

Клиническое течение легочной гипертензии в зависимости от гемодинамического типа и гистологической картины микрососудистого русла легких у пациентов после коррекции митральных пороков сердца

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

Цель. Выделить основные различия пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока (ППС) митрального клапана (МК), в зависимости от типа легочной гипертензии (ЛГ) до операции; идентифицировать факторы, ассоциирующиеся с сохранением ЛГ и ее типом спустя год после хирургической коррекции порока МК.

Материал и методы. В рамках открытого одноцентрового проспективного исследования проведен анализ 40 пациентов с ППС МК неинфекционного генеза, подвергающихся коррекции порока, с верифицированной ЛГ согласно данным катетеризации правых камер (КПОС) сердца: 15 пациентов с изолированной посткапиллярной ЛГ и 25 пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной формой ЛГ. Интраоперационно 26 пациентам с ЛГ была проведена пункционная биопсия ткани правого легкого с дальнейшей микроскопией готовых гистологических препаратов. Спустя год после операции выполнялась КПОС для оценки динамики ЛГ. В качестве показателя вклада комплекса факторов в характер динамики ЛГ после операции использовались значения рангов значимости предикторов.

Результаты. Для пациентов с ППС и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ было характерно более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка-легочной артерии и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения, более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения, артериализация венул и более частое наличие пандемического тромбоза артериол (53,3%) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (9%). По данным КПОС спустя год после операции ($n=21$) у 28,5% наблюдался регресс ЛГ, у 42,85% сохранялась изолированная посткапиллярная ЛГ, а у 28,5% комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ. Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в регресс ЛГ спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие фибрилляции предсердий — 73 у.е., наличие сахарного диабета 2 типа — 72 у.е., сочетанное вмешательство на МК и аортальном клапане — 61 у.е., степень ожирения — 56 у.е., мужской пол — 48 у.е. Характер морфологических изменений легких не оказал значимый вклад в периоперационную динамику ЛГ.

Заключение. Пациентов с ППС и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ характеризует более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка-легочной артерии, повышение уровня маркеров миокардиального напряжения, тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения с артериализацией венул и более частым наличием пандемического тромбоза артериол. Впервые выявлены факторы, в т.ч. потенциально модифицируемые, оказывающие наиболее значимый вклад в характер динамики ЛГ спустя год после операции.

Ключевые слова: изолированная посткапиллярная легочная гипертензия, комбинированная пост-/прекапиллярная легочная гипертензия, приобретенные пороки сердца, морфология паренхимы легких, морфология и морфометрия сосудов легких.

Отношения и деятельность. 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".

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Ляпина И. Н.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Богданов Л. А. — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-4124-2316, Двадцатов И. В. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии миокарда и трансплантологии, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1, ORCID: 0000-0003-2243-1621, Дрень Е. В. — очный аспирант по специальности кардиология, м.н.с. лаборатории патологии миокарда и трансплантации сердца отдела хирургии сердца и сосудов, м.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5469-7638, Горбатовская Е. Е. — к.м.н., м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Маркова Ю. О. — м.н.с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0009-0007-6734-3787, Хуторная М. В. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9714-4080, Ляпин А. А. — к.м.н., врач — сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, н.с. лаборатории органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца, ORCID: 0000-0002-1661-1135, Сотников А. В. — зав. отделением кардиохирургии № 1, врач — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1828-5652, Стасев А. Н. — к.м.н., и.о. зав. лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, врач — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1341-204X, Кутихин А. Г. — д.м.н., зав. отделом экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-8679-4857, Мартынюк Т. В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова; профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-9022-8097, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zaviirina@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МК — митральный клапан, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ППС — приобретенный порок сердца, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СВ — сердечный выброс, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТК — трикуспидальный клапан, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 21.07.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Ляпина И. Н., Богданов Л. А., Двадцатов И. В., Дрень Е. В., Горбатовская Е. Е., Маркова Ю. О., Хуторная М. В., Ляпин А. А., Сотников А. В., Стасев А. Н., Кутихин А. Г., Мартынюк Т. В., Барбараш О. Л. Клиническое течение легочной гипертензии в зависимости от гемодинамического типа и гистологической картины микрососудистого русла легких у пациентов после коррекции митральных пороков сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6489. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6489. EDN: JVJYKF

Clinical characteristics of pulmonary hypertension depending on the lung microvascular hemodynamic type and histology in patients after mitral valve disease treatment

Lyapina I. N.¹, Bogdanov L. A.¹, Dvadsatov I. V.¹, Dren E. V.¹, Gorbatovskaya E. E.¹, Markova Yu. O.¹, Khutornaya M. V.¹, Lyapin A. A.¹, Sotnikov A. V.¹, Stasev A. N.¹, Kutikhin A. G.¹, Martynyuk T. V.², Barbarash O. L.¹

Aim. To identify the main differences in patients undergoing surgical treatment of acquired mitral valve (MV) disease depending on the preoperative type of pulmonary hypertension (PH), as well as to identify factors associated with PH persistence and its type one year after surgical treatment of MV disease.

Material and methods. This open-label, single-center prospective study included 40 patients with valvular heart disease (VHD) undergoing MV surgery. These patients had verified PH according to the right heart catheterization (RHC) as follows: 15 patients with isolated post-capillary PH and 25 patients with a combined post-/precapillary PH. Intraoperatively, 26 patients with PH underwent a right lung tissue biopsy with subsequent histological examination. One year after surgery, RHC was performed to assess PH dynamics. The significance ranks of the predictors were used to assess the contribution of factors to PH dynamics after surgery.

Results. Patients with VHD and combined post-/precapillary PH were characterized by more impaired right ventricle-pulmonary artery coupling, increased levels of myocardial strain markers, severe changes in pulmonary circulation hemodynamics, arteriolization of venules, and a higher frequency of pandemic arterial thrombosis (53,3%) compared to patients with isolated postcapillary PH (9%). According to RHC data one year after surgery (n=21), PH regression was observed in 28,5%, while isolated postcapillary PH persisted in 42,85%, and combined post-/precapillary PH — in 28,5%. The factors, that made the most significant contribution to PH regression one year after surgery included mitral valve stenosis (100 units), atrial fibrillation (73 units), type 2 diabetes (72 units), combined intervention on the mitral valve and aortic valve (61 units), obesity class (56 units), male sex (48 units). The character of morphological lung changes did not significantly contribute to perioperative dynamics of PH.

Conclusion. Patients with VHD and combined post-/precapillary PH are characterized by more impaired right ventricle-pulmonary artery coupling, elevated levels of myocardial strain markers, severe changes in pulmonary circulation hemodynamics with arteriolization of venules and a higher prevalence of pandemic arterial thrombosis. For the first time, potentially modifiable factors have been identified as making the greatest impact on the PH dynamics one year after surgery.

Keywords: isolated post-capillary pulmonary hypertension, combined post-/pre-capillary pulmonary hypertension, acquired heart defects, lung parenchyma morphology, pulmonary vascular morphology and morphometry.

Relationships and Activities. The study was conducted at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases with the support of the Russian Science Foundation Grant № 24-75-10031 "Epicardial and visceral obesity as a factor influencing the remodeling of the myocardium and pulmonary vessels after surgical correction of acquired valvular heart diseases".

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Lyapina I. N.* ORCID: 0000-0002-4649-5921, Bogdanov L. A. ORCID: 0000-0003-4124-2316, Dvadsatov I. V. ORCID: 0000-0003-2243-1621, Dren E. V. ORCID: 0000-0002-5469-7638, Gorbatovskaya E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Markova Yu. O. ORCID: 0009-0007-6734-3787, Khutornaya M. V. ORCID: 0000-0002-9714-4080, Lyapin A. A. ORCID: 0000-0002-1661-1135, Sotnikov A. V. ORCID: 0000-0002-1828-5652, Stasev A. N. ORCID: 0000-0003-1341-204X, Kutikhin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857, Martynyuk T. V. ORCID: 0000-0002-9022-8097, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: zaviirina@mail.ru

Received: 21.07.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Lyapina I. N., Bogdanov L. A., Dvadsatov I. V., Dren E. V., Gorbatovskaya E. E., Markova Yu. O., Khutornaya M. V., Lyapin A. A., Sotnikov A. V., Stasev A. N., Kutikhin A. G., Martynyuk T. V., Barbarash O. L. Clinical characteristics of pulmonary hypertension depending on the lung microvascular hemodynamic type and histology in patients after mitral valve disease treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6489. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6489. EDN: JVJYKF

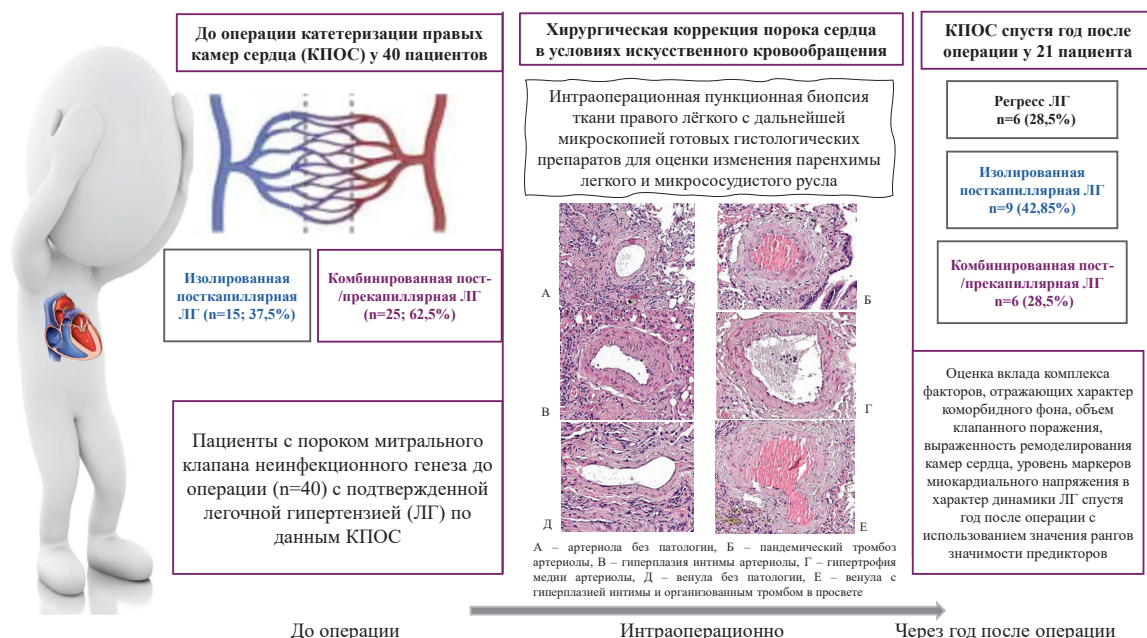


Рис. 1. Графический абстракт статьи.

Сокращения: КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛГ — легочная гипертензия.

Ключевые моменты

- После хирургической коррекции порока митрального клапана (МК) у 40% пациентов не происходит регресса легочной гипертензии (ЛГ) и нормализации легочного сосудистого сопротивления.
- Представляется важным провести анализ основных различий кардиохирургических пациентов с пороками сердца (ППС) в зависимости от типа дооперационной ЛГ и идентифицировать факторы, ассоциирующиеся с сохранением ЛГ и ее типом после коррекции порока.
- При морфометрии легочных артериол для пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и ППС МК характерна артериализация венул и более частое наличие пандемического тромбоза артериол (53,3%) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (9%).
- Впервые выявлены факторы, оказывающие наиболее значимый вклад в регресс ЛГ спустя год после операции. Наиболее значимый фактор, оказывающий вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ спустя год после операции — количество корригированных клапанов.

Key messages

- After mitral valve (MV) defect surgery, 40% of patients experience no regression of pulmonary hypertension (PH) and no normalization of pulmonary vascular resistance.
- It is important to analyze the main differences in cardiac surgery patients with MV defects depending on preoperative PH, as well as to identify factors associated with PH persistence and its type after surgery.
- Pulmonary arteriolar morphometry in patients with combined post-/precapillary pulmonary hypertension and mitral valve defect reveals venule arterialization and a higher incidence of pandemic arteriolar thrombosis (53,3%) compared to patients with isolated post-capillary pulmonary hypertension (9%).
- Factors that significantly contribute to pulmonary hypertension regression one year after surgery have been identified for the first time. The most significant factor contributing to the persistence of combined post-/precapillary pulmonary hypertension one year after surgery is the number of valves subjected to surgery.

Среди причин легочной гипертензией (ЛГ) на фоне патологии левых камер сердца (группа 2) значительную долю составляют пациенты с митральными пороками. ЛГ с уровнем расчетного систолического давления (рСДЛА) >50 мм рт.ст. по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) наблюдается более, чем у 38% пациентов с митральным стенозом и более, чем у 23% больных с митральной недостаточностью [1, 2]. Предоперационная ЛГ является фактором риска как раннего, так и долгосрочного неблагоприятного исхода у пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС). У пациентов с пороком митрального клапана (МК) по типу стеноза присутствие ЛГ с рСДЛА $=58,1$ мм рт.ст. отражается в 5,5% риске интраоперационной смерти. Значение рСДЛА, превышающее системное давление, ассоциируется с 5-кратным увеличением риска интраоперационного летального исхода [3].

Согласно гемодинамической классификации ЛГ на фоне патологии левых камер сердца выделяют два принципиально разных типа: изолированная посткапиллярная и комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ. Данные типы ЛГ характеризуются различиями как в гемодинамике, где определяющим выступает уровень легочного сосудистого сопротивления

(ЛСС), так и в характере ремоделирования сердца, как следствие отличается тяжесть симптомов, качество жизни и прогноз пациентов с ЛГ.

Критериями для верификации изолированной посткапиллярной ЛГ согласно данным катетеризации правых камер сердца (КПОС) являются: уровень среднего давления в легочной артерии (срДЛА) >20 мм рт.ст., значение давления заклинивания легочной артерии (ЛА) >15 мм рт.ст. и не повышенный уровень ЛСС (≤ 2 ед. Вуда). В свою очередь, отличительной чертой комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ является повышение уровня ЛСС >2 ед. Вуда при вышеуказанных уровнях срДЛА и давления заклинивания ЛА [4].

Именно при комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ хроническое повышение давление в левом предсердии у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца вызывает более выраженное необратимое ремоделирование легочного микрососудистого русла и повышение ЛСС, что обычно не наблюдается при изолированной посткапиллярной форме ЛГ. Пациенты с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ, по-видимому, находятся в середине спектра прекапиллярной и изолированной посткапиллярной ЛГ с точки зрения их клинической характеристики и выраженности ремоделирования правых камер сердца [2, 5].

Современные исследования показывают, что регресса ЛГ и нормализации ЛСС не происходит примерно у 40% симптоматических пациентов с тяжелым митральным стенозом, несмотря на успешные вмешательства на клапане и сохранную функцию левого желудочка (ЛЖ) [6-9].

Представляется актуальным выделить основные различия пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока МК, в зависимости от типа ЛГ до операции, на основании изучения характера ремоделирования правых камер сердца и уровня маркеров миокардиального напряжения, параметров гемодинамики малого круга кровообращения, а также особенностей морфологической картины легочной ткани и сосудов легких; идентифицировать факторы, ассоциирующиеся с сохранением ЛГ и ее типом спустя год после хирургической коррекции порока МК, что и явилось целью нашего исследования.

Материал и методы

Исследование является открытым одноцентровым проспективным с включением 64 пациентов с пороком МК неинфекционного генеза в возрасте с 35 до 75 лет (медиана возраста 61,0 [50,0; 67,0], 53,1% мужского пола) и высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ. На момент включения в исследование все пациенты имели показания к кардиохирургической коррекции порока, которой были подвержены в дальнейшем в период с 2024г января по март 2025г. До хирургической коррекции порока всеми пациентами собственноручно были подписаны информированные согласия на возможность использования их истории заболевания, данных проведенных обследований, выполнение интраоперационной биопсии легкого. Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-10031. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (заседание локального этического комитета № 7 от 16.09.2024)

Критериями включения в исследование являлись:

- планируемое кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения в виде изолированной коррекции порока МК или в сочетании с коррекцией порока аортального клапана/трикуспидального клапана (ТК) у пациентов с ППС, ассоциированным с ревматической болезнью сердца или соединительно-тканной дисплазией или дегенеративным поражением,

- возраст от 35 до 75 лет,
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения были следующими:

- ППС вследствие инфекционного эндокардита,
- наличие ишемической болезни сердца, требующей реваскуляризации миокарда,
- наличие сниженной фракции выброса ЛЖ,
- тяжелые сопутствующие заболевания, существенно затрудняющие проведение комплексного обследования (онкология, острое нарушение мозгового кровообращения с грубым неврологическим дефицитом, психические заболевания и пр.),
- острые состояния в течение предшествующих 6 мес. (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ЛА),
- тяжелые послеоперационные осложнения (полиорганная недостаточность),
- наличие тяжелой патологии легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких; паренхиматозное заболевание легких).

Из 64 пациентов у 32,8% имело место поражение МК по типу стеноза, у 42,2% присутствовала недостаточность МК, а у 25% было сочетание стеноза и недостаточности. Комбинированный порок сердца имел место у 64,1% пациентов и был представлен в 14,1% случаях недостаточностью или стенозом аортального клапана, а в 50% случаев сопутствующей недостаточностью ТК. Из включенных пациентов у 56,3% имел место ревматический генез, у 25% синдром соединительно-тканной дисплазии, у 10,9% дегенеративный генез порока и у 7,8% частичный отрыв хорд МК.

В качестве наиболее распространенной сопутствующей кардиологической патологии первое место занимала артериальная гипертензия, диагностируемая у 76,5% пациентов, в то время как у 60,9% имела место избыточная масса тела или ожирение. Наличие фибрилляции предсердий (ФП) до операции характеризовало 59,4% пациентов преимущественно за счет персистирующей формы (57,9%). У 35,9% имело место курение в анамнезе.

Критериями, определяющими высокую вероятность ЛГ согласно данным ЭхоКГ, являлись скорость трикуспидальной регургитации 2,9 м/с и выше (уровень рСДЛА ≥ 38 мм рт.ст.), и наличие дополнительных признаков ЛГ. Помимо стандартного протокола ЭхоКГ пациентам также выполнялся расширенный протокол с оценкой функции правого желудочка (ПЖ) и сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ-ЛА (отношение систолической экскурсии кольца ТК (TAPSE) к рСДЛА).

У 45 пациентов из 64 пациентов, имеющих высокую вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ до операции, для подтверждения ЛГ выполнялась КПОС. У 5 пациентов проведение КПОС не подтвердило наличие ЛГ, ранее подозреваемой по ЭхоК Г. Из 40 пациентов изолированная посткапиллярная форма ЛГ диагностирована у 15 больных с ППС МК (37,5%), комбинированная пост-/прекапиллярная — у 25 пациентов

(62,5%) до операции. Помимо оценки манометрических показателей в течение КПОС пациентам выполнялся вазореактивный тест с ингаляцией 20 мкг/2 мл (1 ампула) илопроста в течение 5 мин, с последующей повторной оценкой динамики срДЛА, сердечного выброса (СВ) и ЛСС.

КПОС проводилась повторно спустя год после операции с целью идентификации регресса ЛГ или сохранения ЛГ с верификацией ее типа.

Выполнялся забор крови натошак с помощью вакуумных пробирок с активатором свертывания крови. Кровь центрифугировали, сыворотка крови хранилась в морозильной камере при температуре -70°C . Были определены концентрации биомаркеров миокардиального напряжения: N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (референсные значения: 0–125 пг/мл) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (референсные значения: 0–35 нг/мл) в сыворотке крови с помощью метода твердофазового иммуоферментного анализа, используя коммерческие наборы. С помощью тест-систем определяли количественно уровень в сыворотке крови: NT-proBNP (Biomedical, Slovakia) и presage ST2 assay (Critical Diagnostics, USA).

Интраоперационно 26 пациентам с ЛГ (подтвержденной по данным КПОС) была проведена пункционная биопсия ткани правого легкого из переднего (S3) или медиального сегмента (SV) 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. Далее 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 $54-56^{\circ}\text{C}$, ЭргоПродакшн) и далее заливали в парафин "Мистер Вакс Экстра" (температура плавления парафина $56-58^{\circ}\text{C}$, 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 гематоксилином и эозином выполняли с использованием гематоксилина Гариса (ЭргоПродакшн) и водно-спиртового эозина (ЭргоПродакшн), согласно стандартному про-

токолу 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 чего срезы заключали в монтирующую среду на основе заменителя ксилола (DiaPath) под покровное стекло (ЭргоПродакшн).

С готовых микропрепаратов получали цифровые копии путем сканирования на слайд сканере 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 сосудов выполняли с использованием программы ImageJ (National Institutes of Health).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с отсутствием нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и 25 и 75 квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка различий количественных показателей для двух независимых групп проводилась с помощью критерия Манна-Уитни; качественных показателей — с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. Для оценки связи между количественными и качественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Kendall-Tau. Прогностическая связь развития неблагоприятных исходов с факторами риска оценена посредством бинарной логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В качестве показателя вклада комплекса факторов в характер динамики ЛГ по данным КПОС спустя год после операции использовались значения рангов значимости предикторов (при использовании деревьев классификации было выбрано дискриминантное одномомерное ветвление и оценивалась значимость предикторов в процессе классификации). Для каждой из анализируемых независимых переменных устанавливался ранг ее значимости по 100-балльной шкале (0 соответствовал низкой значимости, а 100 — высокой).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Результаты

Представлены основные различия пациентов с ППС МК в зависимости от типа ЛГ. Для пациентов с ППС

Таблица 1

Основные различия между изолированной посткапиллярной ЛГ и комбинированной пост-/прекапиллярной у пациентов с ППС МК до операции

Параметры	Изолированная посткапиллярная ЛГ (n=15)	Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ (n=25)	p
Пол мужской, n (%)	6 (40,0%)	12 (48,0%)	0,69
Возраст на момент операции, годы	64,5 (59,0; 69,5)	63,0 (43,0; 68,0)	0,708
Стеноз МК, n (%)	9 (60,0%)	12 (48,0%)	0,416
Стеноз+недостаточность МК, n (%)	5 (33,33%)	5 (20,0%)	0,312
Количество корригированных клапанов, n	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,026
Сопутствующие состояния			
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	7 (46,66%)	13 (52,0%)	0,992
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6 (23,8; 32,2)	28,4 (22,4; 31,2)	0,888
Ожирение, n (%)	5 (33,3%)	8 (32,0%)	0,554
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (20,0%)	3 (12,0%)	0,374
Хроническая болезнь почек 3а-5 стадия, n (%)	6 (40,0%)	14 (56,0%)	0,420
Анамнез курения, n (%)	6 (40,0%)	7 (28,0%)	0,828
Различия в данных ремоделирования правых камер сердца и уровне рСДЛА			
TAPSE/рСДЛА, см/мм рт.ст.	0,031 (0,028; 0,040)	0,022 (0,016; 0,029)	0,047
рСДЛА до операции по ЭхоКГ	53,0 (45,5; 62,5)	71,0 (55,0; 85,0)	0,023
Уровень рСДЛА 38-50 мм рт.ст. по ЭхоКГ до операции	11 (73,3%)	6 (24,0%)	0,025
Уровень рСДЛА >50 мм рт.ст. по ЭхоКГ до операции	4 (26,6%)	20 (80%)	0,04
Данные катетеризации правых камер сердца до операции			
срДЛА, мм рт.ст.	31,5 (26,0; 35,5)	38,5 (31,0; 44,0)	0,047
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,29 (2,1; 2,6)	2,1 (1,6; 2,3)	0,06
Сердечный выброс, л/мин	4,4 (3,3; 4,9)	3,7 (3,1; 4,3)	0,49
ЛСС, ед. Вуда	1,7 (1,7; 2)	4,5 (3,6; 6,1)	0,00007
Реакция острой фармакологической пробы*	100%	0	0,04
Маркеры миокардиального напряжения			
sST-2, нг/мл	20,1 (18,1; 24,0)	26,8 (21,6; 41,1)	0,048
NT-proBNP, пг/мл	26,5 (15,7; 33,0)	52,7 (29,9; 102,9)	0,032

Примечание: * — реакция острой фармакологической пробы с ингаляцией оксида азота в виде снижения только ДЛА, но повышения ЛСС и снижения сердечного выброса.

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МК — митральный клапан, рСДЛА — расчетное давление в легочной артерии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

и дооперационной комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ было характерно более выраженное повышение рСДЛА по данным ЭхоКГ, более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ-ЛА и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения, более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения с характерным ответом на вазореактивный тест илопростом именно для данной группы пациентов в виде снижения срДЛА и СВ с повышением ЛСС до коррекции порока. Данная когорта больных также характеризовалась проведением вмешательства на большем количестве клапанов (табл. 1).

При анализе морфологической картины паренхимы легких и сосудистого русла в зависимости от типа ЛГ у 26 пациентов с ППС МК, отмечено значимо более частое наличие пандемического тромбоза артериол, характеризующее именно пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ (рис. 2, табл. 2).

При проведении микроскопии артериол и венул у пациентов с ППС МК и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ отмечено большее значение площади венулы и ее просвета, также как интимы венулы, площади сочетания интимы, меди и просвета венулы, как и отношения адвентиции венулы к площади венулы по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (табл. 3).

Выявлено, что поражение МК по типу стеноза характеризуется более частым присутствием 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, $p=0,046$) (рис. 3). Наличие митрального стеноза имеет умеренную корреляцию с периваскулярным фиброзом (коэффициент ранговой корреляции Kendall-Tau = 0,41; $p=0,005$).

Таблица 2

Сравнение морфологической картины паренхимы легких, сосудистого русла в зависимости от наличия изолированной посткапиллярной или комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ

Показатели	Изолированная посткапиллярная ЛГ, Ме (%) (n=11)	Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ (%) (n=15)	p*
Плевра утолщена, n (%)	9 (82,0%)	13 (86,6%)	0,860
Плевра фиброзирована, n (%)	10 (90,9%)	8 (53,3%)	0,203
Капилляры полнокровны, n (%)	4 (36,4%)	3 (20,0%)	0,818
Капилляры все тромбированы, n (%)	5 (45,4%)	8 (53,3%)	0,729
Капилляры частично тромбированы, n (%)	2 (18,2%)	0	0,906
Артериолы преимущественно тромбированы, единичные полнокровны, n (%)	2 (18,2%)	0	0,622
Артериолы полнокровны, n (%)	2 (18,2%)	5 (33,3%)	0,435
Пандемический тромбоз артериол, n (%)	1 (9,1%)	8 (53,3%)	0,045
Частичный тромбоз артериол, n (%)	3 (27,3%)	3 (20,0%)	0,622
Интерстиций без признаков фиброза, n (%)	0	5 (33,3%)	0,126
Очаговый интерстициальный фиброз, n (%)	5 (45,4%)	8 (53,3%)	0,944
Диффузный интерстициальный фиброз, n (%)	5 (45,4%)	0	0,124
Периваскулярный фиброз, n (%)	3 (27,3%)	3 (20,0%)	0,660

Примечание: * — Хи-квадрат с поправкой Йетса.

Сокращение: ЛГ — легочная гипертензия.

Таблица 3

Сравнение данных микроскопии артериол и венул в зависимости от наличия изолированной посткапиллярной или комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ у пациентов с ППС МК

Параметры*	Изолированная посткапиллярная ЛГ, Ме (25; 75%) (n=11)	Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ, Ме (25; 75%) (n=15)	p (Манна-Уитни)
Артериола S сосудистой стенки, мкм ²	19353,09 (12574,77; 32032,46)	31410,97 (18722,46; 40645,85)	0,386
Артериола S интимы, мкм ²	1845,79 (1457,29; 3734,28)	2125,57 (1066,63; 4822,86)	0,901
Наибольшая толщина в месте гиперплазии артериолы, мкм	15,23 (5,32; 28,91)	21,49 (4,07; 43,87)	0,832
Артериола S адвентиции, мкм ²	8084,04 (5893,60; 16110,49)	10459,47 (7918,50; 15851,28)	0,772
Артериола S меди, мкм ²	7312,76 (5691,73; 13167,51)	13440,86 (9624,69; 17954,67)	0,342
Артериола S сосуда + просвет, мкм ²	28941,34 (19148,11; 34523,00)	39623,11 (22952,85; 54646,39)	0,536
Артериола S меди + интима + просвет, мкм ²	17534,55 (13625,88; 23093,59)	25172,74 (14921,72; 34409,78)	0,433
Венула S сосудистой стенки, мкм ²	23962,32 (21004,83; 41938,74)	42175,47 (41938,74; 79860,54)	0,130
Венула S интимы, мкм ²	2769,73 (2416,96; 6302,28)	6529,20 (6302,28; 8404,88)	0,037
Наибольшая толщина в месте гиперплазии интимы венулы, мкм	4,65 (0,00; 23,93)	28,18 (0,00; 47,66)	0,595
Венула S адвентиции, мкм ²	8196,00 (6310,26; 20492,30)	11017,14 (7837,72; 37973,48)	0,591
Венула S меди, мкм ²	12400,55 (5039,25; 27798,74)	27798,74 (21810,44; 28671,71)	0,157
Венула S сосуда + просвет, мкм ²	33027,25 (28512,90; 91537,78)	91537,78 (77577,91; 104708,5)	0,037
Венула S меди + интима + просвет, мкм ²	22705,91 (13133,77; 64736,25)	77040,34 (60405,84; 83700,05)	0,044
Венула отношение адвентиции к сосуду, %	55,63 (45,72; 72,23)	36,34 (24,54; 49,15)	0,042

Примечание: * — толщина эндотелиоцита составила 5 мкм, S — площадь.

Сокращение: ЛГ — легочная гипертензия.

Через год после операции у 21 пациента из группы дооперационной ЛГ была выполнена КПОС в динамике. Несмотря на успешную хирургическую коррекцию порока МК, через 1 год после вмешательства регресс ЛГ наблюдался только у 6 человек (28,5%), с сохранением спустя год после вмешательства у 6 пациентов комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ

(28,5%) и у 9 пациентов изолированной посткапиллярной ЛГ (42,85%).

В качестве показателя вклада комплекса факторов, отражающих характер коморбидного фона, тип и объем клапанного поражения, выраженность ремоделирования камер сердца, уровень маркеров миокардиального напряжения в характер динамики ЛГ спустя

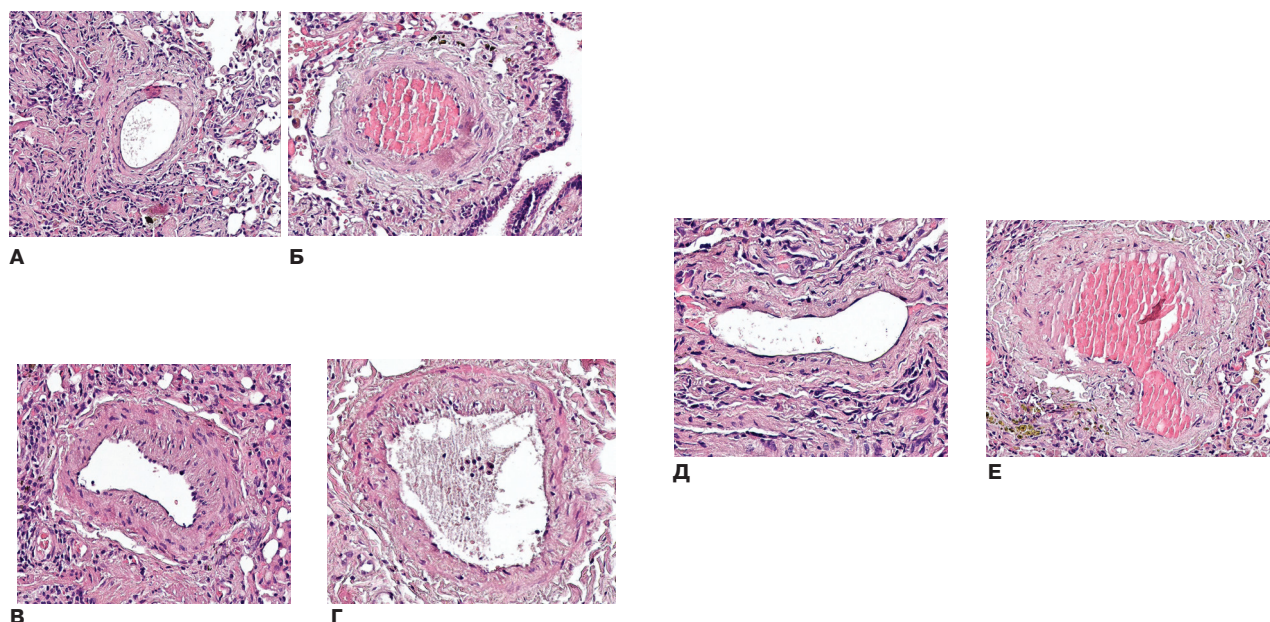


Рис. 2. Состояние артериол и венул по данным проведенного морфологического исследования сосудов легких у пациентов с ППС МК.

Примечание: А — артериола без патологии, Б — пандемический тромбоз артериолы, В — гиперплазия интимы артериолы, Г — гипертрофия медики артериолы, Д — венула без патологии, Е — венула с гиперплазией интимы и организованным тромбом в просвете.

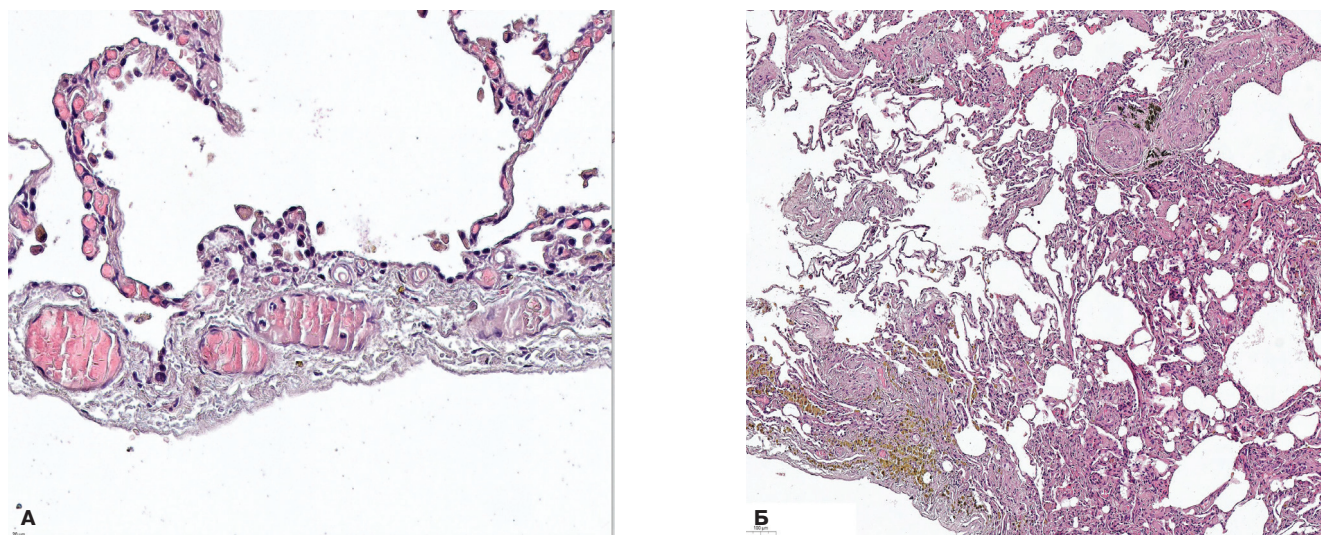


Рис. 3. А — тромбированный капилляр, Б — интерстициальный фиброз.

год после операции использовались значения рангов значимости предикторов. Ранг значимости переменной по 100-балльной шкале: 0 соответствовал низкой значимости, а 100 — высокой.

Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в регресс ЛГ по данным КПОС спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие ФП/трепетания предсердий (ТП) — 73 у.е., наличие сахарного диабета (СД) 2 типа — 72 у.е., сочетанное вмешательство на МК и аортальном клапане — 61 у.е., степень ожирения — 56 у.е., мужской пол — 48 у.е. (табл. 4).

Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие СД 2 типа — 90 у.е. (табл. 5).

Наиболее значимым фактором, оказывающим вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ спустя год после операции, является количество скорректированных клапанов — 100 у.е. (табл. 6).

Характер морфологических изменений легких не оказал значимый вклад в особенности периоперационной динамики ЛГ спустя год после операции.

Таблица 4

Вклад различных факторов в факт регресса ЛГ спустя год после операции

	Ранги значимости
Мужской пол	48
Сахарный диабет 2 типа	72
Стеноз МК	100
Сочетанное вмешательство на аортальном и МК	61
Курение	19
Перенесенная коронавирусная инфекция	27
Степень ожирения	56
ФП/ТП	73
Хроническая болезнь почек 3а-5 стадия	16
рСДЛА ≥ 38 мм рт.ст. до операции	38
Возраст на момент коррекции порока	23
рСДЛА мм рт.ст. до операции	25

Сокращения: МК — митральный клапан, рСДЛА — расчетное давление в легочной артерии, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 5

Вклад различных факторов в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ

	Ранги значимости
Пол мужской	23
Сахарный диабет 2 тип	90
Стеноз МК	100
Сочетанное вмешательство на аортальном и МК	31
Курение	23
Перенесенная коронавирусная инфекция	16
Степень ожирения	6
Наличие ФП/ТП	8
Наличие хронической болезни почек 3а-5 стадия	31
рСДЛА ≥ 38 мм рт.ст. до операции	16
Объем пораженных клапанов	11
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	25
Количество корригированных клапанов	8

Сокращения: МК — митральный клапан, рСДЛА — расчетное давление в легочной артерии, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 6

Вклад различных факторов в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ

	Ранги значимости
Возраст на момент коррекции порока	23
Фракционное изменение площади ПЖ, до %	17
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	4
Количество корригированных клапанов	100
TAPSE/рСДЛА см/мм рт.ст.	21
Время пережатия аорты, мин	8
Искусственное кровообращение, мин	19
рСДЛА мм рт.ст. до операции	25

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, TAPSE/рСДЛА — сердечно-сосудистое сопряжения (отношение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана к расчетному систолическому давлению в легочной артерии).

Обсуждение

Помимо выраженности ЛГ при пороке МК, характера поражения клапанного аппарата, коморбидного статуса, еще очень важную роль в определении тяжести состояния пациента с ППС МК играет присутствие прекапиллярного компонента ЛГ до коррекции порока дополнительно к посткапиллярному.

В нашем исследовании из 40 пациентов, у которых до коррекции порока МК проведенная инвазивная оценка параметров гемодинамики малого круга подтвердила наличие ЛГ, изолированная посткапиллярная форма ЛГ диагностирована у 15 больных с ППС МК (37,5%), тогда как у большинства до операции имела место комбинированная пост-/прекапиллярная ($n=25$ (62,5%)).

Выполнение хирургической коррекции клапанной патологии сердца эффективно снимает посткапиллярный компонент ЛГ. Однако у ряда пациентов может сохраняться повышенное сопротивление малого круга (прекапиллярный компонент) в послеоперационном периоде, неблагоприятно влияя на гемодинамические параметры, вплоть до развития дисфункции ПЖ [10]. Присутствие и идентификация прекапиллярного компонента дополнительно к посткапиллярной ЛГ после операции имеет решающее значение, поскольку это может влиять на прогноз и принципы лечения пациентов [6].

Тяжесть нарушений гемодинамики малого круга и дезадаптивное ремоделирование правых камер сердца повышают периоперационные риски осложнений, в связи с чем решение о пользе/риске хирургического вмешательства у таких пациентов с ППС и ЛГ должно быть тщательно взвешено и обсуждено мультидисциплинарной командой [10]. Вазореактивность легочного артериального сосудистого русла и "обратимость" ЛГ, оцененная с помощью острой фармакологической пробы во время КПОС (с использованием оксид азота/кислорода), играет важную роль в определении дальнейшей тактики. Отсутствие положительной динамики срдЛА и ЛСС, снижение СВ отражает "необратимость" ЛГ и может быть ассоциировано с неблагоприятным исходом кардиохирургического вмешательства.

В нашем исследовании для пациентов с ППС и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ до операции характерно вмешательство на большем количестве клапанов, более выраженное повышение рСДЛА по данным ЭхоКГ до вмешательства, более выраженное дооперационное нарушение сердечно-

сосудистого сопряжения ПЖ-ЛА и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения. Также пациенты с данным типом ЛГ характеризовались более тяжелыми изменениями гемодинамики малого круга кровообращения с характерным ответом на вазореактивный тест илопростом в виде снижения срДЛА и СВ, но с повышением ЛСС до коррекции порока.

При проведении микроскопии артериол и венул в нашем исследовании отмечено большее значение площади венулы и ее просвета, также как интимы венулы, площади сочетания интимы, меди и просвета венулы, как и отношения адвентиции венулы к площади венулы именно у пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и ППС МК по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ. Более того, для пациентов с комбинированной ЛГ было характерно более часто наличие пандемического тромбоза артериол.

Действительно, при гистологическом исследовании сосудов малого круга кровообращения у пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца имеет место утолщение альвеолярно-капиллярных мембран и их фиброзные изменения, гипертрофия и фиброз интимы венул. При присоединении прекапиллярного компонента у больных ЛГ 2 группы обнаруживаются утолщение интимы и гипертрофия меди ЛА, а также микротромбозы [11]. Ранее в работе Fayyaz AU, et al. на примере пациентов с сердечной недостаточностью (СН) было продемонстрировано, что тяжесть ЛГ и выраженность ухудшения диффузионной способности легких коррелирует с утолщением интимы и венул [12].

Впервые в работе Чазовой И. Е. были продемонстрированы основные характеристики ремоделирования легочного сосудистого русла при посмертной биопсии у 6 пациентов с ЛГ и митральным стенозом [13]. У данных пациентов отмечено утолщение интимы ЛА за счет концентрического фиброза, определяющегося лишь в 3,3% артерий и затрагивавшего сосуды диаметром 25–50 мкм. Однако накопленные данные по морфологической характеристике легочной ткани и легочного сосудистого русла ограничиваются небольшой выборкой пациентов и посмертной биопсией легких [13]. Более того, до сих пор не разработана классификация морфологических изменений сосудов легких при посткапиллярной ЛГ.

В нашем исследовании у пациентов с ППС МК интраоперационная биопсия ткани легкого с последующей морфологической оценкой паренхимы легких и сосудов в совокупности с неинвазивными и инвазивными параметрами выступила в роли дополнительного параметра, позволяющего отразить характер ремоделирования легочного сосудистого русла и тяжесть изменений для пациентов с ЛГ различного гемодинамического типа.

В нашем исследовании также проводилось изучение факторов, влияющих на достижение регресса ЛГ спустя год после эффективной коррекции порока, или на сохранение ЛГ различного типа.

Выявленный вклад типа поражения МК по типу стеноза в характер периоперационной динамики ЛГ и в принципе регресс ЛГ спустя год после операции можно объяснить более выраженным поражением сосудов легочного артериального русла, представленным в виде более частого присутствия тромбированных капилляров, связи стеноза МК с периваскулярным фиброзом и наличием интерстициального фиброза легких.

В то время как объем вмешательства на клапанах сердца выступил единственным фактором, оказывающим значимый вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ. Это, вероятно, можно объяснить более выраженным ремоделированием сердца и нарушением внутрисердечной гемодинамики, с большей длительностью течения порока и СН.

Помимо самого порока сердца, также и сопутствующая кардиологическая и коморбидная патология может оказывать вклад в периоперационное течение ЛГ.

Действительно, дополнительный вклад в нарушение внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения и, как следствие, в более тяжелое состояние пациентов с ППС МК оказывает ФП/ТП. До 80% с митральными пороками имеют ФП/ТП в раннем послеоперационном периоде коррекции порока, что ассоциируется с восьмикратным увеличением шансов сохранения ФП/ТП и в отдаленном послеоперационном периоде [14], а как следствие сохранении еще одного компонента, способствующего персистенции ЛГ.

Значимый вклад в наличие ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца при сохранной фракции выброса ЛЖ вносит характер нарушений метаболического фона, способствующего формированию хронически текущего воспалительного процесса. Предполагается, что воспалительное состояние активирует нейрогормональные медиаторы, адаптивный иммунитет и липидный ферментативный метаболизм, продуцируемый полиненасыщенными жирными кислотами, что приводит к ремоделированию легочных вен, легочной вазоконстрикции и диастолической дисфункции ПЖ у пациентов с СН и сохранной фракцией выброса ЛЖ [15].

В нашем исследовании одним из факторов коморбидного статуса пациентов, оказывающих значимый вклад в недостаточную динамику уровня рСДЛА в течение года после операции, является СД 2 типа.

СД 2 типа идентифицирован как независимый предиктор развития ЛГ, даже после поправки на другие факторы (например, ишемическая болезнь сердца, левожелудочковая СН, гипертония, курение) [16]. Результаты метаанализа, выполненного авторами Padte S, et al.,

указывают на повышенный уровень смертности среди больных ЛГ с СД по сравнению с лицами без СД (ОШ 1,40; 95% ДИ: 1,15-1,70), $p=0,0006$ [15].

Наличие СД 2 типа может влиять и на развитие ЛГ, поскольку может приводить к дисфункции и ремоделированию ПЖ [17]. Нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность вовлечены в развитие и прогрессирование заболевания, влияя на ухудшение эндотелиальной функции в т.ч. и сосудов малого круга кровообращения, активируя продукция вазоконстрикторных агентов (таких как эндотелин 1) и снижения продукции агентов, ответственных за вазодилатацию (оксид азота) [16]. Другим важным фактором, который следует учитывать, является высокая распространенность скрытой диастолической дисфункции ЛЖ и ишемической микрососудистой патологии у пациентов с диабетом. Несмотря на интенсивные исследования по этому вопросу, точные клеточные и молекулярные эффекты СД 2 типа на легочное сосудистое русло до сих пор до конца не изучены.

В нашем исследовании наличие СД 2 типа явилось одним из факторов, оказывающих значимый вклад в факт регресса ЛГ спустя год после операции по данным КПОС (72 у.е.) и значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ спустя год после операции (90 у.е.) в совокупности с другими факторами.

Еще одним фактором, продемонстрировавшим свой умеренный вклад (56 у.е.) в характер динамики ЛГ спустя год после операции, является ожирение.

Такое состояние, как ожирение, все чаще встречается у пациентов с ППС различной этиологии до коррекции порока [18-20]. Ожирение может нарушать гомеостаз в малом круге кровообращения и усугублять уже 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 эндотелиальную дисфункцию, вазоспазм, гиперкоагуляционное состояние [21]. Увеличение массы тела также может усиливать системное сосудистое воспаление, что, в свою очередь, может способствовать ангиопролиферации легочного сосудистого русла и, таким образом, приводить к повышению давления в ЛА. Избыточная масса тела или ожирение ассоциируется с увеличением шансов наличия ЛГ в 1,34 раза (95% ДИ: 1,29-1,4; $p<0,001$ на каждые 5 единиц увеличения индекса массы тела) [22].

Проведенный в нашем исследовании комплексный анализ фенотипа пациентов с пороком МК в зависимости от типа ЛГ, а также поиск факторов, влияющих на неблагоприятную динамику ЛГ, спустя год после операции позволил идентифицировать модифицируемые состояния, коррекция или ком-

пенсация которых еще на этапе до операции, вероятно, способствует улучшению течения заболевания и характера нарушений гемодинамики малого круга кровообращения после эффективной хирургии порока сердца.

Заключение

В нашем исследовании пациентов с ППС и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ характеризует более выраженное повышение рСДЛА по данным ЭхоКГ до вмешательства, более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ-ЛА и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения (NT-proBNP и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2), более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения с характерным ответом на вазореактивный тест илопростом именно для данной группы пациентов в виде снижения срдЛА и СВ с повышением ЛСС до коррекции порока, а также вмешательство на большем количестве клапанов.

При морфометрии легочных артериол для пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и ППС МК характерна артериализация венул и более частое наличие пандемического тромбоза артериол (53,3%) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (9%).

Впервые выявлены факторы, оказывающие наиболее значимый вклад в регресс ЛГ спустя год после операции: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие ФП/ТП — 73 у.е., наличие СД 2 типа — 72 у.е., сочетанное вмешательство на МК и аортальном клапане — 61 у.е., степень ожирения — 56 у.е., мужской пол — 48 у.е. Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие СД 2 типа — 90 у.е. Наиболее значимым фактором, оказывающим вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ спустя год после операции, является: количество корригированных клапанов — 100 у.е. Характер морфологических изменений легких не оказал значимый вклад в особенности периоперационной динамики ЛГ спустя год после операции.

Данное исследование позволило нам более детально изучить не только характер структурно-функциональных нарушений камер сердца и гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с ППС МК и ЛГ, но и комплексно оценить фенотип пациента с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и изолированной посткапиллярной ЛГ на фоне митрального порока сердца до его коррекции, а также определить вклад факторов, в т.ч. потенциально модифицируемых, влияющих на неблагоприятную динамику ЛГ спустя год после коррекции порока сердца.

Отношения и деятельность. 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".

Литература/References

- Mehra P, Mehta V, Sukhija R, et al. Pulmonary hypertension in left heart disease. Arch Med Sci. 2019;15(1):262-73. doi:10.5114/aoms.2017.68938.
- Lyapina IN, Teplova YuE, Martynyuk TV. Phenotype of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: features of pathophysiology and differential diagnosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4):118-29. (In Russ.) Ляпина И. Н., Теплова Ю. Е., Мартынюк Т. В. Фенотип пациентов с легочной гипертензией вследствие патологии левых отделов сердца: особенности патофизиологии и дифференциальной диагностики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):118-29. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129.
- Coutinho GF, Antunes MJ. Surgery for mitral stenosis in patients with pulmonary hypertension: How far can we go? J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;152(2):302-3. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.05.041.
- Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Валиева З. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
- Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, et al. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2016;68(23):2525-36. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.942.
- Maron BA, Bortman G, De Marco T, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. Eur Respir J. 2024;64(4):2401344. doi:10.1183/13993003.01344-2024.
- Collins N, Sugito S, Davies A, et al. Prevalence and survival associated with pulmonary hypertension after mitral valve replacement: national echocardiography database of Australia study. Pulm Circ. 2022;12: e12140. doi:10.1002/pul2.12140.
- Bermejo J, González-Mansilla A, Mombiela T, et al. Persistent Pulmonary Hypertension in Corrected Valvular Heart Disease: Hemodynamic Insights and Long-Term Survival. J Am Heart Assoc. 2021;10(2):019949. doi:10.1161/JAHA.120.019949.
- Patel B, D'Souza S, Sahni T, et al. Pulmonary hypertension secondary to valvular heart disease: a state-of-the-art review. Heart Fail Rev. 2024;29(1):277-86. doi:10.1007/s10741-023-10372-9.
- Madeira M, Ranchordás S, Oliveira P, et al. Pulmonary Hypertension in Valvular Heart Disease Surgery: Risk and Prognosis. Rev Port Cir Cardiorac Vasc. 2017;24(3-4):117.
- Aleevskaya AM, Vyborov ON, Gramovich VV, Martynyuk TV. Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and pre-capillary pulmonary hypertension. Therapeutic Archive. 2020;92(9):54-62. (In Russ.) 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.
- Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. Circulation. 2018;137(17):1796-810. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
- Chazova IE, Martynyuk TV. Pulmonary hypertension. Practice. 2015. p 81. (In Russ.) Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Легочная гипертензия. Практика, 2015. с. 81. ISBN: 978-5-89816-138-5.
- van der Heijden CAJ, Verheule S, Olshoorn JR, et al. Postoperative atrial fibrillation and atrial epicardial fat: Is there a link? Int J Cardiol Heart Vasc. 2022;39:100976. doi:10.1016/j.ijcha.2022.100976.
- Aradhyula V, Vyas R, Dube P, et al. Novel insights into the pathobiology of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024;326(6):H1498-H1514. doi:10.1152/ajpheart.00068.2024.
- Padte S, Mehta P, Bansal V, et al. Impact of diabetes mellitus on mortality in pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. World J Crit Care Med. 2024;13(4):99564. doi:10.5492/wjccm.v13.i4.99564.
- Morrison AM, Huang S, Annis JS, et al. Cardiometabolic Risk Factors Associated With Right Ventricular Function and Compensation in Patients Referred for Echocardiography. J Am Heart Assoc. 2023;12(12):e028936. doi:10.1161/JAHA.122.028936.
- Bonnet V, Boisselier C, Saplaçan V, et al. The role of age and comorbidities in postoperative outcome of mitral valve repair: A propensity-matched study. Medicine (Baltimore). 2016;95(25):e3938. doi:10.1097/MD.0000000000003938.
- Burns DJP, Rapetto F, Angelini GD, et al. Body mass index and early outcomes following mitral valve surgery for degenerative disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;161(5):1765-73. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.10.193.
- Lyapina IN, Dren EV, Kuzmina OK, 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. (In Russ.) Ляпина И. Н., Дрень Е. В., Кузьмина О. К. 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.
- Vrigkou E, Vassiliadou E, Dima E, et al. The Role of Thyroid Disorders, Obesity, Diabetes Mellitus and Estrogen Exposure as Potential Modifiers for Pulmonary Hypertension. J Clin Med. 2022;11(4):921. doi:10.3390/jcm11040921.
- Frank RC, Min J, Abdelghany M, et al. Obesity Is Associated With Pulmonary Hypertension and Modifies Outcomes. J Am Heart Assoc. 2020;9(5):e014195. doi:10.1161/JAHA.119.014195.

Адреса организаций авторов: ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Бульвар академика Л. С. Барбараша, д. 6, Кемерово, 650002, Россия; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, ул. Академика Е. И. Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Acad. L. S. Barbarash blvd., 6, Kemerovo, 650002, Russia; Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov str., 15A, Moscow, 121552, Russia.