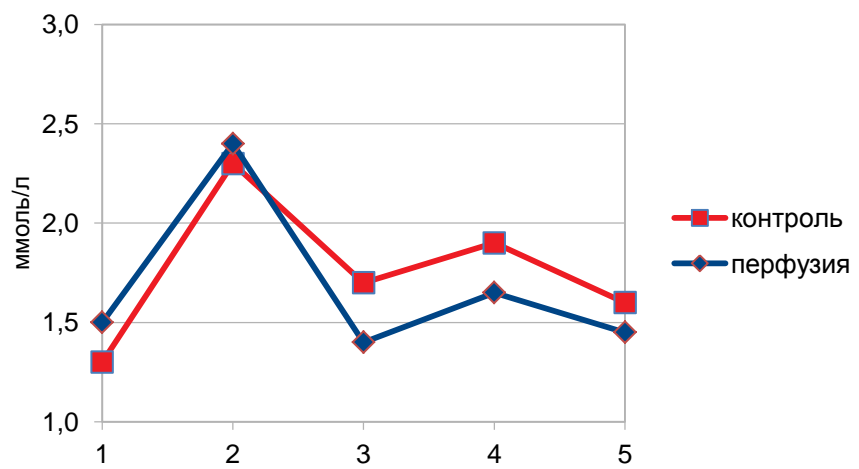


График 2 – Динамика уровня лактата

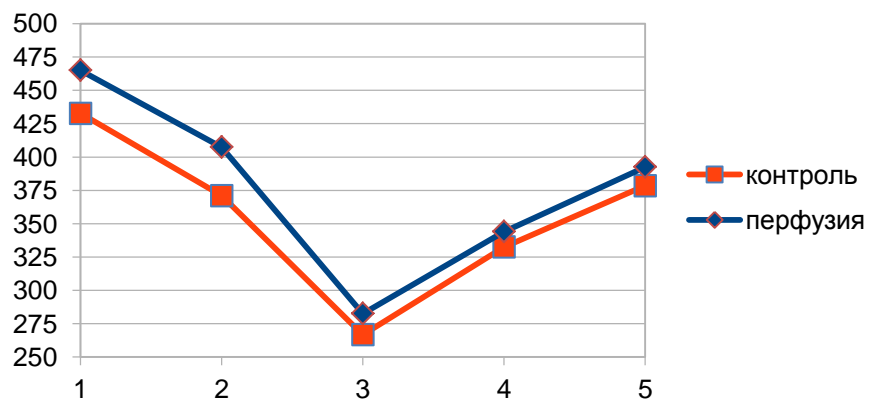


График 3 – Динамика ОI

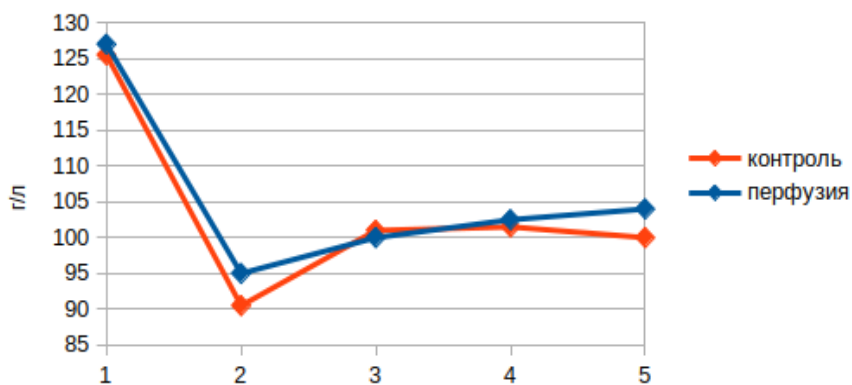


График 4 – Динамика уровня бикарбоната

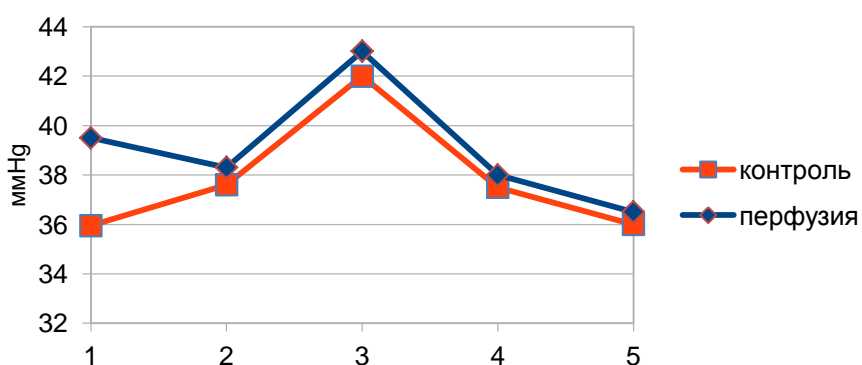


График 5 – Динамика уровня CO2

На данный момент продолжается статистическая обработка данных в отношении оценки степени воспалительного ответа в группах исследования.

Выводы:

1. Операции на грудной аорте в условиях ИК и гипотермического циркуляторного ареста с перфузией головного мозга характеризуются высокой частотой осложнений.

2. Расслоение аорты должно рассматриваться как предиктор длительного ГЦА. Длительность ГЦА более 30 минут повышает частоту осложнений и ассоциируется с большей частотой неблагоприятных исходов.

3. Респираторные осложнения и ОПП в послеоперационном периоде реконструктивных операций дуги аорты характеризуются высокой частотой развития. Требуется разработка адекватного метода защиты легких и почек.

4. Метод СПЛА в сочетании с ИВЛ редуцированными объемами при операциях реконструкции грудной аорты в условиях ГЦА и АУПГМ является достаточно безопасным.

5. Однозначно подтвердить или опровергнуть эффективность метода СПЛА в сочетании с ИВЛ редуцированными объемами при операциях реконструкции грудной аорты в условиях ГЦА и АУПГМ нам не удалось.

6. Требуются дальнейшие исследования для изучения эффектов СПЛА в сочетании с ИВЛ редуцированными объемами во время операций реконструкции грудной аорты.

На данном этапе выполнения научно-исследовательской работы по полученным результатам в процессе написания несколько статей и планируется защита кандидатской диссертации.

Раздел 2 Прогнозирование отдалённых результатов хирургического лечения обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии

В исследование включены пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, которым выполнялось хирургическое лечение в объеме септальной миэктомии, дополненной вмешательствами на митральном клапане, а также без них. В послеоперационном периоде оценивались показатели гемодинамики, степени обструкции выводного отдела левого желудочка, а также массо-морфометрические данные иссеченного миокарда.

Цель. Определить оптимальный объём иссечения миокарда при септальной миэктомии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, обеспечивающий клинический эффект операции и прогноз выживаемости больных в отдаленный период (12 мес.).

Степень внедрения. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отдела сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ, НИИ КПССЗ.

Эффективность разработанных методик определяется уменьшением количества осложнений и смертности, как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, улучшением результатов комплексного хирургического лечения сердечной сосудистой патологии.

Полученные данные позволяют получить принципиально новые научные знания и служат теоретической базой для решения новых задач эффективного лечения больных с ишемической болезнью сердца, лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии и ассоциированных с ней заболеваний.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - генетически обусловленное заболевание мышцы сердца, характеризующееся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [19]. Согласно рекомендациям европейского и американского общества кардиологов по мультимодальному изображению больных ГКМП [20], около 50% больных ГКМП имеют обструкцию в выводном тракте левого желудочка (ЛЖ). Примерно у 10 % пациентов с выявленной обструкцией выходного тракта имеются серьезные симптомы, не поддающиеся медикаментозной терапии, что требует хирургического вмешательства. Согласно рекомендациям [19], оптимальным методом хирургического лечения обструкции при ГКМП является септальная миэктомия. При этом, до сих пор остается нерешенным вопрос определения объема иссечения миокарда [21]. Большинство хирургов

предпочитают эмпирический метод. Хотя хирургическое вмешательство обеспечивает у большинства пациентов долговременное улучшение [21], тем не менее, у ряда пациентов после миектомии сохраняется резидуальный градиент обструкции в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) [22]. Градиент ВОЛЖ более 10 мм рт. ст. является независимым предиктором смерти у данной категории больных. Причиной резидуального градиента обструкции ВОЛЖ может являться недостаточно полная миектомия. В литературе отсутствуют данные о взаимосвязи влияния массы миокарда, иссекаемого во время септальной миектомии, на показатели внутрисердечной гемодинамики; контрактильность ЛЖ, на градиент обструкции в ВОЛЖ и на отдалённую выживаемость пациентов после миектомии.

Гипотеза данного исследования. Выполненная в полном объеме миектомия с пластикой митрального клапана обеспечивает резидуальный градиент в выводного отдела левого желудочка менее 10 мм рт ст. что обуславливает отдалённую выживаемость пациентов с ГКМП.

Научная новизна. Впервые будет оценено влияние массы иссекаемого миокарда на прогноз пациентов, резидуальный градиент обструкции в ВОЛЖ, перенёсших септальную миектомию. Впервые планируется определить изменения трехмерной модели митрального клапана после сочетанной миектомии и вида пластики митрального клапана.

В проанализированной патентной и научно-медицинской литературе адекватного прототипа не обнаружено.

Сведения о методологическом обеспечении НИР.

Представленный проект выполняется на ультразвуковой системе экспертного уровня Vivid E9 (GE Healthcare) с проведение трансторакальной и чреспищеводного исследования сердца. На основе получения трехмерных изображений митрального клапана в реальном масштабе времени в режиме of-line (на EchoPAC, версии 202 и 203) выполняется построение трехмерной модели митрального клапана с расчетом 29 показателей.

2.1 Показания и противопоказания к использованию метода

Проведение ультразвуковой технологии трехмерного изображения митрального клапана и трансторакальной стандартной ЭхоКГ противопоказаний не имеют.

Показаниями для хирургического лечения обструктивной ГКМП являются: максимальный градиент обструкций в ВОЛЖ в покое более 50 мм рт.ст или более низкий градиент обструкции в ВОЛЖ с его повышением выше 50 мм рт ст при пробе

Вальсальвы / физической нагрузке) на фоне адекватно подобранной терапии бета-адреноблокаторами, либо антагонистами кальция верапамилового ряда.

Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование:

1. Ультразвуковой системе экспертного уровня Vivid E9 (GE Healthcare) и датчик M5S (1,5-4,6 MHz) и чреспищеводный датчик 6VT-D.
2. Трехмерное изображение структур сердца, в частности митрального клапана из чреспищеводного доступа.
3. Опция количественной оценки митрального клапана “valve” в режиме of-line.
4. EchoPac для построения трехмерной модели митрального и клапана и получения 219 количественных показателей.

2.2 Последовательность осуществления медицинской технологии

1. До выполнения хирургической коррекции обструкции ВОЛЖ выполняются стандартная ЭхоКГ с определением градиента обструкции в ВОЛЖ в покое, при пробе Вальсальва. По необходимости при физической нагрузке. Затем выполняется чреспищеводная ЭХОКГ с трехмерной визуализацией митрального клапана с последующим построением трехмерной модели митрального клапана на EchoPAC.

2. Повторные вышеуказанные ультразвуковые исследования выполняются после оперативного лечения в ранний послеоперационный период и в отдаленном послеоперационном периоде.

Методы исследования

Исследуемая группа. Больные ГКМП с возрасте от 18 до 70 лет с максимальным градиентом в ВОЛЖ в покое более 50 мм рт. ст. и наличие симптомов сердечной недостаточности, соответствующие II-IV функциональному классу по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НУНА) Критериями исключения служат: первичная патология аортального или митрального клапана, дилатация полости ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ <50%, стенозы коронарных артерий >50% по данным коронарной ангиографии, постоянная форма фибрилляции предсердий, отказ от проведения хирургического вмешательства.

Стандартная ЭХОКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare), с использованием датчика M5S. Протокол ЭхоКГ включал проведение исследования в двумерном режиме из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне фиброзного кольца (ФК) МК, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ, а также

апикальных позиций на уровне 2-х, 4-х камер и по длинной оси ЛЖ. Из апикального доступа на уровне 4 и 2 камер оценивали конечный систолический (КСО), конечный диастолический объемы (КДО), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ и объем левого предсердия (ЛП) (по методу Simpson). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали согласно рекомендациям. За гипертрофию ЛЖ принимали значение индексированной ММЛЖ (иММЛЖ) более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин. Степень нарушения диастолической функции ЛЖ оценивали в соответствии с рекомендациями.

Максимальный и средний градиенты давления в ВОЛЖ оценивались из апикальной позиции на уровне пяти камер. Степень митральной регургитации (МР) определяли по PISA.

Трехмерная визуализация митрального клапана и трехмерная модель митрального клапана. Трехмерная визуализация митрального клапана выполняна на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика 6VT-D. Трёхмерная реконструкция МК с последующим количественным анализом производилась в режиме off-line с применением опции “Valve” на Echorac версий 202 и 203. На рисунке 2 приведена трехмерная модель митрального клапана и показатели геометрии ФК, створок и динамические параметры.

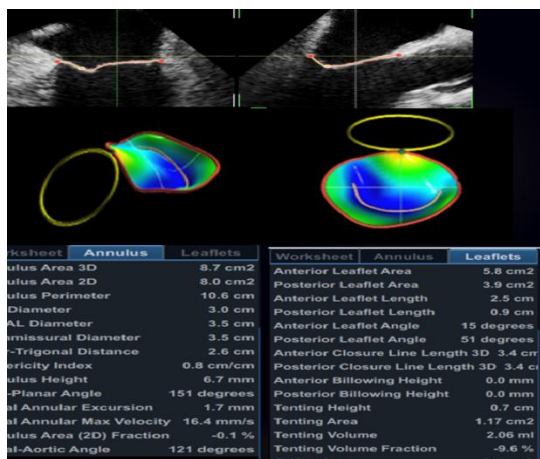


Рисунок 2 – Трехмерная модель митрального клапана

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, город Томск). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на выполнение хирургического лечения обструкции ВОЛЖ

Статистический анализ данных. Проверка гипотезы о гаусовском распределении по критериям Колмогорова-Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) отвергала эту гипотезу, поэтому были выполнены Манна-Уитни (Mann-Whitney U) и Вилкоксон (Wilcoxon) тесты. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Тесты Манна-Уитни (Mann-Whitney t test) и Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA) были использованы для выявления различий между исследованными группами по количественным признакам, тест Спирмена (Spearman) – для поиска корреляционных связей. Для выявления различий по показателям, представленным в номинативной шкале, использовался хи-квадрат критерий Пирсона (Pearson chi-square test). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M - среднее арифметическое, SD - среднеквадратичное отклонение), медианы и нижней и верхней квартилей.

2.3 Масса иссеченного миокарда МЖП в ВОЛЖ и ее связь с резидуальным градиентом обструкции и толщиной МЖП в ВОЛЖ в раннем послеоперационном периоде

Результаты

Анализ выполнен у 73 пациентов с обструктивной ГКМП после сочетанной миэктомии на 7-10 сутки после оперативного вмешательства. Масса иссеченного миокарда МЖП в ВОЛЖ в среднем составила $6,75 \pm 2,07$ г (от 1 до 11 г). Резидуальный градиент обструкции в ВОЛЖ более 10 мм рт. ст. но не выше 15 мм рт. ст. в ранний послеоперационный период был выявлен у 24 (32,87%) из 73 пациентов и не зависел от методики пластики митрального клапана. Следует отметить, что масса удаленного миокарда МЖП в ВОЛЖ не различалась от вида пластики митрального клапана (рисунок 3).

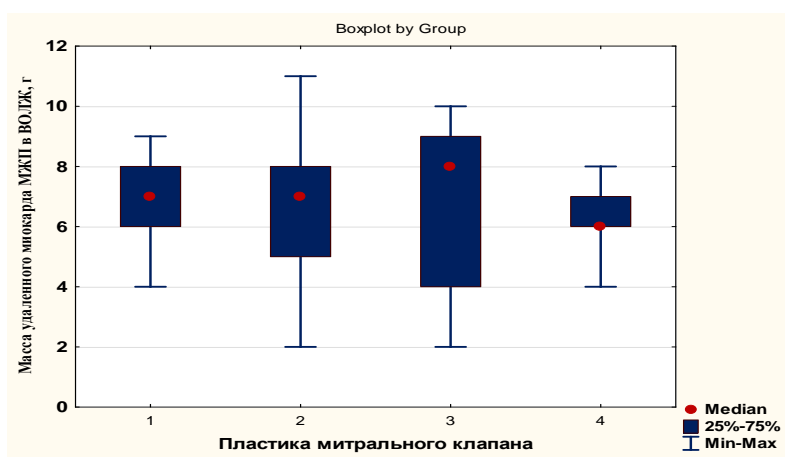


Рисунок 3 – Взаимосвязь массы удаленного миокарда МЖП в ВОЛЖ с методикой пластики митрального клапана у больных ГКМП в раннем послеоперационном периоде
 Примечание - Пластики митрального клапана 1- по A. Carpentier, 2- «Edge-to-Edge» по O. Alfieri, 3- резекция вторичных хорд, 4- изолированная миктотомия.

Не выявлено зависимости резидуального градиента обструкции в ВОЛЖ от величины удаленного миокарда в раннем послеоперационном периоде (рисунок 4).

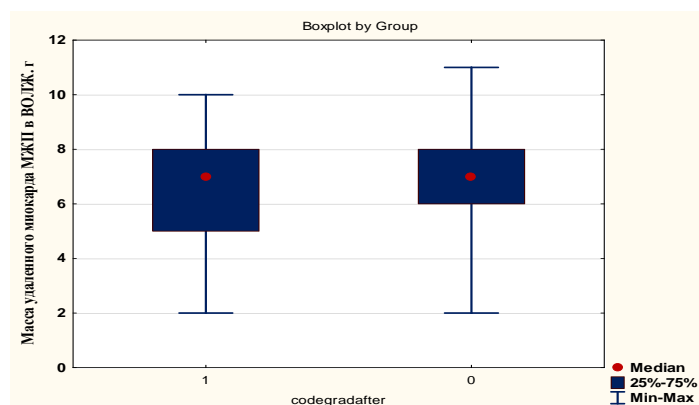


Рисунок 4 – Связь массы иссеченного миокарда МЖП в ВОЛЖ с максимальным резидуальным градиентом обструкции более 10 мм рт ст и менее 10 мм рт ст у больных ГКМП в раннем после операционном периоде

Примечание - 1 –резидуальный градиент обструкции в ВОЛЖ более 10 мм рт ст, 2- менее 10 мм рт. ст.

Не выявлено зависимости резидуального градиента обструкции в ВОЛЖ с методикой пластики митрального клапана. Выявлена связь массы иссеченного миокарда МЖП в ВОЛЖ с величиной среднего резидуального градиента обструкции в ВОЛЖ и данная зависимость отсутствовала с максимальным резидуальным градиентом обструкции в ВОЛЖ (рисунок 5).

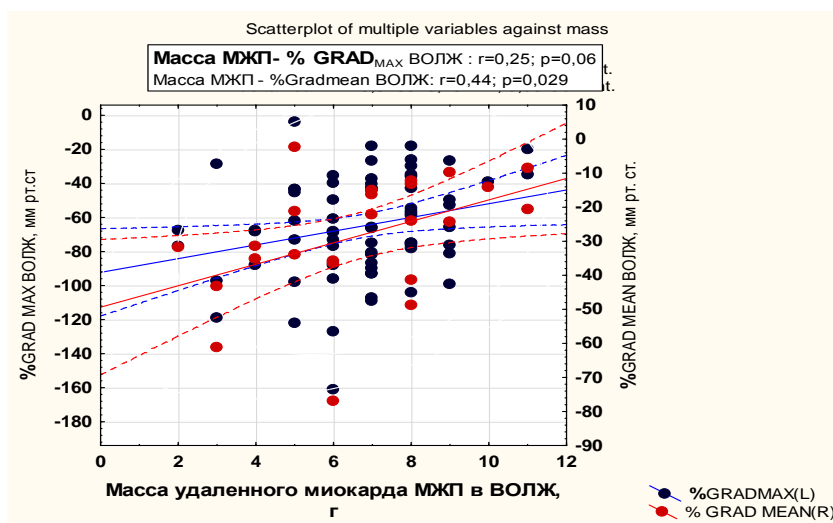


Рисунок 5 – Взаимосвязь массы иссеченного миокарда МЖП в ВОЛЖ с резидуальным максимальным и средним градиентом обструкции в ВОЛЖ у больных ГКМП после сочетанной миктотомии в раннем послеоперационном периоде

Следует отметить, отсутствие связей резидуального градиента обструкции в ВОЛЖ с исходной ММЛЖ, максимальным градиентом обструкции, длиной и углом передней и задней створки МК, оцениваемых в двухмерном режиме, с объемом полости ЛЖ в систолу и диастолу, толщиной гребня МЖП.

Таким образом, резидуальный градиент обструкции более 10 мм рт ст выявлен у 32,87% пациентов после сочетанной миктотомии ГКМП в раннем после операционном периоде. Максимальный резидуальный градиент обструкции в ВОЛЖ не коррелирует с массой иссеченного миокарда МЖП и толщиной гребня МЖП после сочетанной миктотомии у больных ГКМП в раннем послеоперационном периоде.

Изменения трехмерной модели митрального клапана после сочетанной миктотомии в раннем послеоперационном периоде у 24 больных ГКМП.

Для решения задачи, касающейся разработки метода коррекции дисфункции митрального клапана обеспечивающий резидуальный градиент обструкции в ВОЛЖ менее 10 мм рт ст выполнена трехмерная визуализация митрального клапана в реальном масштабе времени из чреспищеводного доступа с последующей off-line реконструкцией трехмерной модели митрального клапана

Показатели трехмерной модели митрального клапана приведены в таблице 10 у больных ГКМП до выполнения сочетанной миктотомии.

Таблица 10 – Показатели трехмерной реконструкции МК у больных ГКМП до хирургического вмешательства

Показатель	Пластика митрального клапана			p
	по А. Carpentier (n=8) Me (Q1-Q3)	«Edge-to-Edge» по О. Alfieri (n=7) Me (Q1-Q3)	Резекция вторичных хорд (n=9) Me (Q1-Q3)	
1	2	3	4	5
Показатели фиброзного кольца митрального клапана				
Передне-задний диаметр, см/м ²	1,65 (1,46-2,06)	1,68 (1,50-1,94)	1,52 (1,29-1,67)	0,47
Переднелатеральный-заднемедиальный диаметр, см/м ²	1,72 (1,61-2,17)	1,85 (1,65-1,96)	1,72 (1,65-2,05)	0,99
Индекс сферичности ФК МК, усл. ед.	0,93 (0,82-1,00)	0,90 (0,70-1,00)	0,80 (0,70-0,90)	0,35
Комиссуральный диаметр, см/м ²	1,69 (1,59-2,12)	1,77 (1,68-1,79)	1,70 (1,60-1,97)	1,00
Интертригональное расстояние, см/м ²	1,20 (1,15-1,27)	1,39 (1,35-1,43)	1,31 (1,14-1,54)	0,36
Периметр кольца, см/м ²	5,89 (5,60-6,79)	6,56 (5,90-6,63)	5,57 (5,26-6,50)	0,75
Площадь кольца (2D), см ² /м ²	4,85 (4,18-6,47)	5,35 (4,22-6,09)	4,24 (3,52-5,63)	0,51
Площадь кольца (3D), см ² /м ²	5,39 (4,29-6,83)	5,91 (4,57-6,60)	4,73 (4,06-6,16)	0,76
Высота кольца, см/м ²	3,83 (3,76-3,91)	3,62 (3,59-4,35)	4,14 (3,63-4,19)	0,64
Отношение высоты к комиссуральному диаметру, усл.ед.	2,2 (2,0-2,5)	2,1 (1,9-2,4)	2,3 (2,0-2,7)	0,94

Продолжение таблицы 10				
Непланарный угол, °	154,4 (141,5-167,4)	140,5 (133,0-145,0)	148,5 (138,0-162,0)	0,20
Аорто-митральный угол, °	137,5 (121,7-153,9)	145,0 (131,0-146,0)	137,0 (125,0-144,5)	0,59
Показатели створок митрального клапана				
Длина передней створки МК, см/м ²	1,11 (1,00-1,35)	1,40 (0,95-1,50)	1,05 (0,81-1,25)	0,55
Длина задней створки МК, см/м ²	0,88 (0,87-0,90)	1,00 (0,93-1,21)	0,96 (0,79-1,07)	0,62
Отношение длины передней створки к длине задней, усл.ед.	1,18 (1,13-1,56)	1,13 (1,10-1,15)	1,26 (0,87-1,67)	0,88
Общая длина створок, см/м ²	2,21 (1,88-3,04)	2,43 (1,95-2,61)	1,94 (1,68-2,10)	0,34
Отношение суммы длин створок к переднезаднему диаметру, усл.ед.	1,24 (1,23-1,61)	1,44 (1,30-1,52)	1,33 (1,23-1,43)	0,51
Площадь передней створки, см ² /м ²	2,96 (2,56-4,86)	3,03 (2,72-3,45)	2,74 (2,40-3,41)	0,70
Площадь задней створки, см ² /м ²	3,64 (3,10-4,58)	3,40 (3,35-4,98)	3,63 (2,88-4,04)	0,75
Отношение площади передней створки к площади задней, усл.ед.	0,84 (0,81-1,06)	0,70 (0,61-0,81)	0,81 (0,75-0,90)	0,11
Общая площадь створок, см ² /м ²	6,59 (5,66-9,44)	6,85 (6,07-8,01)	6,49 (5,28-7,59)	0,73
Отношение общей площади створок к площади кольца (3D), усл.ед.	1,35 (1,24-1,43)	1,33 (1,16-1,42)	1,26 (1,16-1,34)	0,72
Угол передней створки, °	28,0 (26,0-31,0)	40,0 (33,0-43,0)	35,0 (28,0-43,0)	0,38
Угол задней створки, °	35,0 (33,0-36,0)	48,0 (40,0-52,0)	41,0 (32,0-51,5)	0,09
Передняя длина линии смыкания створок (3D), см/м ²	2,14 (1,93-2,72)	2,12 (1,68-2,49)	1,90 (1,74-2,04)	0,25
Задняя длина линии смыкания створок (3D), см/м ²	2,14 (1,92-2,46)	2,12 (1,68-2,41)	1,89 (1,58-2,09)	0,48
Высота тентинга, мм/м ²	6,46 (5,26-7,68)	6,98 (5,71-8,10)	5,55 (4,64-7,17)	0,42
Площадь тентинга, см ² /м ²	1,36 (0,86-1,43)	1,35 (0,99-1,43)	0,95 (0,75-1,30)	0,46
Объем тентинга, мл/м ²	1,26 (0,61-1,47)	1,26 (1,18-2,29)	1,12 (0,96-1,65)	0,40
Смещение кольца МК, мм	6,6 (5,1-8,2)	6,8 (5,0-8,5)	5,6 (4,0-6,6)	0,40
Скорость смещения кольца МК, мм/с	50,6 (43,7-70,5)	46,6 (38,6-59,9)	41,1 (31,4-48,2)	0,28
Фракция объема тентинга, мм ³	47,0 (36,3-84,7)	41,7 (37,4-44,1)	33,5 (31,5-40,9)	0,23
Фракция площади кольца (2D), мм ²	3,6 (1,5-11,4)	4,1 (0,6-5,8)	2,0 (1,5-3,7)	0,56

Данные стандартной трансторакальной ЭхоКГ до хирургического вмешательства и в ранний послеоперационном периоде приведены в таблицах 11, 12. Не выявлено различий в объеме ЛЖ, толщине МЖП и резидуальном градиенте обструкции в ВОЛЖ в зависимости от методики вмешательства на митральном клапане.

Таблица 11 – Показатели стандартной трансторакальной ЭхоКГ до сочетанной миктотомии у больных обструктивной ГКМП

Показатель	Пластика митрального клапана			p
	по А. Carpentier (n=8) Me (Q1-Q3)	«Edge-to-Edge» по О. Alfieri (n=7) Me (Q1-Q3)	Резекция вторичных хорд (n=9) Me (Q1-Q3)	
МЖП, мм	18,5 (16,0-22,5)	22,0 (20,0-23,0)	19,0 (17,0-21,0)	0,49
ЗС ЛЖ, мм	14,5 (13,0-15,5)	15,0 (13,0-16,0)	12,0 (11,0-14,0)	0,28
ИММЛЖ, г/м ²	192,9 (163,2-212,2)	151,6 (145,4-217,9)	136,5 (121,9-185,8)	0,15
КДО, мл	115,5 (101,0-122,0)	73,0 (53,0-94,0)*	62,0 (54,0-68,0)*	0,001
КСО, мл	20,0 (16,0-26,0)	15,0 (9,0-22,0)	13,0 (8,0-16,0)*	0,03
ФВ ЛЖ, %	83,0 (75,5-83,6)	73,0 (70,0-86,0)	77,0 (73,0-87,0)	0,77
ОбъемЛП, мл/м ²	67,7 (54,0-145,0)	53,5 (42,6-62,9)	55,7 (45,3-60,6)	0,12
Тип диастолической дисфункции ЛЖ, n (%)				
1	5 (62,5)	6 (85,7)	6 (66,7)	0,60
2	2 (25,0)	1 (14,3)	2 (22,2)	
3	0	0	1 (11,1)	
Степень митральной регургитации, n (%)				
1	2 (25,0)	3 (42,9)	7 (77,8)	0,79
2	1 (12,5)	2 (28,6)	1 (11,1)	
3	2 (25,0)	0	0	
Объем МР _(PISA) , мл	20,0 (7,0-38,0)	18,0 (11,0-24,0)	20,0 (10,0-20,0)	0,99
Максимальный градиент в ВОЛЖ, мм рт. ст.	81,7 (74,5-84,7)	65,0 (47,9-85,7)	67,4 (54,3-74,6)	0,14
Средний градиент в ВОЛЖ, мм рт.ст.	35,2 (33,1-41,1)	31,4 (16,8-45,7)	27,3 (17,5-32,6)	0,28

Таблица 12 – Показатели стандартной трансторакальной ЭхоКГ после сочетанной миктотомии у больных ГКМП в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Пластика митрального клапана			p
	по А. Carpentier (n=8) Me (Q1-Q3)	«Edge-to-Edge» по О. Alfieri (n=7) Me (Q1-Q3)	Резекция вторичных хорд (n=9) Me (Q1-Q3)	
МЖП, мм	15,0 (13,0-15,0)	16,0 (15,0-18,0)	12,0 (10,0-13,0)	0,06
ЗС ЛЖ, мм	11,0 (11,0-12,0)	13,6 (13,0-14,0)	13,0 (10,0-13,0)	0,45
ИММЛЖ, г/м ²	115,5 (106,5-133,5)	138,0 (129,0-164,0)	111,5 (77,0-146,0)	0,10
КДО, мл	113,0 (85,0-130,0)	96,0 (82,0-103,0)	64,0 (54,0-104,0)	0,16
КСО, мл	27,5 (21,0-46,0)	30,0 (19,0-35,0)	16,0 (15,0-35,0)	0,48
ФВ ЛЖ, %	71,5 (65,0-78,0)	66,0 (62,0-77,0)	67,0 (63,0-75,0)	0,82
Объем ЛП, мл/м ²	55,9 (50,0-65,0)	62,2 (45,3-64,6)	38,0 (31,0-58,0)	0,26
Тип диастолической дисфункции митрального клапана, n (%)				
1	3 (37,5)	4 (57,1)	5 (55,6)	0,87
2	4 (50,0)	3 (42,9)	1 (11,1)	
3	0	0	1 (11,1)	
Продолжение таблицы 12				
Степень митральной регургитации, n (%)				
1	3 (37,5)	2 (28,6)	2 (22,2)	0,35
2	1 (12,5)	1 (14,3)	0	
3	0	0	0	
Объем МР _(PISA) , мл	10,5 (0,0-13,0)	0 (0,0-11,0)	0,0 (0,0-13,5)	0,30
Максимальный градиент в ВОЛЖ, мм рт.ст.	8,9 (4,0-12,0)	10,8 (8,5-12,0)	8,9 (7,3-11,9)	0,71

Показатели трехмерной количественной реконструкции МК в раннем послеоперационном периоде представлены в таблице 13.

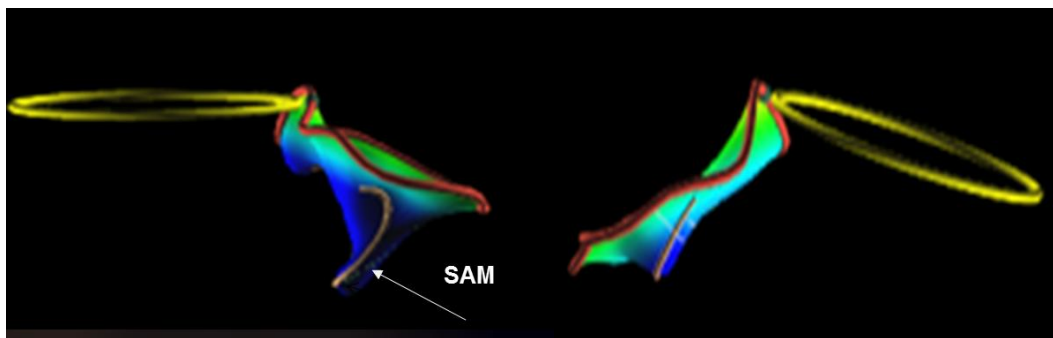
Таблица 13 – Показатели трехмерной реконструкции МК после сочетанной микстомии у больных ГКМП в раннем послеоперационным периоде

Показатель	Пластика митрального клапана			p
	по A. Carpentier (n=8) Me (Q1-Q3)	«Edge-to-Edge» по O. Alfieri (n=7) Me (Q1-Q3)	Резекция вторичных хорд (n=9) Me (Q1-Q3)	
Передне-задний диаметр, см/м ²	1,57 (1,28-1,75)	1,84 (1,68-2,17)	1,68 (1,56-1,76)	0,09
Переднелатеральный-заднемедиальный диаметр, см/м ²	1,72 (1,47-2,12)	2,15 (1,87-2,37)	1,96 (1,89-2,05)	0,14
Индекс сферичности ФК МК, усл. ед.	0,82 (0,80-0,95)	0,85 (0,80-0,90)	0,90 (0,80-0,90)	1,00
Комиссуральный диаметр, см/м ²	1,56 (1,34-2,07)*	2,10 (1,87-2,20)	1,82 (1,79-1,93)	0,049
Интертригональное расстояние, см/м ²	1,15 (1,01-1,20)*	1,44 (1,21-1,74)	1,39 (1,25-1,46)	0,02
Периметр кольца, см/м ²	5,67 (4,78-6,35)	7,01 (5,56-7,35)	6,09 (5,87-6,39)	0,08
Площадь кольца (2D), см ² /м ²	4,72 (3,28-5,53)	6,51 (4,56-7,01)	5,09 (4,50-5,68)	0,05
Площадь кольца (3D), см ² /м ²	5,19 (3,52-5,78)	6,85 (4,93-7,52)	5,38 (4,83-6,11)	0,06
Высота кольца, см/м ²	2,79 (2,66-3,59)	3,92 (3,01-5,01)	3,54 (2,11-4,23)	0,41
Отношение высоты к комиссуральному диаметру, усл.ед.	1,76 (1,44-2,16)	1,89 (1,37-2,53)	2,24 (1,16-2,57)	0,92
Непланарный угол, °	156,3 (153,0-161,0)	149,0 (135,0-160,0)	151,0 (141,0-165,0)	0,44
Аорто-митральный угол, °	139,0 (129,4-146,0)	141,0 (131,0-150,0)	141,5 (136,5-149,0)	0,64
Длина передней створки МК, см/м ²	1,06 (1,01-1,13)	1,40 (1,21-1,50)	1,23 (1,14-1,30)	0,05
Длина задней створки МК, см/м ²	0,74 (0,72-0,75)*	1,19 (0,93-1,33)	0,81 (0,77-0,85)*	0,005
Отношение длины передней створки к длине задней, усл.ед.	1,43 (1,40-1,50)*	1,23 (1,19-1,29)	1,45 (1,36-1,59)*	0,01
Общая длина створок, см/м ²	1,80 (1,72-1,89)*	2,64 (2,14-2,85)	2,07 (1,95-2,15)	0,02
Отношение суммы длин створок к переднезаднему диаметру, усл.ед.	1,38 (1,26-1,38)	1,31 (1,24-1,49)	1,18 (1,15-1,26)	0,12
Площадь передней створки, см ² /м ²	2,57 (1,87-5,50)	3,59 (2,86-4,57)	2,81 (2,41-3,41)	0,45

Продолжение таблицы 13				
Площадь задней створки, см ² /м ²	2,36 (2,11-3,41)*	4,60 (3,03-5,63)	3,53 (2,73-3,89)	0,01
Отношение площади передней створки к площади задней, усл.ед.	1,11 (0,89-1,63)*	0,77 (0,72-1,02)	0,84 (0,77-1,04)	0,03
Общая площадь створок, см ² /м ²	4,89 (3,98-8,91)	8,68 (5,66-9,97)	6,34 (5,51-7,24)	0,17
Отношение общей площади створок к площади кольца (3D), усл. ед.	1,30 (1,18-1,54)	1,19 (1,12-1,32)	1,15 (1,11-1,24)	0,34
Угол передней створки, °	28,0 (19,0-31,0)	32,5 (29,0-39,0)	22,0 (17,0-30,0)	0,09
Угол задней створки, °	45,0 (38,0-48,0)	45,5 (36,0-51,0)	32,5 (31,5-42,5)	0,21
Передняя длина линии смыкания створок (3D), см/м ²	1,72 (1,56-3,04)	2,45 (2,13-2,67)	1,89 (1,65-2,13)	0,22
Задняя длина линии смыкания створок (3D), см/м ²	1,72 (1,56-2,69)	2,32 (2,03-2,62)	1,89 (1,65-2,13)	0,19
Высота тентинга, мм/м ²	5,29 (4,31-6,09)	6,79 (6,13-9,50)	4,03 (3,77-5,39)*	0,01
Площадь тентинга, см ² /м ²	0,74 (0,70-0,92)*	1,48 (1,22-1,77)	0,87 (0,70-1,02)*	0,009
Объём тентинга, мл/м ²	0,74 (0,31-0,98)*	1,99 (1,25-2,30)	1,12 (0,83-1,67)	0,02
Смещение кольца МК, мм	5,45 (4,18-8,30)	7,20 (5,70-7,90)	6,00 (3,10-6,95)	0,45
Скорость смещения кольца МК, мм/с	47,65 (29,27-53,95)	40,60 (34,00-50,70)	34,50 (26,75-40,85)	0,19
Фракция объёма тентинга, мм ³	44,7 (41,9-46,7)	38,50 (22,30-50,60)	44,65 (25,50-52,30)	0,96
Фракция площади кольца (2D), мм ²	5,20 (3,15-6,15)	4,20 (1,60-12,30)	4,60 (2,60-6,00)	0,86

Примечание* - значимые различия по сравнению с группой 2 (p<0,05).

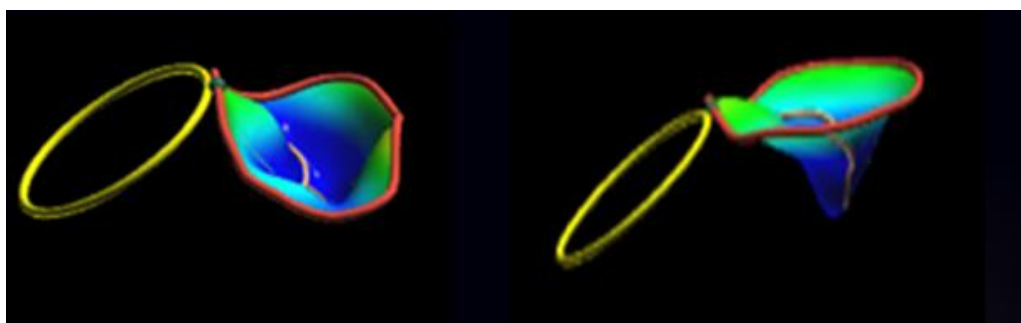
После оперативного вмешательства в группе пациентов, которым был проведен слайдинг задней створки (рисунок 6), наблюдалось закономерное уменьшение площади задней створки МК (p=0,03), сопровождавшееся увеличением отношения площадей створок (p=0,01).



А – до, Б - после пластики.

Рисунок 6 – Изменение трехмерной модели митрального клапана у больного ГКМП после пластики митрального клапана по А. Carpentier

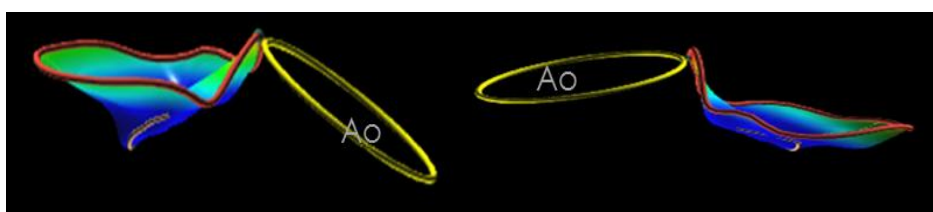
В группе пациентов, прооперированных по методике О. Alfieri (рисунок 7), было выявлено уменьшение угла передней створки ($p=0,04$), отношения суммарной длины створок к переднезаднему диаметру ФК ($p=0,04$), а также общей площади створок к площади ФК МК ($p=0,04$).



А – до, Б - после пластики

Рисунок 7 – Изменение трехмерной модели митрального клапана у больного ГКМП после пластики митрального клапана по О. Alfieri

После резекции вторичных хорд геометрия МК (рисунок 8) характеризовалась уменьшением угла ($p=0,04$) и увеличением длины передней створки МК ($p=0,03$), а также уменьшением высоты тентинга створок МК ($p=0,049$).



А – до, Б - после пластики

Рисунок 8 – Изменение трехмерной модели митрального клапана у больного ГКМП после пластики митрального клапана по О. Alfieri

После операции группа пациентов, которым была выполнена «Edge-to-Edge» пластика по О. Alfieri, отличалась от остальных большими длиной передней створки, отношением длины передней створки к задней и площадью тентинга створок МК. Кроме того, в этой группе, по сравнению с пациентами после пластики по А. Carpentier, наблюдались большие значения комиссурального диаметра, интертригонального расстояния, суммарной длины створок, площади задней створки, отношения площадей створок и объёма тентинга. От пациентов, перенесших резекцию вторичных хорд, их отличала большая высота тентинга.

После проведения пластики задней створки МК по методике А. Carpentier, величина резидуального градиента давления в ВОЛЖ ($r=0,83$; $p=0,04$), а также степень его относительного снижения ($r=-0,83$; $p=0,04$), коррелировали с величиной непланарного угла. Кроме того, с величиной абсолютного снижения градиента коррелировало значение индекса сферичности ($r=0,83$; $p=0,04$). Снижение скорости движения ФК в систолу было взаимосвязано со степенью абсолютного снижения величины обструкции ВОЛЖ ($r=0,94$; $p=0,005$).

У пациентов, которым проводилась пластика МК по О. Alfieri, наблюдались корреляции между резидуальным градиентом и высотой ФК МК ($r=0,90$; $p=0,04$), а также отношением этой высоты к комиссуральному диаметру ФК МК ($r=0,90$; $p=0,04$). Относительное изменение градиента давления в ВОЛЖ коррелировало с величиной угла между ФК аортального и МК ($r=0,83$; $p=0,04$).

После резекции вторичных хорд абсолютная величина снижения градиента давления в ВОЛЖ коррелировала с показателем индекса сферичности ($r=0,77$; $p=0,03$), величинами переднелатерального-заднемедиального диаметра ($r=-0,72$; $p=0,04$), углов передней ($r=-0,78$; $p=0,02$) и задней ($r=-0,78$; $p=0,02$) створок, отношением суммарной длины створок к переднезаднему диаметру ФК МК ($r=-0,83$; $p=0,01$), площадью ($r=-0,76$; $p=0,03$) и высотой ($r=-0,95$; $p=0,00$) тентинга.

Площадь задней створки после пластики по А. Carpentier коррелировала с другими показателями геометрии МК: переднезадним ($r=0,88$; $p=0,01$) и переднелатеральным-заднемедиальным ($r=0,78$; $p=0,04$) диаметрами, периметром ($r=0,78$; $p=0,04$) и площадью ($r=0,96$; $p=0,0005$) ФК МК, а также длиной смыкания створок МК ($r=0,99$; $p=0,00002$). Абсолютное изменение площади задней створки коррелировала с величинами непланарного угла ($r=-0,78$; $p=0,04$), угла передней створки МК ($r=-0,90$; $p=0,04$), а также площадью ($r=-0,90$; $p=0,04$) и фракцией площади тентинга створок МК ($r=-0,89$; $p=0,007$) после операции. Величина угла передней створки МК после пластики по О. Alfieri коррелировала с углом задней створки ($r=0,93$; $p=0,008$) и высотой тентинга ($r=0,94$;

$p=0,005$) Изменение угла передней створки в ходе операции коррелировало с комиссуральным диаметром ФК МК ($r=0,90$; $p=0,04$), углом между ФК МК и аортального клапанов ($r=0,90$; $p=0,04$), а также фракцией объёма тентинга ($r=0,90$; $p=0,04$). Величина угла передней створки после резекции вторичных хорд коррелировала с показателями длины задней створки ($r=0,80$; $p=0,01$), индекса сферичности ($r=-0,84$; $p=0,004$), а также высотой тентинга ($r=0,85$; $p=0,003$) и скоростью смещения ФК МК в систолу ($r=0,71$; $p=0,03$).

Обсуждение. Показателем, который претерпевал значимые изменения в ходе проведения пластики задней створки по A. Carpentier, была площадь указанной створки. За счёт этого отмечалась тенденция к снижению общей площади створок. Было бы логичным полагать, что это и явилось причиной более эффективного снижения градиента в данном случае.

“Edge-to-Edge” пластика приводила к уменьшению угла передней створки. Кроме того, в данной группе пациентов наблюдалось уменьшение отношения длины створок к переднезаднему диаметру и площади створок к площади ФК МК. Если более острый угол передней створки можно объяснить изменением ориентации створки вследствие наложения шва по O. Alfieri, приводящей к смещению точки коаптации кзади, то изменения, указанных выше отношений, трактовать сложнее. Несмотря на то, что значимых различий между площадями створок до и после операции отмечено не было, средние значения этих параметров всё же имели тенденцию к увеличению, при этом площадь створок увеличивалась в большей степени. Возможно, наблюдаемое изменение со стороны створок МК может быть связано с включением шовного материала при обчёте площади во время построения 3D модели, хотя однозначно прокомментировать природу обнаруженного явления в настоящее время представляется затруднительным.

Группа пациентов, которым проводилась резекция хорд, характеризовалась уменьшением угла передней створки МК, а также увеличением её длины после вмешательства. Показано, что отсечение рестриктивных хорд нормализует геометрию МК при ГКМП, что, вероятно, и имело место в данном случае. Причина удлинения передней створки не совсем ясна. Возможно, она является следствием её «расправления» после устранения влияния хорд; однако нельзя исключать и вероятность, что отсечённая часть хорд, прикреплённая к передней створке, могла восприниматься алгоритмом построения трёхмерной модели как её часть.

Результаты сравнения групп пациентов после оперативного вмешательства демонстрировали вполне закономерные изменения. После проведения пластики задней створки её площадь становилась меньше. Интересно, что уменьшение угла передней

створки было более выраженным после резекции хорд. По-видимому, устранение неблагоприятного влияния хорд на геометрию более эффективно восстанавливает нормальную геометрию МК, чем шов по O. Alfieri. Об этом также свидетельствуют значимые различия в показателях тентинга, которые были наибольшими в группе пациентов, которым было проведена пластика edge-to-edge. Тем не менее, отсутствие различий в резидуальных градиентах давления среди пациентов, которым было проведено то или иное вмешательство, указывает на то, что пластика по O. Alfieri, даже не оказывая значимого влияния на восстановление нормальной геометрии МК, стабилизирует створки за счёт их сшивания, препятствуя тем самым развитию SAM-синдрома.

Уменьшение площади задней створки, наблюдаемое после пластики по A. Carpentier, не коррелировало с градиентом обструкции в ВОЛЖ. Однако были выявлены взаимосвязи между величиной данного показателя и другими характеристиками геометрии МК, такими как диаметры, периметр и площадь ФК МК, а также непланарным углом. Величина непланарного угла, в свою очередь, коррелировала с величиной градиента давления в ВОЛЖ после операции, а также степенью его уменьшения в ходе хирургического вмешательства.

В случае с edge-to-edge пластикой МК по O. Alfieri наблюдалась сходная картина. Так, несмотря на отсутствие непосредственной связи между величиной угла передней створки и величиной градиента давления в ВОЛЖ после операции, изменение указанного угла коррелировало со значением угла между ФК МК и аортального клапана, которое, в свою очередь, было взаимосвязано со степенью резидуальной обструкции.

Величина угла передней створки после резекции вторичных хорд непосредственно коррелировала с абсолютным изменением градиента давления в ВОЛЖ. Кроме того, значение данного показателя было взаимосвязано с другими характеристиками геометрии МК, такими как индекс сферичности, высота и объём тентинга, которые, в свою очередь, также коррелировали с величиной резидуальной обструкции и степенью снижения градиента давления в ВОЛЖ в ходе оперативного вмешательства.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что хирургическое вмешательство на МК оказывает комплексное воздействие на его геометрию, что и приводит к более эффективному устранению обструкции в ВОЛЖ при сочетанных операциях по поводу ГКМП.

Таким образом, первые полученные результаты говорят о том, что вмешательство на митральном клапане, выполненное одновременно с септальной миэктомией при ГКМП ведет к более значимому снижению градиента в ВОЛЖ, нежели без вмешательства на клапане. Для оценки отдаленных результатов и построения прогностических моделей

необходимо продолжить набор клинического материала и проспективную оценку результатов у прооперированных пациентов. Следующие этапы исследования должны позволить решить проблемы, поставленные в целях и задачах.

Раздел 3 Влияние колхицина на выраженность системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных

Количество кардиохирургических вмешательств в последнее время неуклонно возрастает. В связи с этим возникает необходимость в поиске наиболее эффективных методик подготовки к оперативному лечению, а также лечению в послеоперационном периоде, позволяющих избежать осложнений, требующих более длительной госпитализации, а соответственно и затрат на лечение. Использование искусственного кровообращения может провоцировать запуск целого ряда патологических процессов, результатом которых может стать развитие системного воспаления (Laffey J.G., 2002). Системный воспалительный ответ (СВО) в 5-16% случаев осложняется синдромом полиорганной недостаточности с высокой летальностью (Mei Y.Q., 2007; Ghosh S., 2009). Развитие фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде (встречается с частотой 10-65%), а также – постперикардотомного синдрома в виде накопления жидкости в плевральных полостях и/или в полости перикарда (возникает у 50-85% больных) возможно рассматривать в рамках системного воспалительного ответа после кардиохирургических вмешательств [23]. Колхицин - алкалоид клубнелуковиц безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum* Stev.) семейства лилейных. Колхицин является сильным противовоспалительным препаратом. Действие колхицина связано со снижением миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Препарат обладает антимитотическим действием, подавляет (полностью или частично) клеточное деление в стадии анафазы и метафазы, предотвращает дегрануляцию нейтрофилов. Учитывая выраженный противовоспалительный эффект колхицина многие исследователи ранее уже назначали данный препарат для предупреждения развития системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных. В исследовании Colchicine for Prevention of post-pericardiotomy Syndrome (COPPS) [24], в котором участвовали 360 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, показано, что колхицин значительно снижает заболеваемость перикардитом в течение 12 месяцев по сравнению с плацебо (12,2 против 25,6%, $p = 0,002$). Кроме того, подисследование COPPS по изучению развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП) показало значительно более низкую вероятность развития послеоперационной ФП у пациентов, получавших лечение колхицином ($p = 0,02$) [25]. Однако, исследование COPPS-2 показало, что назначение колхицина в течение 48 и 72 ч до операции по сравнению с плацебо, не уменьшало частоту послеоперационного ФП или перикардита [26]. Также в исследовании POPE-2 было показано, что назначение колхицина пациентам после кардиохирургических вмешательств, не уменьшает объем выпота в перикарде [27].

Кроме того – существуют исследования, подтверждающие эффективность приема колхицина в течение длительного времени у больных ИБС. Эти исследования также опираются на выраженный противовоспалительный эффект колхицина, а также - на потенциальную роль воспаления в патогенезе атеротромбоза. В рамках масштабного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования COLCOT оценивалось влияние колхицина на частоту развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерть/обратимая остановка кровообращения/инфаркт миокарда/инсульт/стенокардия, потребовавшая экстренной госпитализации и реваскуляризации. Было показано, что колхицин снижает частоту больших сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после инфаркта миокарда [28]. Однако, из значимых побочных эффектов в группе колхицина достоверно чаще регистрировались пневмонии (0,9% против 0,4%, $p=0,03$).

Таким образом, на сегодняшний день имеются научные данные, свидетельствующие о пользе назначения колхицина больным ИБС, но также и противоречивые данные, касающиеся оценки влияния колхицина на развитие постперикардитомного синдрома и фибрилляции предсердий в рамках системного воспалительного ответа после кардиохирургических вмешательств, что несомненно требует дальнейшего изучения эффективности этого препарата у данной категории больных.

Проведение исследования «Влияние колхицина на выраженность системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных» на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ одобрено локальным этическим комитетом – протокол №192 от 18 декабря 2019 года.

Цель исследования: изучение течения системного воспалительного ответа у пациентов после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением и сравнительная оценка различных методик терапии для снижения риска развития пароксизмов фибрилляции предсердий и постперикардитомного синдрома в рамках системного воспалительного ответа.

Задачи исследования:

- оценить факторы, влияющие на выраженность симптомов постперикардитомного синдрома;
- изучить изменение биохимических маркеров воспаления у пациентов после кардиохирургических вмешательств на фоне приема колхицина и на фоне стандартной терапии с использованием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);

– сопоставить клиническую эффективность приема колхицина и стандартной терапии (прием (НПВС) у пациентов после кардиохирургических операций в плане профилактики и лечения постперикардотомного синдрома, пароксизмов фибрилляции предсердий;

– определить частоту развития осложнений у пациентов после кардиохирургических вмешательств на фоне приема колхицина и стандартной терапии (прием НПВС).

Методы исследования

В соответствии с планом исследования планируется включить 100 больных с диагнозом ИБС, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. 50 пациентам, которым в периоперационном периоде (аортокоронарное шунтирование (АКШ) будет назначаться колхицин, с целью профилактики послеоперационных осложнений, и 50 кардиохирургических пациентам, для лечения которых будут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты. В качестве НПВС в послеоперационном периоде будет использоваться диклофенак в суточной дозе 100 мг (перорально). Колхицин (торговое наименование препарата «Колхикум-дисперт») будет назначаться в дозе 1 таблетка за 12ч до операции и по 1 таблетке 2 раза в день, в течение 10 дней после операции. В соответствии с планом исследования сбор и регистрацию персональных данных (информацию об исходных данных и результатах последующего наблюдения) в соответствии с рутинной практикой ведения пациентов с данным заболеванием. Проводится забор крови и проведение анализов на гематологическом анализаторе, методом ИФА: 1) перед операцией АКШ забор крови из вены (СРБ, ИЛ-6, неоптерин, ММР-9, ТИМР-1, ФНО); 2) после операции АКШ: через 6 часов (ФНО, ИЛ-6), 3 сутки (СРБ, неоптерин, ММР-9, ТИМР-1); 10 сутки (СРБ, ИЛ-6, неоптерин, ММР-9, ТИМР-1, ФНО). Пациентам также проводится: ежедневное УЗИ плевральных полостей, перикарда (в течение 10 суток после операции АКШ и более при необходимости (по решению лечащего врача кардиолога); контроль ЭКГ в период нахождения в ОАР по данным прикроватного монитора, после перевода в отделение по необходимости (по решению лечащего врача кардиолога), в том числе, если будет заподозрен пароксизм ФП. Определение уровня СРБ, ИЛ-6, неоптерин, ММР-9, ТИМР-1, ФНО проводится методом ИФА. Регистрация ЭКГ на штатном электрокардиографе, проведение УЗИ плевральных полостей, полости перикарда на аппарате Siemens Acuson Sequoia 512. Непосредственное лечение пациентов проводится лечащими врачами кардиологами отделения КХО 1 НИИ кардиологии ТНИМЦ.

Результаты и обсуждение:

Согласно протоколу в исследование включено 74 больных ИБС, перенесших операцию АКШ, в возрасте $62 \pm 6,3$ лет. Пациентам 1-й группы ($n=24$) за 4 часа до операции назначался колхицин в дозе 500 мг однократно, а затем – по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней после операции. 2-я группа пациентов ($n=50$) – получала стандартное лечение (включающее прием НПВС) после операции. Анализировались показатели воспаления в анализах крови – СРБ, количество лейкоцитов, уровень неоптерина; по данным УЗИ – накопление жидкости в плевральных полостях и в перикарде; развитие нарушений ритма – фибрилляции предсердий (ФП) по данным ЭКГ. Все пациенты соответствовали критериям включения в исследование: по данным ЭХО КГ исходно имели нормальные показатели сократимости миокарда, в анамнезе отсутствовали нарушения ритма сердца, многосудистый стенозирующий коронарный атеросклероза был подтвержден по данным коронарографии. Проводился анализ биохимии крови, с определением уровня АСТ, АЛТ, креатина для контроля за развитием возможных побочных действий от проводимой терапии.

Набраны для анализа пробы для проведения ИФА маркеров системного воспаления у всех больных.

Предварительно проанализированы клинические данные о течении послеоперационного периода у всех пациентов. По данным УЗИ у пациентов 1 гр. реже встречалось развитие гидроторакса, требующего выполнения плевральной пункции (как одного из главных проявлений постперикардиотомного синдрома) – в 6 случаях (26%). У пациентов 2 гр. – в 19 случаях (37%). Экссудативного перикардита не было отмечено ни в одном случае. Пароксизмы ФП у пациентов 1 группы встречались реже – в 2 случаях (8,7%), по сравнению с больными 2 гр. – в 7 случаях (13,7%). У 1 пациента 1 гр. в анализах крови на 5 сутки после операции отмечено значительное повышение уровня АСТ до 320 Е/л и АЛТ до 467 Е/л, потребовавшие отмены колхицина. В течение 10 дней после операции АКШ у пациентов не было выявлено различий в уровне СРБ, лейкоцитов между группами.

У 42 пациентов было проведено определение сывороточного содержания интерлейкинов ИЛ 6 и ФНО- α методом мультиплексного иммуноанализа с использованием диагностической панели MILLIPLEX® MAP Human Cytokine/Chemokine Panel (Merck KGaA, Darmstadt) и системы FLEXMAP 3D System (Luminex® Corporation.)

Изучение динамики ИЛ-6 показало значимое увеличение экспрессии биомаркеров на 1 сутки и такое же снижение к 10 суткам после операции: ИЛ-6 $T_1=0,47$ (0,16; 2,58), $T_2=52,19$ (27,01; 68,54), $T_3=2,95$ (1,17; 5,33) пг/мл; ИЛ-10 – 1,46 (0,66; 2,39), 14,18 (7,60; 31,17), 2,17 (1,27; 3,25) пг/мл, соответственно. Значимые отличия содержания ФНО- α

были получены между T2 и T3 ($p < 0,05$): 8,32 (2,81; 14,10), 6,09 (2,85; 11,40), 8,39 (3,75; 16,86) пг/мл. Были установлены множественные позитивные ассоциации между содержанием показателей ИЛ-10 и ФНО- α ($R < 0,8$; $p < 0,05$).

Заключение. На основании предварительно проанализированных данных можно говорить о том, что применение колхицина у пациентов с ИБС по предложенной схеме позволяет уменьшить проявления системного воспалительного ответа после перенесенных операций АКШ с ИК, что подтверждается уменьшением частоты развития пароксизмов ФП, плевритов и перикардитов в рамках постперикардотомного синдрома.

Содержание ИЛ-6 многократно повышалось через 6 часов после операции по сравнению с исходным уровнем и значимо снижалось к 10 суткам наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о непосредственном участии ИЛ-6 в процессах системного иммунного ответа. Отсутствие выраженных изменений в динамике ФНО- α может быть обусловлено продолжительностью заболевания, угнетением функциональной активности иммунной системы, истощением ее ресурсов. Комплексная оценка динамики про- и противовоспалительных цитокинов с помощью технологии Multiplex FLEXMAP может быть использована для изучения особенностей изменения цитокинового профиля и профилактики развития постоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов.

Раздел 4 Разработка способа формирования полости левого желудочка сердца у пациентов с переднеперегородочными аневризмами при его реконструкции по методу MENICANTI

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность является одним из самых распространенных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы, во многом определяющим смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и высокие затраты на лечение. Современная кардиология располагает мощным арсеналом консервативных стратегий терапии сердечной недостаточности. Тем не менее, потребность в разработке и внедрении новых методов, которые позволили бы эффективно устранять или уменьшать выраженность хронической сердечной недостаточности, остается и в настоящее время. Одним из главных патофизиологически обоснованных принципов терапии является улучшение параметров гемодинамики и насосной функции сердца. Наиболее действенными в этом направлении признаны средства инотропной поддержки и хирургические методы коррекции. Хирургическое лечение патологии левого желудочка сердца, корня аорты и грудной аорты является одной из наиболее актуальных проблем современной хирургии. Пациенты с данной патологией составляют большую часть больных нуждающихся в кардиохирургическом лечении. Выбор метода хирургической коррекции при данных патологических состояниях остается до настоящего времени нерешенной клинической задачей [29].

Решением проблемы является внедрение в клиническую практику и изучение различных новых методик реконструкции путей притока, оттока и самого левого желудочка, корня и дуги аорты. Основные разработки направлены на снижение рисков хирургического лечения, улучшение результатов в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, а в итоге, на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Хроническая аневризма левого желудочка формируется в результате постинфарктного ремоделирования в среднем у 20% пациентов после крупноочагового инфаркта миокарда. Клиническим исходом является развитие тяжелой сердечной недостаточности, тромбоз полости левого желудочка с риском тромбоэмболических осложнений, истончение стенки левого желудочка с вероятностью разрыва [29, 30]. Прогноз пятилетней выживаемости для данных пациентов, при естественном течении заболевания составляет от 25 до 69% [30]. Единственным эффективным методом лечения является хирургическая резекция аневризмы левого желудочка с реконструкцией его полости [29, 31]. В настоящее время существует большое разнообразие методик реконструкции левого желудочка. Наиболее распространённым способом реконструкции левого желудочка сердца осуществляется по методу L. Menicanti [29, 32]. Данный способ

хирургической реконструкции левого желудочка подразумевает уменьшение размеров, восстановление эллиптической формы [29, 31, 32]. Недостатком такого способа является то, что заплата, используемая при пластике стенки левого желудочка, может деформироваться и пролабировать в его полость. При этом, наряду с уменьшением объема полости левого желудочка, также возможно формирование остаточной полости между заплатой и остатками аневризматического мешка с последующим его тромбозом [33].

Усовершенствование данного способа позволит избежать данных недостатков, не потеряв преимуществ. Учитывая вышеизложенное, целью исследования, выполняемого в 2020 г., было отработка выполнения модифицированной методики реконструкции левого желудочка по Menicanti, набор больных в изучаемые группы, ретроспективный анализ данных пациентов, прооперированных по стандартной методике реконструкции левого желудочка по Menicanti.

Задачи исследования:

1. Разработать легко воспроизводимый, стандартизированный способ, способствующий формированию полости левого желудочка максимально приближенной по форме к физиологичной у пациентов с переднеперегородочными аневризмами при его реконструкции по методу Menicanti.

2. Провести оценку состояния остаточной полости аневризматического мешка и эндовентрикулярной заплаты после реконструкции ЛЖ по методу Menicanti у пациентов с переднеперегородочными аневризмами ЛЖ.

3. Провести комплексную оценку течения ХСН после операций хирургической реконструкции ЛЖ по Menicanti и модифицированной методики хирургической реконструкции ЛЖ по Menicanti: сравнить динамику показателя теста шестиминутной ходьбы, пикового потребления кислорода (пик Vo_2) и вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/Vco_2) при спировелоэргометрии.

Материалы и методы исследования

Клиническая характеристика пациентов. Исследования выполняются у пациентов с ишемической болезнью сердца и передне-перегородочными аневризмами левого желудочка, которым планируется проведение хирургической реконструкции левого желудочка по методике Menicanti., отвечающим следующим критериям включения:

- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- Фракция выброса ЛЖ равная или менее 40% по данным Эхо-КГ;
- Передне-перегородочная аневризма ЛЖ по данным Эхо-КГ;
- Конечно-систолический индекс ЛЖ равный или более 60мл/м² по данным Эхо-КГ;
- Инфаркт миокарда в анамнезе;

- Сердечная недостаточность II-IV функционального класса по NYHA

Критерии исключения:

- Органические пороки сердца ревматической и инфекционной этиологии;
- Инфаркт миокарда острой стадии;
- Острое нарушение мозгового кровообращения;
- Сопутствующая патология, являющаяся противопоказанием к операции с искусственным кровообращением.
- Алгоритм исследования приведен на рисунке 9.

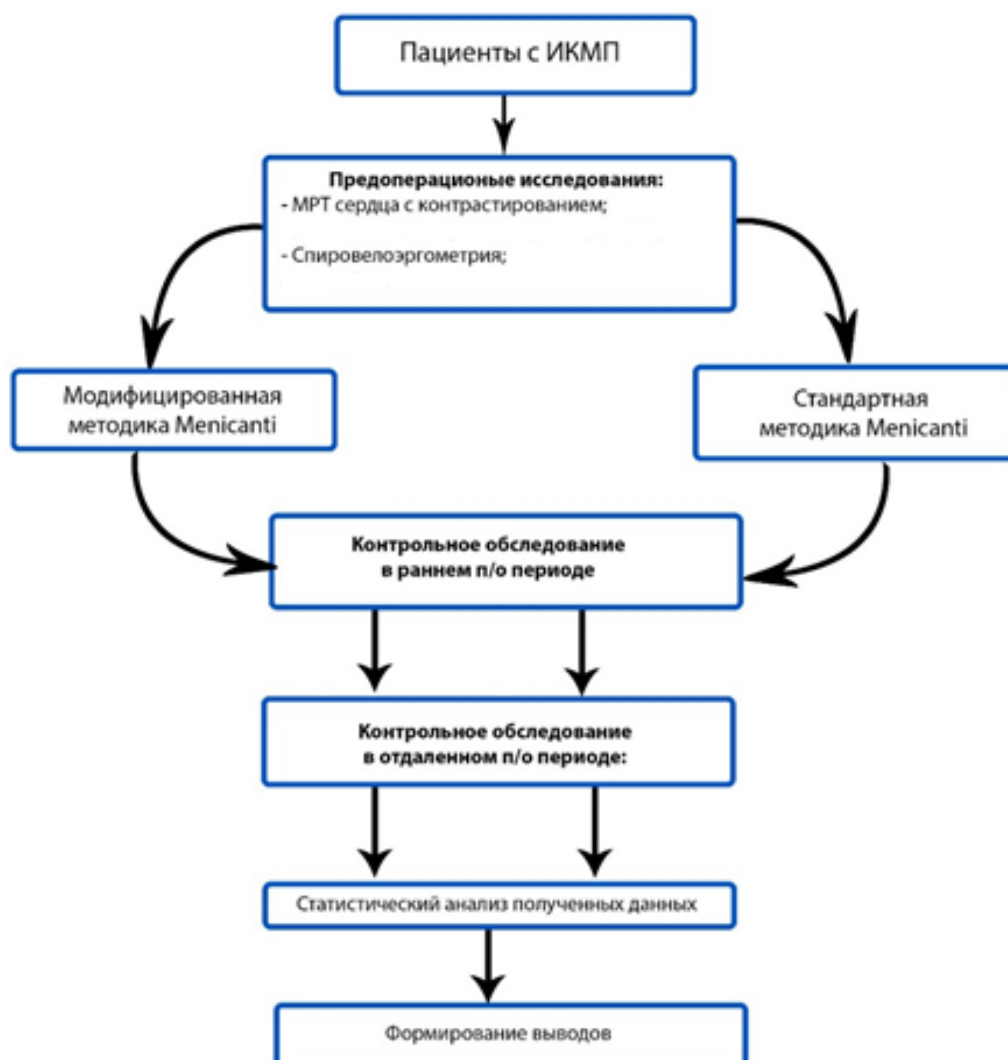


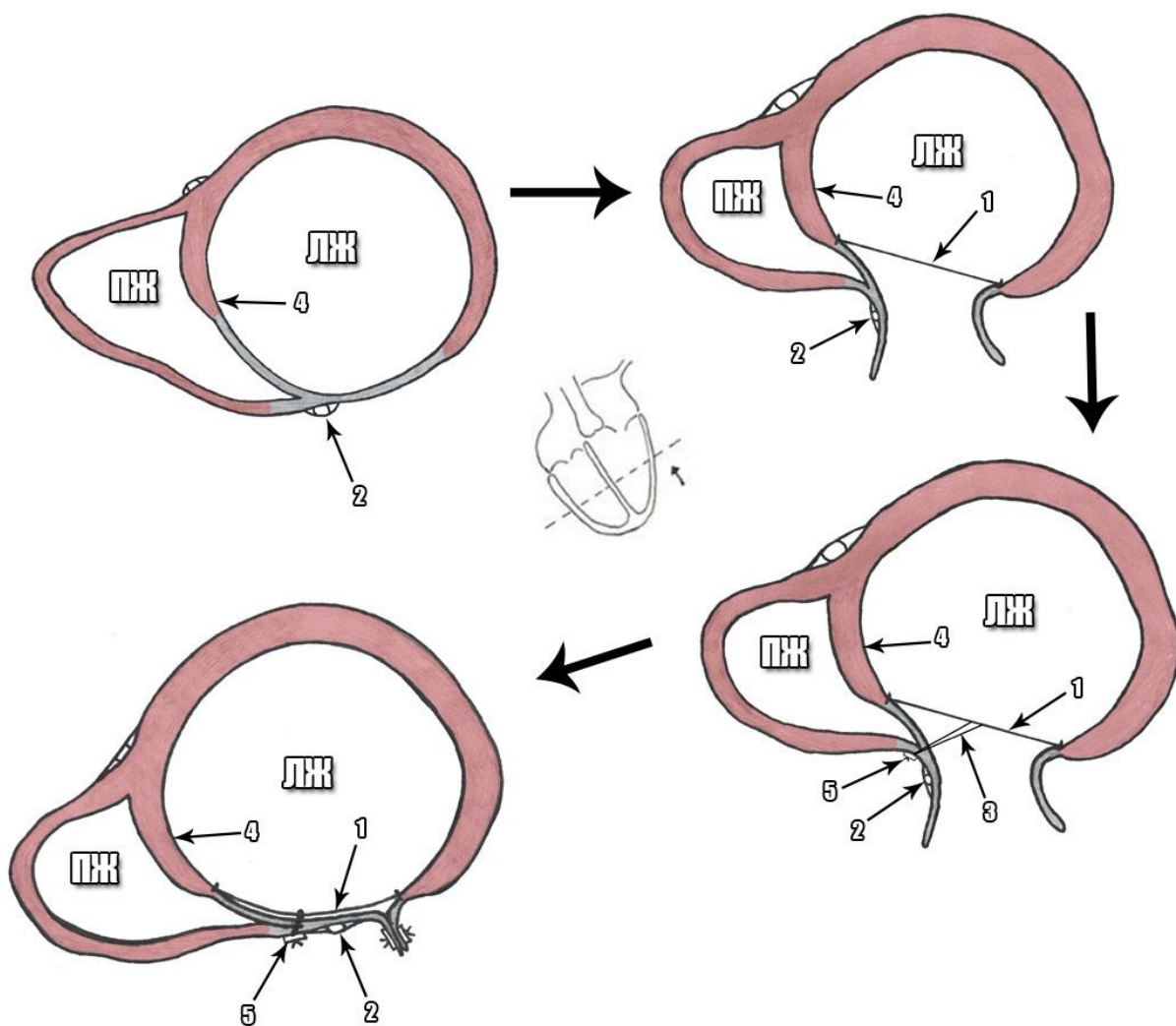
Рисунок 9 – Дизайн исследования модифицированной методики реконструкции по методу Menicanti у пациентов с переднеперегородочными аневризмами

Всем больным при поступлении выполняется комплекс клинических, инструментальных и лабораторных исследований по разработанному алгоритму. Всем

пациентам проводится эхокардиография (Эхо-КГ) на ультразвуковых системах «Siemens Acuson Sequoia 512» до операции, в раннем и отдаленном послеоперационных периодах после оперативного лечения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводится на томографе Toshiba «Vantage Titan» с индукцией поля 1,5Т. В качестве контрастирующих агентов применяются препараты на основе хелатных комплексов гадолиния («Магневист» 0,5, «Гадовист» 1,0). Полученные изображения позволяют оценить следующие параметры: размеры камер сердца и показатели глобальной сократительной функции ЛЖ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ); массу миокарда ЛЖ (ММ Ж); процентное содержание рубцовой ткани ЛЖ; процентное содержание жизнеспособного миокарда ЛЖ; массу жизнеспособного миокарда ЛЖ. Тест 6-минутной ходьбы проводится в соответствии со стандартным протоколом для данного теста. Кардиореспираторное тестирование (СВЭМ) включенных в исследование пациентов проводится с использованием системы SHILLER CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro (Швейцария) по протоколу RAMP с начальной ступенью 50 Вт и с непрерывно возрастающей физической нагрузкой с линейным увеличением нагрузки на 8 Вт каждую минуту. В ходе исследования оцениваются следующие параметры: Время теста, мин; Время восстановления после нагрузочного теста, мин; Толерантность к физической нагрузке, Вт – максимально переносимая пациентом нагрузка при СВЭМ, Респираторное дыхательное отношение (RER) – отношение между продукцией углекислого газа и потреблением кислорода в процессе аэробного окисления; Пиковое потребление кислорода (пик V_{O_2}), мл/кг/мин – потребление кислорода на фоне максимальной физической нагрузки при СВЭМ. Вентиляционный эквивалент по углекислому газу (VE/V_{CO_2}) определяет вентиляционные потребности при данном количестве выделенного CO_2 .

Сроки обследования: до операции, через 2 недели после и в срок 6-18 месяцев после оперативного лечения.

На рисунке 10 приведена схема выполнения оперативного пособия по новому способу.



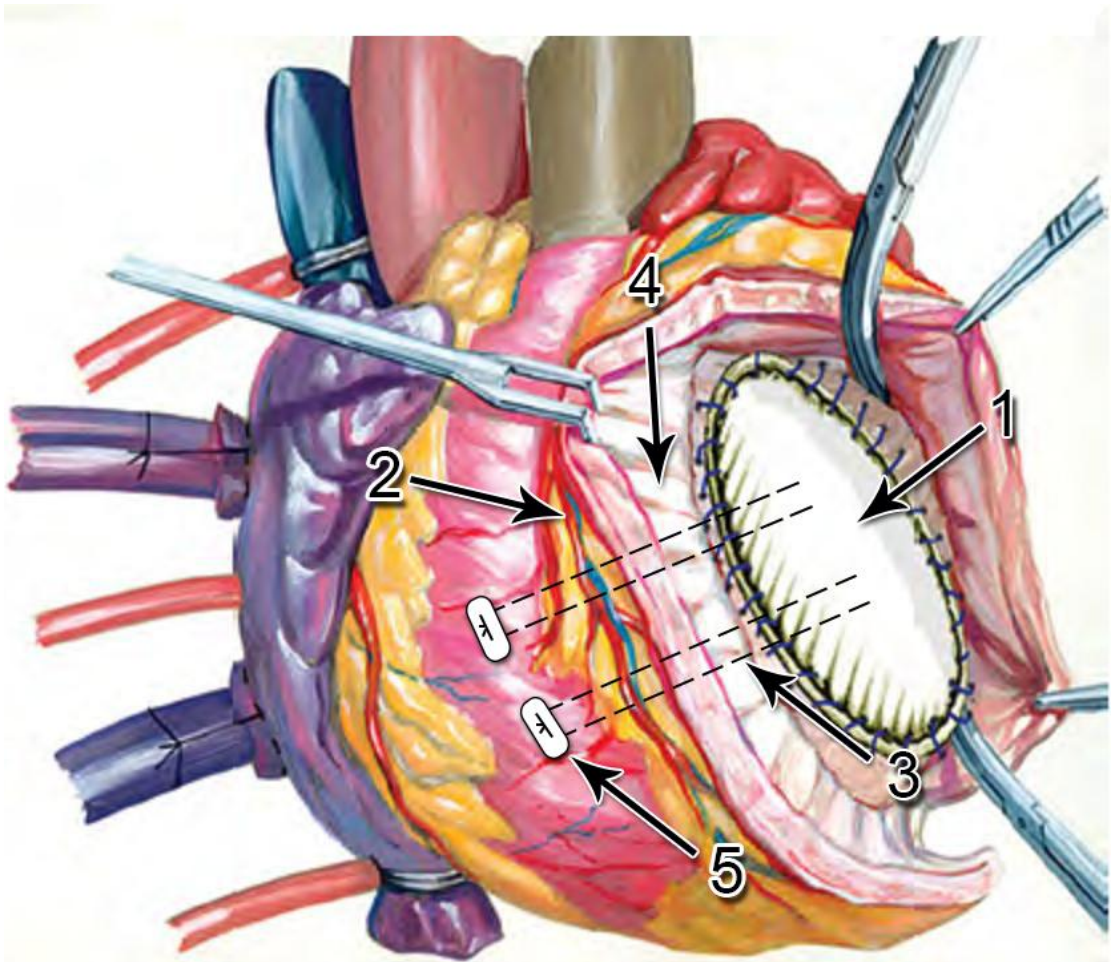
1 - Эндовентрикулярная заплатка; 2 - Передняя нисходящая артерия; 3 - П-образный шов; 4 - Межжелудочковая перегородка; 5 – Синтетическая прокладка.

Рисунок 10 – Схема выполнения модифицированной методики реконструкции по методу Menicanti у пациентов с переднеперегородочными аневризмами (поперечный срез сердца)

Оперативное пособие осуществляется в следующем порядке.

Пациента берут в операционную. Дают вводный наркоз, интубируют, канюлируют центральные вены и лучевую артерию слева. В условиях нейролептаналгезии операционное поле обрабатывают раствором антисептика, ограничивают операционное поле. Разрезают кожу, подкожную клетчатку, выполняют срединную стернотомию. Проводят широкую Т-образную перикардиотомию. После вскрытия перикарда вводят раствор гепарина (из расчета 300 ЕД на 1 кг массы тела больного). Вариант подключения аппарата искусственного кровообращения выбирают в соответствии с планируемым объемом операции. Накладывают зажим на аорту.

Кардиоплегию проводят раствором «Кустодиол» путем антеградного введения в корень аорты, после достижения асистолии, дополняют локальной гипотермией ледяной кашицей. Вентрикулотомию проводят в наиболее истонченной части левого желудочка. Накладывают эндовентрикулярный кисетный шов нитью «Prolene» 4-0 по границе между неизменным миокардом и рубцом. Согласно методике L.Menicanti, используют специальный сайзер — Mannequin, который имеет эллиптическую форму, а также физиологичное отношение продольной и поперечных осей. Кисетный шов затягивают на сайзере. Заплату овальной формы из материала Gore-Tex вырезают в соответствии с дефектом стенки ЛЖ, оставшимся после затягивания кисетного шва, и подшивают обвивным швом к внутренней поверхности левого желудочка по кисетному шву. Заплату ориентируют по длинной оси ЛЖ, для придания левому желудочку эллиптической формы. Накладывают 2 П-образных шва - монофиламентными нитями на эндовентрикулярную заплату, с выведением их на поверхность эпикарда через межжелудочковую перегородку правее передней нисходящей артерии - 2 на 1,5 см. Производят ушивание разреза левого желудочка двухрядным швом с дезаэрацией на последних швах. Проводят мероприятия по профилактике воздушной эмболии. Производят снятие зажима с аорты. Швы на эндовентрикулярную заплату завязывают на синтетических прокладках - 5. В результате происходит фиксация центральной части эндовентрикулярной заплаты к внутренней поверхности остатков аневризматического мешка (рисунок 11). Отключают аппарат искусственного кровообращения. Дренажи в полость перикарда и переднее средостение. Металлоостеосинтез грудины проволочными лигатурами. Послойное ушивание раны.



1 - Эндовентрикулярная заплата; 2 - Передняя нисходящая артерия; 3 - П-образный шов; 4 - Межжелудочковая перегородка; 5 – Синтетическая прокладка.

Рисунок 11 – Выполнение модифицированной методики реконструкции по методу Menicanti у пациентов с переднеперегородочными аневризмами на этапе ушивания стенки левого желудочка

Результаты. За отчетный период с апреля 2020 года в исследование проспективно включено 3 пациента. Из них 2 выполнена стандартная методика, 1 пациенту модифицированная методика реконструкции левого желудочка по методу Menicanti. На данном этапе выборка пациентов, для выполнения статистического анализа данных, недостаточна.

На сайте [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) зарегистрирована информационная база, включающая целевых больных. Идентификационный номер: NCT04489355

Проведен анализ литературы, не отмечено подобной методики для уменьшения полости между интравентрикулярной заплатой и верхушкой левого желудочка, полученный патент РФ говорит об уникальности данной методики.

Ретроспективно проанализированы данные больных, соответствующих критериям отбора пациентов в исследование, и которым были выполнены исследования по плану настоящей научно-исследовательской работы в дооперационном и раннем послеоперационном периоде. Всем больным была выполнена стандартная методика реконструкции левого желудочка по методу Menicanti в сочетании с аортокоронарным шунтированием.

В данную часть исследования, было отобрано 54 медицинских карты пациентов с ишемической болезнью сердца и передне-перегородочными аневризмами левого желудочка, которым было показано проведение хирургической реконструкции левого желудочка по методике Menicanti, соответствующие критериям отбора пациентов в исследование.

Основные жалобы, предъявляемые пациентами, были типичными для ИБС и ХСН: одышка при физической нагрузке, быстрая утомляемость (слабость), ощущение сердцебиения, периферические отеки, боли в грудной клетке. Средний возраст составил $61,4 \pm 4,1$ года, 98,1% пациентов были мужского пола, медианный ИМТ – $27,6 \pm 3,36$. ФК ХСН III-IV градации имело 18 (33,3%) пациентов. Средняя дистанция теста шестиминутной ходьбы в данной группе составила - 396 ± 54 м. У большинства пациентов (26 человек (89,6%)), включенных в данную часть исследования, дооперационно оценивался функциональный класс и тяжесть сердечной недостаточности различными методами, включающими в себя проведение теста 6-ти минутной ходьбы, выполнение спирометрии по протоколу RAMP с определением потребления кислорода на пике нагрузки. Остальным (11,4%) пациентам нагрузочные пробы не проводились вследствие наличия противопоказаний к проведению данных проб (наличие флотирующего тромбоза полостей сердца, клинически выраженные желудочковые нарушения ритма).

По данным дооперационной СВЭМ, медианное пикVO_2 составило $14,1 \pm 3,43$ мл/кг/мин, что безусловно соответствует течению тяжелой сердечной недостаточности. Дополнительные переменные, полученные при СВЭМ, представлены в таблице 6. По данным Эхо-КГ, выполненной дооперационно, медианная ФВ ЛЖ у пациентов перед КШ составила 33,0 [27,5; 36,25] %, медианный КСИ ЛЖ составил $75,0 [67,9; 89,1]$ мл/м² (таблица 14).

Таблица 14 – Основные дооперационные эхокардиографические характеристики пациентов с ИКМП перед КШ

Показатель	Значение
КДО ЛЖ, мл	220,5 [207,5; 248,2]
КСО ЛЖ, мл	149,0 [126,2; 180,0]
ФВ ЛЖ, %	33,0 [27,5; 36,25]
УО ЛЖ, мл	72,0 [62,0; 80,0]
СИ, л/мин/м ²	2,35 [1,97; 2,52]
КДИ, мл/м ²	111,9 [103,3; 128,3]
КСИ, мл/м ²	75,0 [67,9; 89,1]
ММ ЛЖ, г	227 [187; 256]

При проведении процедуры МРТ сердца с парамагнитным контрастированием, производилась оценка функциональных величин КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, а также толщина стенок ЛЖ у пациентов с ИКМП перед КШ. Методика отсроченного контрастирования препаратами на основе комплексов гадолиния, позволила четко дифференцировать постинфарктные рубцовые изменения и зоны здорового (жизнеспособного) миокарда. На основании суммарной информации о сократительной дисфункции и протяженности трансмурального включения контрастного препарата делался вывод о протяженности рубцовой трансформации ЛЖ. Основные показатели МРТ сердца с контрастированием в группе КШ, представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Предоперационные показатели МРТ сердца с парамагнитным контрастированием у пациентов с ишемической болезнью сердца и передне-перегородочными аневризмами левого желудочка

Показатель	Значение
КДО ЛЖ, мл	240,0 [225,0; 272,0]
КСО ЛЖ, мл	183,5 [155,0; 204,0]
ФВ ЛЖ, %	27,0 [21,6; 33,4]
ММ ЛЖ, г	232,0 [198,2; 294,0]
% остаточного жизнеспособного миокарда ЛЖ	65,0 [58,0; 73,0]

При выполнении контрольного ЭхоКГ исследования в раннем послеоперационном периоде (в среднем на 9-е сутки после операции) в данной группе пациентов получены статистически значимые изменения большинства эхокардиографических показателей функции ЛЖ: уменьшение размеров и объема полости ЛЖ (КДО ЛЖ - 148,0 [134,5; 170,0]

мл, КСО ЛЖ - 88,0 [79,0; 109,5] мл), увеличение медианной ФВ ЛЖ до 39,5 [35,7; 45,0] (таблица 16).

Таблица 16 – Основные эхокардиографические показатели после КШ в раннем послеоперационном периоде

Показатель	До операции	После операции	p-value
КДО ЛЖ, мл	220,5 [207,5; 248,2]	148,0 [134,5; 170,0]	0,01
КСО ЛЖ, мл	149,0 [126,2; 180,0]	88,0 [79,0; 109,5]	0,01
ФВ ЛЖ, %	33,0 [27,5; 36,25]	39,5 [35,7; 45,0]	0,001
УО ЛЖ, мл	72,0 [62,0; 80,0]	60,0 [53,0; 65,5]	0,253
СИ, л/м ²	2,35 [1,97; 2,52]	2,0 [1,8; 2,5]	0,25
КДИ ЛЖ, мл/м ²	111,9 [103,3; 128,3]	74,1 [68,7; 84,7]	0,01
КСИ ЛЖ, мл/м ²	75,0 [67,9; 89,1]	44,4 [39,7; 56,1]	0,01
ММ ЛЖ, г	227 [187; 256]	188 [167,0; 233,0]	0,02

Таким образом, на данный момент, были получены предварительные результаты проведенных хирургических вмешательств в контрольной группе пациентов. В дальнейшем будет проводиться набор пациентов в основную группу исследования, подробный погрупповой и межгрупповой анализ с использованием современных статистических методов, формирование выводов, публикация результатов исследования согласно плану проведения прикладного научного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, на данном этапе было изучена возможность выполнения методики реконструкции левого желудочка по методу Menicanti с отработкой операционного протокола. Выполнен анализ литературы с изучением возможных модификаций оперативного пособия по реконструкции левого желудочка, на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрирована информационная база, включающая целевых больных. Начат набор пациентов в исследование с использованием разработанного протокола обследования больных в до- и послеоперационном периоде. Ретроспективно проанализированы данные больных, соответствующих критериям отбора пациентов в исследование, и которым были выполнены исследования по плану настоящей научно-исследовательской работы в до- и раннем послеоперационном периоде.

Первые полученные результаты говорят о том, что вмешательство на митральном клапане, выполненное одновременно с септальной миектомией при ГКМП ведет к более значимому снижению градиента в ВОЛЖ, нежели без вмешательства на клапане. Для оценки отдаленных результатов и построения прогностических моделей необходимо продолжить набор клинического материала и проспективную оценку результатов у прооперированных пациентов.

Респираторные осложнения и ОПП в послеоперационном периоде реконструктивных операций дуги аорты характеризуются высокой частотой развития. Результаты подтверждают, что метод СПЛА в сочетании с ИВЛ редуцированными объемами при операциях реконструкции грудной аорты в условиях ГЦА и АУПГМ является достаточно безопасным. Требуются дальнейшие исследования для изучения эффектов СПЛА в сочетании с ИВЛ редуцированными объемами во время операций реконструкции грудной аорты.

На основании предварительно проанализированных данных можно говорить о том, что применение колхицина у пациентов с ИБС по предложенной схеме позволяет уменьшить проявления системного воспалительного ответа после перенесенных операций АКШ с ИК, что подтверждается уменьшением частоты развития пароксизмов ФП, плевритов и перикардитов в рамках постперикардотомного синдрома. Полученные результаты свидетельствуют о непосредственном участии ИЛ-6 в процессах системного иммунного ответа. Комплексная оценка динамики про- и противовоспалительных цитокинов с помощью технологии Multiplex FLEXMAP может быть использована для изучения особенностей изменения цитокинового профиля и профилактики развития постоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов.

Новые медицинские технологии, разрабатываемые в рамках темы ПНИ

1. Метод защиты легких при операциях в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста
2. Прогнозирование отдалённых результатов хирургического лечения обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии
3. Применение колхицина в качестве профилактики развития постперикардотомного синдрома и фибрилляции предсердий в рамках системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных
4. Формирование полости левого желудочка сердца у пациентов с переднеперегородочными аневризмами при его реконструкции по методу L.Menicanti

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

1. Способ формирования полости левого желудочка сердца, максимально приближенной к физиологичной, у пациентов с переднеперегородочными аневризмами при его реконструкции по методу I. Menicanti [Текст]: пат. 2620049 Рос. Федерация: МПК А61И 17/00/ Шипулин В.М., Петлин К.А., Пряхин А.С., Кузнецов М.С., Андреев С.Л., Александрова Е.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". - № 2016122806; заявл. 08.06.16; опубл. 22.05.17, Бюл. № 5.
2. Пряхин А.С., Шипулин В.М., Андреев С.Л., Александрова Е.А., Шипулин В.В., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Усов В.Ю. Предоперационное применение контрастной магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией, подвергнутых хирургической реконструкции левого желудочка. //Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т.;35, № 2. С. 131–139. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-131-139.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бураковский В. И. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство. М.: Медицина, 1989.
2. Руководство по кардиоанестезиологии и интенсивной терапии. 2-е изд., доп. и перераб. Под ред. А.А. Бунятына. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015.
3. Kilpatrick B., Slinger P. Lung protective strategies in anaesthesia // *British J. of Anaesthesia*. — 2010. — Vol. 105. — P 108–116.
4. Кузьков В.В., Кузбков В.В., Суборов Е.В., Фот Е.В. и др. Послеоперационные дыхательные осложнения и ОРДС легче предупредить, чем лечить // *Анестезиология и реаниматология*. — 2016. — Т. 61, № 6. — С. 461-467.
5. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Мерзляков В.Ю. и др. Факторы риска и система прогнозирования развития послеоперационных легочных осложнений у кардиохирургических пациентов // *Креативная кардиология*. — 2011. — № 2. — С. 24-36.
6. Schlensak C., Doenst T., Preußer S., Wunderlich M., Kleinschmidt M., Beyersdorf F. Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres // *Eur. J. of Cardio-thoracic Surgery*. — 2001. — Vol. 19. — P. 326-332.
7. Francisco I. B., Carvalho E.M., Gologorsky E., Barron M., Hassan M., Salerno T.A. Gas exchange during lung perfusion/ventilation during cardiopulmonary bypass: Preliminary results of A pilot study // *Open J. of Cardiovascular Surgery*. — 2010. — Vol. 3. — P. 1-7.
8. Kilpatrick B., Slinger P. Lung protective strategies in anaesthesia // *British J. of Anaesthesia*. — 2010. — Vol. 105. — P. 108–116.
9. Emad Al.J., Zakkar M., Fiorentino F., Angelini G.D. Pulmonary protection strategies in cardiac surgery: Are we making any progress? // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. — 2015 — Vol. 2015. — P. 8.
10. Nearman H., Nerman Y., Klick J.C., Eisenberg P., Pesa N. Perioperative complications of cardiac surgery and postoperative care // *Critical care clinics*. — 2014 — Vol. 30, Issue 3. — P. 527-555.
11. Young R. W. Prevention of lung injury in cardiac surgery: a review // *J. of Extra Corporeal Technology*. — 2014. — No. 46. — P. 130-141.
12. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Медведев А.П. и др. Технология «бьющееся сердце и дышащие легкие» при хирургических вмешательствах на клапанах сердца // *Медицинский альманах*. — 2013. — № 4. — С. 21-26.

13. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Сандалкин А.П. и др. Комбинированные технологии органопротекции при обеспечении кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением // Медицинский альманах. — 2015. — № 3. — С. 102-108.
14. Schlensak C., Doenst T., Preußer S., Wunderlich M., Kleinschmidt M., Beyersdorf F. Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres // Eur. J. of Cardio-thoracic Surgery. — 2001. — Vol. 19. — P. 326-332.
15. Yiliam F. Rodriguez-Blanco, Garcia L., Brice T., Ricci M., Salerno T.A. Deep hypothermic circulatory arrest with lung perfusion/ventilation in a patient with acute type A aortic dissection // Case Reports in Medicine. — 2012. — Vol. 2012.
16. Francisco I. B., Carvalho E.M., Gologorsky E., Barron M., Hassan M., Salerno T.A. Gas exchange during lung perfusion/ventilation during cardiopulmonary bypass: Preliminary results of A pilot study // Open J. of Cardiovascular Surgery. — 2010. — Vol. 3. — P. 1-7.
17. Yinglong Liu, Qiang Wang, Xiaodong Zhu, Dongqing Liu, Shiwei Pan, Yingmao Ruan, Yongli Li. Pulmonary Artery Perfusion With Protective Solution Reduces Lung Injury After Cardiopulmonary Bypass // The Society of Thoracic Surgeons. — 2000. — No. 69. — P. 1402–1407.
18. Francisco I.B. Macedo, Carvalho E.M., Gologorsky E., Salerno T.A. Lung ventilation/perfusion may reduce pulmonary injury during cardiopulmonary bypass // J. of Thoracic and Cardiovasc. Surgery. — 2009. — Vol. 139, No. 1. — P. 234-236.
19. The 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy have been published // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35, No. 41. — P. 2849-2950. doi: 10.1093/eurheartj/ehu375.
20. Cardim N., Galderisi M., Edvardsen T., Plein S., Popescu B.A., D'Andrea A., Bruder O., Cosyns B., Davin L., Donal E., Freitas A., Habib G., Kitsiou A., Petersen S.E., Schroeder S., Lancellotti P., Camici P., Dulgheru R., Hagendorff A., Lombardi M., Muraru D., Sicari R. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association // Eur. Heart J. – Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 16, No. 3. – 280 p. doi: 10.1093/ehjci/jeu291.
21. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Link M.S., Naidu S.S., Nishimura R.A., Ommen S.R., Rakowski H., Seidman C.E., Towbin J.A., Udelson J.E., Yancy C.W. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, No. 25. – P. e212-e260. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.011.
22. Sorajja P., Ommen S.R., Holmes D.R., Dearani J.A., Rihal C.S., Gersh B.J., Lennon R.J., Nishimura R.A. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125, No. 20. – P. 2374-2380. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076257.
23. Shiv Kumar Agarwal, Srikanth Vallurupalli, Barry F. Uretsky, Abdul Hakeem. Effectiveness of colchicine for the prevention of recurrent pericarditis and post-pericardiotomy syndrome: an updated meta-analysis of randomized clinical data // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacotherapy* – 2015. – Vol. 1, Issue 2. – P. 117–125. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv001>.
24. Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J., Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – No. 56. – P. 623–630.
25. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. COPPS Investigators et al (2011) Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, No. 21. – P. 2290–2295.
26. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. COPPS-2 Investigators et al (2014) Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312, No. 10. – P. 1016–1023.
27. Seferovic P.M., Ristic A.D., Maksimovic R., Simeunovic D.S., Milinkovic I., Seferovic Mitrovic J.P., Kanjuh V., Pankuweit S., Maisch B. Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004 // *Heart Fail. Rev.* – 2013. – No. 18. – P. 255–266.
28. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, No. 26. – P. 2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31733140.)
29. Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Шипулин В.В., Козлов Б.Н. Современное состояние проблемы хирургического лечения ишемической кардиомиопатии // *Кардиология.* – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 71-82. <https://doi.org/10.18087//cardio.2019.9.n329>.

30. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81, No. 4. – P. 1161–72. PMID: 2138525.
31. Menicanti L., Di Donato M. The Dor procedure: what has changed after fifteen years of clinical practice? // *J. of Thoracic and Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 124, No. 5. – P. 886–890. PMID: 12407369.
32. Castelvechio S., Garatti A., Gagliardotto P.V., Menicanti L. Surgical ventricular reconstruction for ischaemic heart failure: state of the art // *Eur. Heart J. Supplements*. – 2016. – Vol. 18, Suppl E. – P. E8–14. doi: 10.1093/eurheartj/suw028.
33. DiDonato M., Sabatier M., Dor V., Toso A., Maioli M., Fantini F. Akinetic versus dyskinetic postinfarction scar: Relation to surgical outcome in patients undergoing endoventricular circular patch plasty repair // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29, No. 7. – P. 1569-1575.