

Ляпина И. Н.¹, Мартынюк Т. В.², Богданов Л. А.¹, Стасев А. Н.¹, Кузьмина Ю. Е.³, Дрень Е. В.¹, Горбатовская Е. Е.¹, Маркова Ю. О.¹, Хуторная М. В.¹, Кутихин А. Г.¹, Барбараш О. Л.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова, Москва, Россия

³ ООО «Каноха», Краснодар, Россия

ПРИЖИЗНЕННАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ И СОСУДОВ ЛЕГКИХ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Цель	Изучить морфологические особенности легочной ткани и сосудов легких у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с приобретенными пороками митрального клапана (МК), с показаниями к хирургическому лечению.
Материал и методы	В одномоментное исследование включены 105 пациентов с приобретенным пороком МК неинфекционного генеза (медиана возраста 60,0 [51,0; 66,0] года, 55,24% мужчин), которым проводилась коррекция порока в условиях искусственного кровообращения в период с 2024 г. по март 2025 г. Верификация ЛГ выполнялась с помощью катетеризации правых камер сердца до коррекции порока. У 26 пациентов с пороком МК и ЛГ и 12 пациентов без ЛГ интраоперационно проведена пункционная биопсия ткани легкого для оценки изменения паренхимы легкого и микрососудистого русла.
Результаты	У пациентов с пороком МК и ЛГ состояние артериол характеризовалось большей площадью гиперплазии интимы и преимущественно наличием тромбоза (34,6%). У пациентов с пороком МК без ЛГ чаще определялся частичный тромбоз артериол (41,66%) и у 41,66% наблюдались полнокровные артериолы. При морфометрии сосудов легких отмечено, что наличие уровня расчетного систолического давления в легочной артерии 38 мм рт. ст. и выше по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) до операции имеет умеренную обратную корреляцию с площадью сосудистой стенки (коэффициент ранговой корреляции тау (τ) Кендалла = -0,34; $p=0,01$), умеренную прямую связь с наибольшей толщиной в месте гиперплазии интимы артериолы ($\tau=0,39$; $p=0,04$). Выявлена умеренная обратная связь между систолической экскурсией кольца трикуспидального клапана (1,7 см и более) и наибольшей толщиной в месте гиперплазии интимы артериолы ($\tau=-0,47$; $p=0,04$). Поражение МК по типу стеноза ассоциируется с наличием тромбированных капилляров (отношение шансов – ОШ 8,75; 95% доверительный интервал – ДИ 1,1–69,5; $p=0,029$), а также очаговым интерстициальным фиброзом (ОШ 10,66; 95% ДИ 0,89–126,78; $p=0,046$). Наличие митрального стеноза имеет умеренную корреляцию с периваскулярным фиброзом ($\tau=0,41$; $p=0,005$). Индекс массы тела 25 кг/м ² и выше ассоциируется с уменьшением шансов утолщения меди артериолы (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,02–1,01; $p=0,03$).
Заключение	Выраженность ЛГ и дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ до коррекции порока МК могут отражать морфометрические изменения легочных сосудов. Характер поражения МК по типу его стеноза ассоциируется с более чем 8-кратным увеличением шансов наличия тромбированных капилляров и 10-кратным увеличением шансов наличия очагового интерстициального фиброза. Наличие избыточной массы тела или ожирения ассоциируется с 85% уменьшением шансов утолщения меди артериолы согласно результатам морфометрии сосудов легких.
Ключевые слова	Легочная гипертензия; приобретенные пороки сердца; морфология паренхимы легких; морфология и морфометрия сосудов легких
Для цитирования	Lyapina I.N., Martynyuk T.V., Bogdanov L.A., Stasev A.N., Kuz'mina Yu.E., Dren' E.V. et al. Histological Analysis of Lung Tissue and Pulmonary Vessels in Cardiac Surgery Patients with Mitral Valve Disease and Pulmonary Hypertension. Kardiologiia. 2025;65(10):59–70. [Russian: Ляпина И. Н., Мартынюк Т. В., Богданов Л. А., Стасев А. Н., Кузьмина Ю. Е., Дрень Е. В. и др. Прижизненная морфологическая картина легочной ткани и сосудов легких у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана и легочной гипертензией. Кардиология. 2025;65(10):59–70].
Автор для переписки	Ляпина Ирина Николаевна. E-mail: zaviirina@mail.ru

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – синдром, представленный многообразием фенотипов. Несмотря на этиологический фактор развития ЛГ наблюдаются закономерные структурно-функциональные нарушения правого желудочка (ПЖ), что непосредственно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов при несвоевременном начале лечения.

Наиболее часто в клинической практике среди пациентов с ЛГ встречаются лица с патологией левых камер сердца и посткапиллярной ЛГ (группа 2 согласно имеющейся классификации ЛГ) на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). В то же время характер течения ЛГ у пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС) и сохраненной ФВ ЛЖ изучен не до конца. В особенности речь идет о кардиохирургических пациентах с ППС и влиянии ЛГ на дооперационный характер тяжести пациента и периоперационное течение заболевания в зависимости от динамики ЛГ.

Пациентов с митральным стенозом (МС), а также с митральной недостаточностью в среднем в 40% случаев характеризует умеренное повышение расчетного систолического давления в легочной артерии (рСДЛА) 50 мм рт. ст. и более согласно данным трансторакальной эхокардиогра-

фии (ЭхоКГ). У лиц с аортальным стенозом умеренная ЛГ идентифицируется в 29% случаев. В то же время при аортальной недостаточности до 24% больных имеют тяжелую ЛГ с уровнем рСДЛА 60 мм рт. ст. и более [1]. Наличие умеренной ЛГ с уровнем рСДЛА 48 мм рт. ст. и выше ассоциируется с увеличением риска повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, трансплантации сердца и летального исхода в 3 раза [2–5]. В свою очередь идентификация тяжелой ЛГ до коррекции ППС связана с повышением риска летального исхода в процессе хирургического вмешательства, а также в рамках раннего послеоперационного периода и при отдаленном наблюдении по сравнению с таковым у пациентов с низкой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ или наличием умеренной ЛГ [1, 6, 7].

Важно отметить, что не у всех пациентов с ППС, имеющих дооперационную ЛГ, наступает ее регресс в послеоперационном периоде даже при условии эффективно проведенной операции на клапанах сердца и при наличии сохраненной систолической функции ЛЖ [7].

Поэтому последнее десятилетие посвящено непрекращающемуся поиску и изучению новых предикторов прогноза для лиц с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца, представленных в виде параметров, отражающих ремоделирование сердца и нарушение внутрисердечной гемодинамики, биомаркеров крови, составляющих коморбидного фона пациента [1, 5].

Центральная иллюстрация. Прижизненная морфологическая картина легочной ткани и сосудов легких у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана и легочной гипертензией



ИК – искусственное кровообращение, КПОС – катетеризация правых отделов сердца, ЛГ – легочная гипертензия, МК – митральный клапан, ПЖ – правый желудочек, ЭхоКГ – эхокардиография

В качестве маркера тяжести состояния пациента представляется актуальным изучить особенности морфологической картины легочной ткани и сосудов легких перед хирургической коррекцией приобретенного порока митрального клапана (МК) в зависимости от наличия ЛГ и ее выраженности, а также характера поражения клапанного аппарата и сопутствующей патологии.

Цель

Изучить морфологические особенности легочной ткани и сосудов легких у пациентов с ЛГ, ассоциированной с приобретенными пороками МК, с показаниями к хирургическому лечению (Центральная иллюстрация).

Материал и методы

В одномоментное исследование включены 105 пациентов с приобретенным пороком МК неинфекционного генеза (медиана возраста 60,0 [51,0; 66,0] года, из них 55,24% мужчин), которым проводилась хирургическая коррекция порока в условиях искусственного кровообращения в период с января 2024 г. по март 2025 г. в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ). Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 7, 2024 г.). До хирургической коррекции порока все пациенты подписали информированное согласие на возможность использования их истории заболевания, данных проведенных обследований, выполнение интраоперационной биопсии легкого.

Критерии включения:

- планируемое кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения в виде изолированной коррекции порока МК или в сочетании с коррекцией порока трикуспидального клапана/аортального клапана у пациентов с ППС, ассоциированным с ревматической болезнью сердца или соединительнотканной дисплазией, или дегенеративным поражением;
- возраст пациента от 35 до 75 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- ППС вследствие инфекционного эндокардита;
- тяжелые сопутствующие заболевания, существенно влияющие на качество исследования (онкологическое заболевание, острое нарушение мозгового кровообращения с грубым неврологическим дефицитом, психические заболевания и пр.);

- заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста с 6-минутной ходьбой;
- острые состояния в течение 6 мес до хирургического лечения (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии – ЛА);
- наличие заболевания легких по причине собственного вклада в течение ЛГ (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, паренхиматозные заболевания легких).

Для оценки функционального состояния пациентов до коррекции порока был проведен тест с 6-минутной ходьбой в коридоре с разметкой 30 м. Тест проводили под контролем уровня одышки по 20-балльной шкале Борга и сатурации артериальной крови кислородом с помощью пульсоксиметра.

За 3 сут до операции выполняли трансторакальную ЭхоКГ на приборе экспертного класса (GE Vivid E9, США) с оценкой параметров стандартного протокола. Из дополнительных параметров по данным двумерной ЭхоКГ определены глобальная продольная деформация ЛЖ и глобальная продольная деформация свободной стенки ПЖ, систолическая функция ПЖ (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – TAPSE, фракционное изменение площади – ФИП ПЖ). Кроме того, оценено сердечно-сосудистое сопряжение ПЖ-ЛА, представленное отношением TAPSE к рСДЛА. Трехмерная ЭхоКГ использована при оценке фракции выброса ПЖ.

До хирургической коррекции ППС у 64 (60,9%) пациентов имелась высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ. Критериями, определяющими высокую вероятность ЛГ согласно данным ЭхоКГ, являлись скорость трикуспидальной регургитации 2,9 м/с и выше (рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше) и наличие дополнительных признаков ЛГ. У 45 из 64 пациентов, имеющих высокую вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ до операции, для подтверждения ЛГ выполняли катетеризацию правых отделов сердца (КПОС), по данным которой верифицированы критерии ЛГ согласно современным рекомендациям [8].

У 26 пациентов с подтвержденной ЛГ по данным КПОС и 12 пациентов с пороком МК без ЛГ интраоперационно проведена пункционная биопсия ткани легкого из переднего (S3) или медиального сегмента (SV) правого легкого с дальнейшей микроскопией готовых гистологических препаратов для оценки изменения паренхимы легкого и микрососудистого русла, состояния бронхов, проведением морфометрического исследования сосудов с оценкой: площади сосудистой стенки, просвета сосуда, площади сосудистых оболочек (интимы, меди, адвентиции).

Химическую фиксацию тканей осуществляли в двух сменах 10% нейтрального забуференного формалина

(ЭргоПродакшн) в течение 24 ч при комнатной температуре с заменой через первые 2 ч. После этого ткани промывали проточной водопроводной водой в течение 2 ч и подвергали дегидратации в этаноле возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95%, по 1 ч на каждую смену этанола). На следующем этапе дегидратированные биоптаты пропитывали в трех сменах расплавленного парафина «Гистомикс Экстра» (по 1 ч в каждой при 60°C, температура плавления парафина 54–56°C, ЭргоПродакшн) и далее заливали в парафин «Мистер Вакс Экстра» (температура плавления парафина 56–58°C, ЭргоПродакшн). Полученные парафиновые блоки охлаждали при 4°C. Гистологическую резку выполняли на ротационном микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific). На каждое стекло помещали 3 гистологических среза толщиной 3 мкм.

Прогрессивное окрашивание гематоксином и эозином выполняли с использованием гематоксилина Гариса

(ЭргоПродакшн) и водно-спиртового эозина (ЭргоПродакшн) согласно стандартному протоколу производителя: депарафинизация в ксилоле (3 смены по 5 мин, ЭКОС-1), отмывка в бидистиллированной воде, инкубация в гематоксилине Гариса 10 мин, подсинение в водопроводной воде, инкубация в эозине 2 мин, обезвоживание в 95% этаноле (3 смены по 5 мин), просветление срезов в ксилоле (3 мин). После этого срезы заключали в монтирующую среду на основе заменителя ксилола (DiaPath) под покровное стекло (ЭргоПродакшн).

С готовых микропрепаратов получали цифровые копии путем сканирования на слайд сканера Leica Aperio AT2 («Leica Biosystems», Германия) с использованием стандартных настроек. Полученные слайды анализировали с помощью программного обеспечения SlideViewer.

Измерения площади гиперплазии интимы, площади и толщины сосудистых оболочек, наибольшей толщины интимы в месте гиперплазии, периметра и просвета со-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов до хирургической коррекции порока МК

Показатель	Группа		p
	высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ (n=64)	без ЛГ по данным ЭхоКГ (n=41)	
Пол, мужчины, n (%)	34 (53,1)	24 (58,5)	0,383
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	61,0 [50,0; 67,0]	58,0 [50,0; 66,0]	0,601
Характер поражения клапанов сердца, n (%)			
Поражение МК			
стеноз	21 (32,8)	8 (19,5)	0,212
недостаточность	27 (42,2)	26 (63,4)	0,184
сочетание стеноза и недостаточности	16 (25,0)	7 (17,1)	0,442
Комбинированный ППС			
недостаточность или стеноз АК	9 (14,1)	9 (22,0)	0,383
недостаточность ТК	32 (50,0)	6 (14,6)	<0,001
Генез порока МК			
ревматическая болезнь сердца	36 (56,3)	14 (34,1)	0,043
синдром дисплазии соединительной ткани	16 (25,0)	22 (53,65)	0,011
Дегенеративный генез порока МК	7 (10,9)	1 (2,4)	0,213
частичный отрыв хорд МК	5 (7,8)	4 (9,75)	0,910
Характер сопутствующей кардиологической патологии и коморбидного статуса, n (%)			
Ритм сердца			
синусовый	26 (40,6)	21 (51,2)	0,344
фибрилляция предсердий:	38 (59,4)	20 (48,8)	0,494
• пароксизмальная	3 (7,9)	7 (35,0)	0,031
• персистирующая	22 (57,9)	7 (35,0)	0,130
• постоянная	13 (34,2)	6 (30,0)	0,882
ЖЭС (IVa – V градаций по Lown)	15 (23,4)	5 (12,2)	0,604
Артериальная гипертензия	49 (76,5)	28 (68,3)	0,114
Сахарный диабет 2-го типа	13 (20,3)	3 (7,3)	0,180
ХБП стадии 3a–5	30 (46,9)	14 (34,1)	0,004
Индекс массы тела >25,0 кг/м ²	39 (60,9)	23 (56,0)	0,861
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	27,0 [24,0; 30,7]	26,7 [23,9; 28,3]	0,260
Курение в анамнезе до операции, n (%)	23 (35,9)	16 (39,0)	0,002
Индекс курения, пачка-лет (Me [Q1; Q3])	0,0 [0,0; 9,5]	0,0 [0,0; 1,0]	0,304

ЛГ – легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; МК – митральный клапан; ППС – приобретенный порок сердца;

АК – аортальный клапан; ТК – трикуспидальный клапан; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Сравнительный анализ дооперационного характера ремоделирования левых и правых камер сердца по данным трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с пороком МК в зависимости от наличия ЛГ до операции

Показатель	Группа с пороком МК с высокой вероятностью ЛГ (n=64)	Группа с пороком МК без ЛГ (n=41)	p
Левые камеры сердца			
фракция выброса ЛЖ, %	64,8 [58,0; 67,0]	67,0 [64,0; 69,0]	0,173
конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,5 [4,9; 6,4]	5,95 [5,4; 6,7]	0,031
конечный систолический размер ЛЖ, см	3,8 [3,3; 4,2]	3,7 [3,3; 4,4]	0,044
конечный диастолический объем ЛЖ, мл	147,0 [110,0; 206,0]	167,0 [131,0; 209,0]	0,133
конечный систолический ЛЖ, мл	58,0 [41,0; 74,0]	58,0 [45,0; 90,0]	0,251
ударный объем ЛЖ, мл	84,0 [66,0; 113,0]	108,5 [94,0; 136,0]	0,007
размер ЛП, см	5,5 [5,1; 6,0]	4,9 [4,6; 5,8]	0,004
скорость максимальная на МК, см/с	220,0 [180,0; 260,0]	198,0 [168,0; 230,0]	0,272
скорость средняя на МК, см/с	125,0 [102,0; 170,0]	126,0 [95,0; 135,0]	0,811
градиент давления средний на МК, мм рт. ст.	7,8 [5,4; 13,0]	8,0 [4,2; 9,0]	0,541
глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ, %	-13,1 [-17,1; -10,3]	-17,0 [-24,0; -11,8]	0,153
Правые камеры сердца			
расчетное СДЛА, мм рт. ст.	47,0 [41,0; 60,0]	32,0 [27,0; 35,0]	<0,001
расчетное среднее ДЛА, мм рт. ст.	32,0 [27,0; 38,0]	23,0 [18,0; 26,0]	<0,001
переднезадний размер ПЖ, см	2,8 [2,1; 3,2]	2,2 [1,8; 2,4]	0,004
систолическая экскурсия кольца ТК (TAPSE), см	1,45 [1,3; 1,8]	1,95 [1,6; 2,2]	<0,001
сердечно-сосудистое сопряжение ПЖ-ЛА (TAPSE/рСДЛА), см/мм рт. ст.	0,024 [0,017; 0,033]	0,060 [0,052; 0,068]	<0,001
фракционное изменение площади ПЖ, %	33,5 [26,0; 42,5]	44,0 [40,0; 47,0]	0,002
фракция выброса ПЖ (трехмерная ЭхоКГ), %	28,5 [23,0; 38,5]	46,8 [45,4; 54,0]	0,022
конечный диастолический объем ПЖ (трехмерная ЭхоКГ), мл	157,0 [129,0; 177,0]	105,0 [78,0; 141,0]	0,007
конечный систолический объем ПЖ (трехмерная ЭхоКГ), мл	88,0 [80,5; 99,0]	72,0 [46,0; 80,0]	0,008
ударный объем ПЖ (трехмерная ЭхоКГ), мл	52,0 [40,0; 54,0]	69,0 [63,0; 74,5]	0,363
площадь ПП, см ²	27,3 [22,9; 30,0]	17,8 [15,6; 20,2]	0,033
деформация миокарда свободной стенки ПЖ, %	-15,8 [-19,2; -10,6]	-22,0 [-23,0; -17,5]	0,042
Недостаточность ТК, n (%)			
I степени	22 (34,4)	24 (58,5)	0,011
II степени	21 (32,8)	4 (9,8)	0,014
III степени	8 (12,5)	3 (7,3)	0,612
IV степени	6 (9,4)	1 (2,4)	0,332

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3], если не указано иное. ЭхоКГ – эхокардиография; МК – митральный клапан; ЛГ – легочная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДЛА – давление в легочной артерии; ПЖ – правый желудочек, ТК – трикуспидальный клапан; ЛА – легочная артерия; ПП – правое предсердие.

судов выполняли с использованием программы ImageJ (National Institutes of Health).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с отсутствием нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3]. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценку различий количественных показателей для двух независимых групп выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, качественных показателей – с применением критерия хи-квадрат

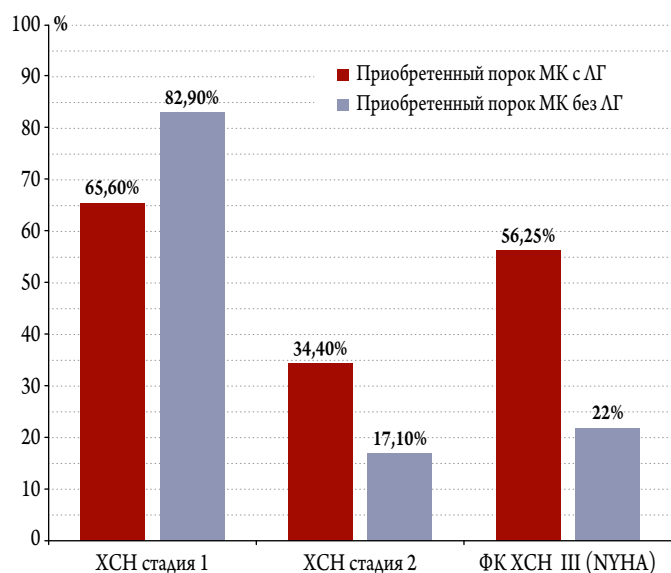
Пирсона. Для оценки связи между количественными и качественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции тау (τ) Кендалла. Прогностическая связь развития неблагоприятных исходов с факторами риска оценена посредством бинарной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характер поражения клапанного аппарата, сопутствующая кардиологическая и коморбидная патология у пациентов до коррекции порока МК в зависимости от наличия ЛГ представлены в таблице 1.

Для группы пациентов с пороком МК и ЛГ были характерны более выраженные нарушения функциональ-

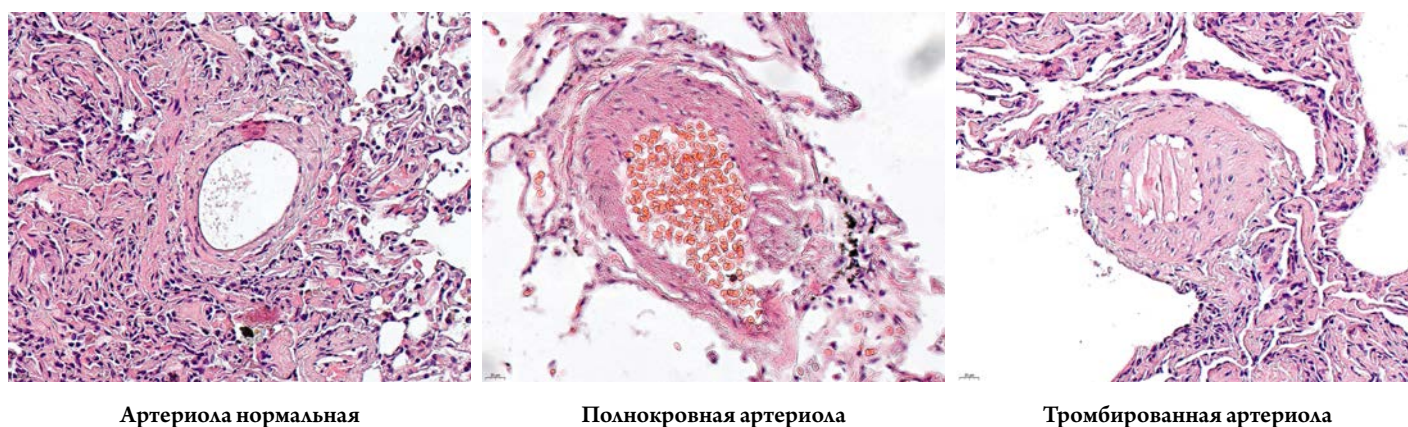
Рисунок 1. Характеристика тяжести сердечной недостаточности у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия легочной гипертензии (ЛГ) до операции



МК – митральный клапан, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.

ного состояния с меньшим расстоянием, пройденным в тесте с 6-минутной ходьбой (349 [259,0; 394,0] м), по сравнению с 390,0 [350,0; 488,0] м для группы пациентов без ЛГ до операции ($p=0,032$). В свою очередь группа пациентов с высокой вероятностью ЛГ чаще характеризовалась ХСН III функционального класса (ФК) по классификации НУНА в отсутствие пациентов с I ФК ХСН, тогда как II ФК наблюдался у 27 (42,2%) пациентов, а IV ФК – у 1 (1,6%). При этом лица без ЛГ до операции в 14,6% случаев ($n=6$) имели I ФК ($p=0,006$), у 24 пациентов имелся II ФК (58,5%; $p=0,111$), с IV ФК ХСН до хирургической коррекции порока было 5% пациентов ($n=2$; $p=0,693$). Стадия 2 ХСН также чаще отмечалась у пациентов с ЛГ (рис. 1).

Рисунок 2. Характер изменения артериол по результатам интраоперационной биопсии легкого у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия легочной гипертензии до операции



У лиц с пороком МК и ЛГ до операции отмечены более выраженная дилатация ПЖ, снижение его систолической функции и нарушение продольной деформации свободной стенки ПЖ, как и сопряжения ПЖ-ЛА согласно данным двумерной ЭхоКГ. Более выраженное снижение систолической функции ПЖ также подтверждено и результатами трехмерной ЭхоКГ (табл. 2).

При анализе полученных в течение операции данных биопсии легкого у 26 пациентов с пороком МК и ЛГ и 12 пациентов с пороком МК без ЛГ и проведении последующей оценки морфологической картины паренхимы легких и сосудов легких отмечено, что для пациентов с пороком МК и ЛГ менее характерно наличие частичного тромбоза артериол ($n=6$; 23,07%). Кроме того, выявлена тенденция к более редкому наличию полнокровных артериол ($n=7$; 26,92%). В то же время у пациентов с пороком МК без ЛГ ($n=5$; 41,66%) чаще наблюдали частичный тромбоз артериол ($p=0,048$) и у 41,66% ($n=5$) – полнокровные артериолы ($p=0,09$). Состояние артериол у пациентов с пороком МК и ЛГ характеризовалось преимущественно пандемическим тромбозом ($n=9$; 34,6%), у 3 (11,53%) пациентов имелись пустотелые артериолы с единичными тромбированными артериолами, а также старые тромбы в капиллярах, $n=12$ (46,15%) (рис. 2).

В группе пациентов с пороком МК с ЛГ ($n=26$) была характерна большая площадь гиперплазии интимы артериол по сравнению с таковой у пациентов с пороком МК без ЛГ (табл. 3).

Осуществлена идентификация факторов, связанных с изменениями ткани легкого и сосудов легкого у пациентов до хирургической коррекции порока МК. Так, анализ ассоциации типа поражения МК с морфологическими изменениями легочной ткани и легочного артериального и венозного сосудистого русла, оцененных с помощью биопсии легких, продемонстрировал, что наличие МС ассоциируется с более частым присутствием тромбированных капилляров (отношение шансов – ОШ 8,75; 95% до-

Таблица 3. Данные микроскопии артериол, венул и капилляров, полученные при интраоперационной биопсии легкого у пациентов с пороком МК в зависимости от наличия ЛГ

Характеристика ремоделирования сосудов легких*	Группа с пороком МК и ЛГ по данным КПОС (n=26)	Группа с пороком МК без ЛГ (n=12)	p
Число капилляров	28 [12; 54]	51 [29; 81]	0,164
Число венул	1 [0; 51]	1 [0; 51]	0,271
Число артериол	2 [1; 5]	3 [2; 4]	0,685
S сосудистой стенки артериолы, мкм ²	17 484,2 [12 574,8; 40 645,8]	30 206,6 [18 907,5; 35 574,8]	0,621
S интимы артериолы, мкм ²	199,3 [156,8; 755,6]	299,9 [180,7; 2216,5]	0,531
Наибольшая толщина в месте гиперплазии интимы артериолы, мкм	29,4 [13,3; 45,2]	8,1 [0; 28,9]	0,267
S гиперплазии интимы артериолы, мкм ²	6 726,9 [969,0; 12 408,4]	791,9 [0; 4315,1]	0,047
S просвета артериолы, мкм ²	9 213,4 [4 984,1; 16 137,9]	5 668,7 [2 700,3; 9 818,5]	0,156
S адвентиции артериолы, мкм ²	7 663,7 [5 659,0; 10 399,0]	13 947,1 [8 084,0; 18 002,0]	0,198
Периметр сосуда (по внутренней части) артериолы, мкм	343,0 [266,3; 641,9]	312,9 [209,4; 372,5]	0,307
S медиы артериолы, мкм ²	9 682,3 [8 566,1; 20 843,4]	13 979,4 [6 755,5; 17 926,9]	0,974
S сосуда + просвета артериолы, мкм ²	26 462,8 [21 710,2; 68 668,8]	34 224,0 [24 961,7; 43 197,3]	0,767
S медиы + интимы + просвета артериолы, мкм ²	17 534,5 [14 921,7; 56 761,6]	20 886,8 [11 858,2; 28 319,5]	0,817
S сосудистой стенки венулы, мкм ²	23 731,8 [18 476,7; 81 850,2]	33 065,8 [21 950,6; 55 182,1]	0,665
S интимы венулы, мкм ²	329,9 [257,5; 652,9]	614,0 [246,7; 1 694,8]	0,597
Наибольшая толщина в месте гиперплазии интимы венулы, мкм	19,3 [0; 38,5]	4,6 [0; 28,2]	1
S гиперплазии интимы венулы, мкм ²	16 808,5 [0; 124 638,4]	161,8 [0; 2102,4]	0,438
S просвета венулы, мкм ²	20 309,1 [8 657,2; 26 966,9]	20 125,7 [69 26,1; 42 500,7]	1
S адвентиции венулы, мкм ²	9 628,6 [5 862,5; 30 364,3]	7 994,8 [7 234,2; 25 836,7]	0,958
Периметр венулы (по внутренней части), мкм	659,8 [515,1; 1 044,7]	22 061,2 [12 321,6; 34 027,0]	0,81
S медиы венулы, мкм ²	14 186,2 [7 357,0; 35 488,6]	22 061,2 [12 321,6; 34 027,0]	0,597
S сосуда + просвет венулы, мкм ²	43 006,9 [30 524,6; 104 972,6]	55 003,2 [29 789,3; 94 958,6]	1
S медиы + интима + просвет венулы, мкм ²	31 989,8 [13 133,8; 64 736,2]	41 659,8 [20 613,3; 77 171,3]	0,736

* – толщина эндотелиоцита составила 5 мкм. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3].

S – площадь; МК – митральный клапан; ЛГ – легочная гипертензия; КПОС – катетеризация правых отделов сердца.

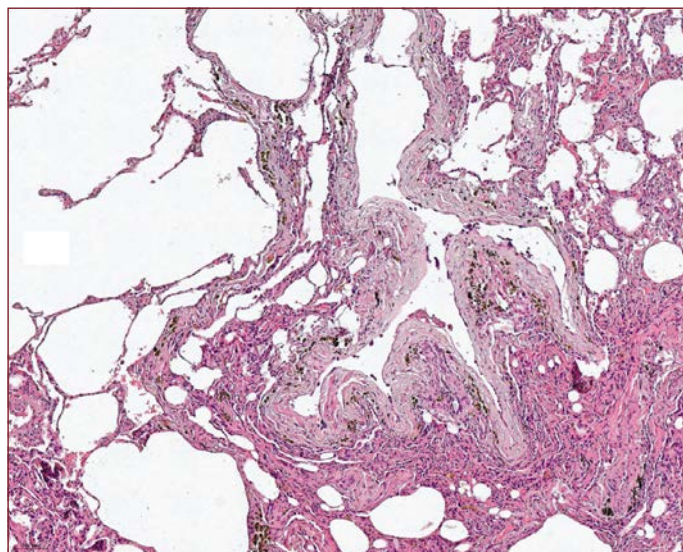
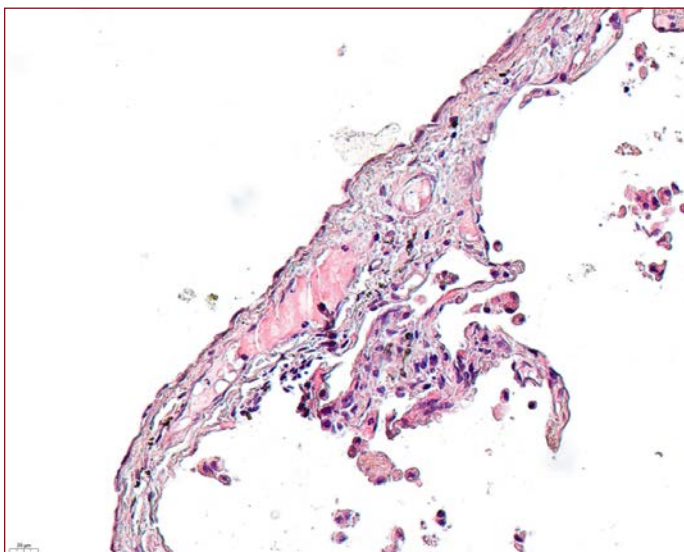
верительный интервал – ДИ 1,1–69,5; $p=0,029$), а также очаговым интерстициальным фиброзом (ОШ 10,66; 95% ДИ 0,89–126,78; $p=0,046$). Наличие МС имеет умеренную корреляцию с периваскулярным фиброзом ($\tau=0,41$; $p=0,005$). Более того, наличие МС имеет умеренную обратную корреляцию с площадью интимы артериолы ($\tau=-0,37$; $p=0,011$), как и стеноз в сочетании с недостаточностью МК ($\tau=-0,41$; $p=0,007$; рис. 3).

При изучении связи сопутствующей патологии у пациентов с пороком МК с характером изменений ткани легкого и сосудистого русла отмечено, что наличие избыточной массы тела или ожирения ассоциируется с уменьшением шансов утолщения медиы артериолы (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,02–1,01; $p=0,033$), при этом наблюдается тенденция к увеличению шансов развития острой аль-

веолярной эмфиземы при индексе массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более (ОШ 9,33; 95% ДИ 0,74–116,42; $p=0,061$; рис. 4).

Непосредственно выраженность ЛГ и дисфункции ПЖ могут отражать изменения ткани легкого и легочных сосудов. Выявлено, что с фиброзом плевры имеет умеренную корреляцию уровень рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше по данным ЭхоКГ ($\tau=0,35$; $p=0,01$) и обратную связь – TAPSE ($\tau=-0,31$; $p=0,04$). Кроме того, рСДЛА 38 мм рт. ст. и более имеет прямую слабую корреляцию с наличием тромбированных капилляров ($\tau=0,28$; $p=0,04$). При этом уровень рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше до операции имеет умеренную обратную корреляцию с площадью артериальной сосудистой стенки ($\tau=-0,34$; $p=0,01$) и умеренную прямую связь с наибольшей тол-

Рисунок 3. Тип порока и характер микроскопических изменений ткани легкого и сосудистого русла



Наличие митрального стеноза ассоциируется:

- с более частым присутствием тромбированных капилляров, ОШ 8,75 [95% ДИ 1,1–69,5], $p=0,029$.
- имеет умеренную корреляцию с периваскулярным фиброзом ($\tau=0,41$; $p=0,005$).
- умеренную обратную корреляционную связь с S интимы артериолы ($\tau=-0,37$; $p=0,011$).
- с очаговым интерстициальным фиброзом, ОШ 10,66 [95% ДИ 0,89–126,78], $p=0,046$.
- как и стеноз в сочетании с недостаточностью МК с S интимы артериолы ($\tau=-0,41$; $p=0,007$).

S – площадь; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; МК – митральный клапан; коэффициент ранговой корреляции тау (τ) Кендалла.

щиной в месте гиперплазии интимы артериолы ($\tau=0,39$; $p=0,04$). Имеется также умеренная обратная корреляция между параметром функции ПЖ TAPSE в диапазоне 1,7 см и более с наибольшей толщиной в месте гиперплазии интимы артериолы ($\tau=-0,47$; $p=0,04$).

При этом длительность ХСН до операции ассоциировалась с тенденцией к увеличению шансов наличия полнокровных артериол (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,99–1,05; $p=0,053$), а также увеличению площади внутренней оболочки венулы (коэффициент $\beta=49,76$; $p=0,01$). Длительность ХСН также имеет умеренную корреляцию с наличием полнокровных артериол ($\tau=0,44$; $p=0,006$) и умеренную обратную связь – с наличием преимущественно тромбированных артериол ($\tau=-0,41$; $p=0,01$).

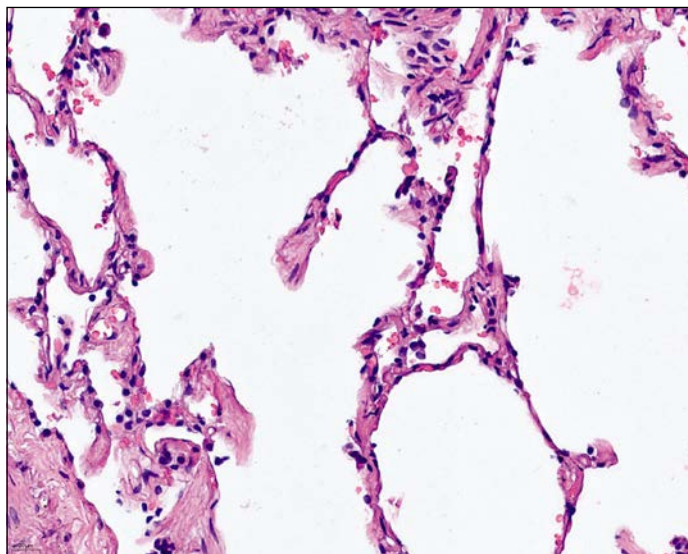
Обсуждение

Неблагоприятное течение периоперационного периода у пациентов с пороком МК может быть обусловлено множеством факторов: характером коморбидной патологии, выраженностью ремоделирования сердца до операции и нарушениями внутрисердечной гемодинамики, а также гемодинамики малого круга кровообращения, и как следствие, изменениями морфологии легочной ткани и легочного сосудистого русла на фоне ЛГ [9–11].

Из неинвазивных методов диагностики ЭхоКГ, выполненная на экспертном аппарате опытным врачом лучевой диагностики, является основным методом оценки вероятности ЛГ и выраженности структурно-функциональных нарушений ПЖ. Роль экспертной ЭхоКГ на дооперационном этапе у пациентов с ППС и ЛГ крайне важна, так как выраженность ремоделирования ПЖ служит отражением тяжести состояния пациентов, а также послеоперационных исходов.

Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ (критерий: скорость трикуспидальной регургитации 2,9 м/с и выше, а также наличие дополнительных признаков ЛГ и дисфункции ПЖ) подразумевает необходимость дообследования пациента в целях идентификации факторов, способных повлиять на повышение давления в малом круге кровообращения помимо имеющейся клапанной болезни сердца, а также проведения инвазивной оценки гемодинамики малого круга кровообращения [8]. Однако выполнение данного сценария соответствует идеальному пути диагностики. Тем не менее большинство пациентов перед хирургическим вмешательством при рСДЛА по данным ЭхоКГ в пределах 40–50 мм рт. ст. могут не подвергаться инвазивной оценке гемодинамики. Хотя и верификация имеющейся ЛГ, как и оценка ее типа,

Рисунок 4. Ассоциация избыточной массы тела и ожирения с изменениями легочной ткани и сосудистого русла у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия легочной гипертензии до хирургической коррекции порока



Острая альвеолярная эмфизема легкого

Факт наличия избыточной массы тела или ожирения ассоциируется с уменьшением шансов утолщения меди артериолы, ОШ 0,15 [95% ДИ 0,02–1,01]; $p=0,033$, при этом наблюдается тенденция к увеличению шансов острой альвеолярной эмфиземы легких при ИМТ 25 кг/м² и более, ОШ 9,33 [95% ДИ 0,74–116,42]; $p=0,061$).

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

принципиально могут отражать периоперационный прогноз пациента.

С учетом доступности трансторакальной ЭхоКГ в клинической практике именно по эхокардиографическим критериям высокой вероятности ЛГ в нашем исследовании проведено первичное разделение пациентов. Именно эти критерии являются отправной точкой для дальнейшего более детального обследования пациента и понимания фенотипа заболевания. В нашем исследовании из 105 пациентов у 64 имелась высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ, и из 64 пациентов с ЛГ у 45 (70,31%) подтверждена ЛГ по результатам КПОС.

Выраженность ремоделирования не только левых, но и правых камер сердца у кардиохирургических пациентов с ППС является зеркалом и функционального статуса, и прогноза пациентов. Наличие ЛГ у лиц на фоне патологии левых камер сердца закономерно отражается на большем размере правых камер, более выраженной систолической дисфункции ПЖ, нарушении продольной деформации свободной стенки ПЖ [12, 13], а также нарушении сопряжения ПЖ и ЛА [14]. Согласно полученным нами результатам, более выраженные структурно-функциональные нарушения правых камер сердца

и сопряжения ПЖ-ЛА были характерны и для пациентов до хирургической коррекции порока МК с высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ.

Уровень рСДЛА как до хирургической коррекции порока МК, так и в раннем послеоперационном периоде может определять выживаемость пациентов. Так, в работе G.F. Coutinho и соавт. [15] показано, что у пациентов после коррекции митральной недостаточности, выполненной в условиях искусственного кровообращения, при нормальном рСДЛА в раннем послеоперационном периоде или его величине, не превышающей 44 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, выживаемость спустя 15 лет составляет $84,8 \pm 4,5\%$. Этот показатель выживаемости значительно выше по сравнению с таковым у пациентов с рСДЛА 45 мм рт. ст. и более, имеющих выживаемость $63,9 \pm 8,5\%$ ($p=0,01$) [15]. При более детальной оценке в случае рСДЛА от 40 до 49 мм рт. ст. выживаемость пациентов после коррекции недостаточности МК составляет $83,7 \pm 9,1\%$, при рСДЛА от 50 до 59 мм рт. ст. – $67,0 \pm 12,2\%$, а при рСДЛА 60 и выше мм рт. ст. 15-летняя выживаемость составляет $62,4 \pm 12,4\%$ [15].

У пациентов с МС и ЛГ при среднем рСДЛА до коррекции порока 58,1 мм рт. ст. риск летального исхода во время операции составляет 5,5%. При этом не только уровень рСДЛА играет роль, но и характер ремоделирования легочного артериального русла, представленный повышенным легочным сосудистым сопротивлением. При рСДЛА выше, чем системное артериальное давление, и высоким легочном сосудистом сопротивлении риск летального исхода во время операции у пациентов, подвергающихся коррекции МС, повышается в 5 раз [16]. В принципе характер изменения гемодинамики малого круга кровообращения может быть критерием для отказа от хирургического вмешательства. Так, при условии, что рСДЛА составляет 80% и более от системного артериального давления, считается небезопасным выполнение кардиохирургической коррекции порока МК [17, 18].

Согласно результатам нашего исследования, отмечена связь между уровнем рСДЛА и параметрами, оцененными при морфометрии сосудов легких. Так, рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше по данным ЭхоКГ до операции имеет умеренную обратную корреляцию с площадью сосудистой стенки ($\tau = -0,34$; $p=0,01$), умеренную прямую связь с наибольшей толщиной в месте гиперплазии интимы артериолы ($\tau = 0,39$; $p=0,04$). Наблюдается умеренная обратная корреляция между сохранной систолической функцией ПЖ (TAPSE; в диапазоне 1,7 см и более) с наибольшей толщиной в месте гиперплазии интимы артериолы ($\tau = -0,47$; $p=0,04$).

Для пациентов с пороком МК и ЛГ было характерно преимущественно наличие пандемического тромбоза артериол (34,6%), чуть реже отмечали частичный тромбоз артериол (23,07%) и полнокровные артериолы (26,92%),

у меньшинства пациентов наблюдали пустотелые артериолы с единичными тромбированными артериолами (11,53%). При этом большая площадь гиперплазии интимы артериолы наблюдалась при наличии ЛГ у пациентов с пороком МК до коррекции порока по сравнению с больными с пороком МК без ЛГ до операции.

Тип поражения МК также играет важную роль в характере изменения легочного сосудистого русла и изменении легочной ткани. В нашей работе показано, что порок МК по типу стеноза ассоциируется с увеличением шансов наличия тромбированных капилляров в 8,75 раза, а также очаговым интерстициальным фиброзом в 10,66 раза. Более того, выявлено, что наличие МС имеет умеренную корреляцию с периваскулярным фиброзом ($\tau=0,41$; $p=0,005$) и умеренную обратную корреляцию с S интимы ($\tau=-0,37$; $p=0,011$), с большей силой связи при сочетании МС и митральной недостаточности ($\tau=-0,41$; $p=0,007$).

Работы, посвященные изучению морфологической картины легочной ткани и легочного сосудистого русла, были начаты более 30 лет назад. В работе И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк [19] продемонстрированы основные характеристики ремоделирования легочного сосудистого русла как при различных фенотипах прекапиллярной ЛГ, так и у пациентов с ЛГ и патологией левых камер сердца. Показано, что у пациентов с МС утолщение интимы ЛА наблюдалось за счет концентрического фиброза, определяющегося лишь в 3,3% артерий и затрагивавшего сосуды диаметром 25–50 мкм. Однако морфологические исследования в вышеописанной работе были выполнены при посмертной биопсии ткани легкого, и включенные пациенты ($n=6$) с патологией левых камер сердца, представленной только МС, составляли группу контроля [19].

В единичных работах российских ученых продемонстрирован следующий характер изменения легочных сосудов при посмертном гистологическом исследовании легких пациентов с ЛГ на фоне заболевания левых камер сердца: имеется утолщение альвеолярно-капиллярных мембран с фиброзными изменениями, а также изменение интимы венулы по типу ее гиперплазии с фиброзом [20]. Представленные изменения согласуются с характером поражения сосудов легких у пациентов с пороком МК до его кардиохирургической коррекции, изученным в нашем исследовании. Однако классифицировать данные изменения пока не представляется возможным, так как существующая классификация по Heath-Edwards предусмотрена именно для пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца, но не для посткапиллярной ЛГ на фоне заболеваний левых камер сердца [21, 22].

Помимо самого порока сердца также и сопутствующая патология может оказывать влияние на ремоделиро-

вание легочного сосудистого русла и изменение состояния легочной ткани. Такое состояние, как ожирение, все чаще встречается у пациентов с ППС различной этиологии до коррекции порока [23, 24]. Ожирение может нарушать гомеостаз в малом круге кровообращения и усугублять исходно имеющееся ремоделирование легочного сосудистого русла за счет повышения уровня циркулирующих воспалительных маркеров, периваскулярной инфильтрации иммунных клеток, токсического действия пищевых насыщенных жирных кислот на эндотелий легочного сосудистого русла, вызывая прогрессирующую дисфункцию эндотелия, вазоспазм, гиперкоагуляционное состояние [25, 26]. Увеличение массы тела также может усиливать системное сосудистое воспаление, что может способствовать ангиопролиферации легочного сосудистого русла и, таким образом, приводить к повышению давления в легочной артерии.

Взаимосвязь ожирения и ЛГ исследовалась в работе R. C. Frank и соавт. [27]. Среди 8940 пациентов (средний возраст 62 года, 40% женщины), которым в течение госпитализации проводилась катетеризация правых камер сердца, при наличии ожирения в 69% была верифицирована ЛГ, тогда как у пациентов без ожирения ЛГ диагностирована в 52% случаев. Отмечено, что более высокий ИМТ ассоциировался с увеличением шансов наличия в принципе ЛГ (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,29–1,4; $p<0,001$ на каждые 5 единиц увеличения ИМТ). При этом наличие ожирения у пациентов с ЛГ ассоциируется с 23% снижением риска летального исхода (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,69–0,85; $p<0,001$) по сравнению с пациентами без ожирения. Однако более выраженный эффект ожирения продемонстрирован именно в группе пациентов с прекапиллярной ЛГ (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,46–0,70; $p<0,001$) [27].

Получены противоречивые данные о связи ожирения со смертностью пациентов с ЛГ, что объясняют защитным эффектом ожирения в виде феномена, получившего название «парадокс ожирения». При этом данный феномен характерен для больных как с прекапиллярной, так и посткапиллярной ЛГ, отражаясь в виде более низкой смертности при наличии ожирения у данных пациентов [28].

Примечательно, что в нашем исследовании наличие избыточной массы тела или ожирения ассоциируется с уменьшением шансов на 85% утолщения меди артериолы согласно результатам морфометрии. Можно предположить, что это связано с «парадоксом ожирения» и в условиях отсутствия морбидного ожирения может влиять на менее выраженное ремоделирование легочного артериального сосудистого русла. При этом ассоциация ожирения, особенно его висцеральных проявлений, с неблагоприятным ремоделированием ПЖ у пациентов с пороком МК до коррекции порока остается очевидной [29].

В проведенном нами исследовании у пациентов с пороком МК интраоперационная биопсия ткани легкого с последующей морфологической оценкой паренхимы легких и сосудов в совокупности с неинвазивными и инвазивными показателями выступила в роли дополнительного параметра, позволяющего отразить характер ремоделирования легочного сосудистого русла и тяжесть изменений у пациентов с ЛГ. Выполнение биопсии легких в повседневной клинической практике затруднено и в принципе не показано для больных ЛГ любого генеза в связи с риском развития перипроцедурных осложнений. Однако выполнение биопсии ткани легкого интраоперационно во время хирургической коррекции порока МК не привело к осложнениям, связанным с биопсией.

Заключение

Согласно данным трансторакальной эхокардиографии, пациенты с приобретенными пороками митрального клапана и легочной гипертензией характеризуются более выраженным ремоделированием правых камер сердца с увеличением их размеров и ухудшением систолической функции, нарушением продольной деформации свободной стенки правого желудочка, как и сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка – легочной артерии до операции.

Непосредственно выраженность легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка могут отражать морфометрические изменения легочных сосудов. Более того, сам характер поражения митрального клапана по типу стеноза ассоциируется с более чем 8-кратным увеличением шансов наличия тромбированных капилляров и 10-кратным увеличением шансов наличия очагового интерстициального фиброза, и имеет прямую корреляцию с наличием периваскулярного фиброза.

При изучении коморбидной патологии отмечено, что индекс массы тела 25 кг/м^2 и выше ассоциируется с 85% уменьшением шансов утолщения медики артериолы согласно результатам морфометрии сосудов легких. Вероятно, это можно связать с «парадоксом ожирения» в условиях отсутствия морбидного ожирения у включенных в исследование пациентов с приобретенными пороками митрального клапана.

Таким образом, в настоящем исследовании осуществлен комплексный подход не только к детальному изучению характера структурно-функционального нарушения левых и правых камер сердца, но и к оценке выраженности ремоделирования непосредственно сосудов легких при наличии легочной гипертензии на фоне митрального порока сердца до его коррекции. В будущем представляется важным изучить вклад характера поражения легочной ткани и легочного сосудистого русла, оцененного до хирургической коррекции порока, в особенности периперационного течения заболевания и динамики легочной гипертензии после проведенной операции.

Финансирование

Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний при поддержке Гранта Российского научного фонда № 24-75-10031 «Эпикардальное и висцеральное ожирение как фактор, влияющий на ремоделирование миокарда и сосудов легких после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца».

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.05.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel B, D'Souza S, Sahni T, Yehya A. Pulmonary hypertension secondary to valvular heart disease: a state-of-the-art review. *Heart Failure Reviews*. 2024;29(1):277–86. DOI: 10.1007/s10741-023-10372-9
2. Ivanov B, Krasivskyi I, Förster F, Gaisendrees C, Elderia A, Großmann C et al. Impact of pulmonary hypertension on short-term outcomes in patients undergoing surgical aortic valve replacement for severe aortic valve stenosis. *Perfusion*. 2025;40(1):202–10. DOI: 10.1177/02676591241227883
3. Cremer PC, Guduguntla V. Pulmonary Hypertension in Mitral Regurgitation: Silent, But Deadly. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2024;17(10):1164–7. DOI: 10.1016/j.jcmg.2024.07.010
4. Yang B, Likosky DS, Bolling SF. Mitral stenosis with pulmonary hypertension: We should operate early. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(5):1082–3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.017
5. Lyapina I.N., Teplova Yu.E., Martynyuk T.V. Determinants of prognosis and management of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(S1):76–91. [Russian: Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е., Мартынюк Т.В. Детерминанты прогноза и тактика ведения пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца: систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(S1):76–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-S115
6. Mentias A, Patel K, Patel H, Gillinov AM, Sabik JF, Mihaljevic T et al. Effect of Pulmonary Vascular Pressures on Long-Term Outcome in Patients With Primary Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(25):2952–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.589
7. Bermejo J, González-Mansilla A, Mombiola T, Fernández AI, Martínez-Legazpi P, Yotti R et al. Persistent Pulmonary Hypertension in Corrected Valvular Heart Disease: Hemodynamic Insights and Long-Term Survival. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(2):e019949. DOI: 10.1161/JAHA.120.019949
8. Avdeev S.N., Barbarash O.L., Valieva Z.S., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):1–81. [Russian: Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галывич А.С. и др. 2024 Клинические рекомендации по лечению легочной гипертензии, включая хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):1–81].

- ва Т.Н., Галявич А.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):1-81]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161
9. Ajmone Marsan N, Delgado V, Shah DJ, Pellikka P, Bax JJ, Treibel T et al. Valvular heart disease: shifting the focus to the myocardium. *European Heart Journal*. 2023;44(1):28–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac504
10. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801897. DOI: 10.1183/13993003.01897-2018
11. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, Durrington C, Elliot C, Condliffe R et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Frontiers in Medicine*. 2018;5:174. DOI: 10.3389/fmed.2018.00174
12. Hameed A, Condliffe R, Swift AJ, Alabed S, Kiely DG, Charalampopoulos A. Assessment of Right Ventricular Function – a State of the Art. *Current Heart Failure Reports*. 2023;20(3):194–207. DOI: 10.1007/s11897-023-00600-6
13. Dini FL, Pugliese NR, Ameri P, Attanasio U, Badagliacca R, Corrae M et al. Right ventricular failure in left heart disease: from pathophysiology to clinical manifestations and prognosis. *Heart Failure Reviews*. 2022;28(4):757–66. DOI: 10.1007/s10741-022-10282-2
14. Hubesch G, Dewachter C, Chomette L, Hupkens E, Jespers P, Vegh G et al. Early Alteration of Right Ventricle–Pulmonary Artery Coupling in Experimental Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(11):e032201. DOI: 10.1161/JAHA.123.032201
15. Coutinho GF, Garcia AL, Correia PM, Branco C, Antunes MJ. Negative impact of atrial fibrillation and pulmonary hypertension after mitral valve surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation: a 20-year follow-up. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;48(4):548–56. DOI: 10.1093/ejcts/ezu511
16. Coutinho GF, Antunes MJ. Surgery for mitral stenosis in patients with pulmonary hypertension: How far can we go? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;152(2):302–3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.041
17. Gorbachevskiy S.V., Babenko S.I. Pulmonary hypertension in valvular pathology of the left heart: influence on the result of interventional approaches. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2025;67(1):10–21. [Russian: Горбачевский С.В., Бабенко С.И. Легочная гипертензия при клапанной патологии левых отделов сердца: влияние на результаты интервенционных вмешательств. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2025;67(1):10-21]. DOI: 10.24022/0236-2791-2025-67-1-10-21
18. Shmalts A.A., Chernogrivov I.E. Postcapillary pulmonary hypertension: diagnosis and treatment prospects. *Creative Cardiology*. 2025;19(2):131–45. [Russian: Шмальц А.А., Черногровов И.Е. Посткапиллярная легочная гипертензия: диагностика и перспективы лечения. Креативная кардиология. 2025;19(2):131-45]. DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-2-131-145
19. Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. - М.: Praktika; 2015. - 928p. [Russian: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. - М.: Практика; 2015. - 928с]. ISBN 978-5-89816-138-5
20. Aleevskaya A.M., Vyborov O.N., Gramovich V.V., Martynyuk T.V. Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9):54–62. [Russian: Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму. Терапевтический архив. 2020;92(9):54-62]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000450
21. Heath D, Edwards JE. The Pathology of Hypertensive Pulmonary Vascular Disease: A Description of Six Grades of Structural Changes in the Pulmonary Arteries with Special Reference to Congenital Cardiac Septal Defects. *Circulation*. 1958;18(4 Part 1):533–47. DOI: 10.1161/01.CIR.18.4.533
22. Khugaev G.A., Shmalts A.A. Morphological assessment of pulmonary vessels in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2021;83(5):49–57. [Russian: Хугаев Г.А., Шмальц А.А. Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца. Архив патологии. 2021;83(5):49-57]. DOI: 10.17116/patol20218305149
23. Burns DJP, Rapetto F, Angelini GD, Benedetto U, Caputo M, Ciulli F et al. Body mass index and early outcomes following mitral valve surgery for degenerative disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;161(5):1765-1773.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.193
24. Lyapina I.N., Dren' E.V., Kuzmina O.K., Osintsev E.S., Stasev A.N., Evtushenko A.V. et al. Ten-year dynamics of the phenotype of patients undergoing surgical correction of valvular heart diseases: results of a single-center registry. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2024;66(3):302–10. [Russian: Ляпина И.Н., Дрень Е.В., Кузьмина О.К., Осинцев Е.С., Стасев А.Н., Евтушенко А.В. и др. Десятилетняя динамика фенотипа пациентов, подвергшихся хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца: результаты одноцентрового регистра. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2024;66(3):302-10]. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-3-302-310
25. Shah D, Romero F, Guo Z, Sun J, Li J, Kallen CB et al. Obesity-Induced Endoplasmic Reticulum Stress Causes Lung Endothelial Dysfunction and Promotes Acute Lung Injury. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2017;57(2):204–15. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0310OC
26. Vrigkou E, Vassilatou E, Dima E, Langleben D, Kotanidou A, Tzanela M. The Role of Thyroid Disorders, Obesity, Diabetes Mellitus and Estrogen Exposure as Potential Modifiers for Pulmonary Hypertension. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):921. DOI: 10.3390/jcm11040921
27. Frank RC, Min J, Abdelghany M, Paniagua S, Bhattacharya R, Bhambhani V et al. Obesity Is Associated With Pulmonary Hypertension and Modifies Outcomes. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(5):e014195. DOI: 10.1161/JAHA.119.014195
28. Zafrir B, Adir Y, Shehadeh W, Shteinberg M, Salman N, Amir O. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the “obesity paradox”. *Respiratory Medicine*. 2013;107(1):139–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.019
29. Dren' E.V., Lyapina I.N., Stasev A.N., Mamchur I.N., Brel N.K., Kareeva A.I. et al. Relationship between epicardial/visceral obesity and features of myocardial remodeling in patients with acquired mitral valve disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(2):41–51. [Russian: Дрень Е.В., Ляпина И.Н., Стасев А.Н., Мамчур И.Н., Брель Н.К., Кареева А.И. и др. Связь эпикардимального и висцерального ожирения с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(2):41-51]. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4301