Богачев-Прокофьев А. В., Афанасьев А. В., Железнев С. И., Демидов Д. П., Шарифулин Р. М., Караськов А. М.

ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина», Новосибирск

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ВТОРОЙ ГРУППЫ

Ключевые слова: легочная гипертензия, абляция легочной артерии, митральные пороки сердца

Ссылка для цитирования: Богачев-Прокофьев А. В., Афанасьев А. В., Железнев С. И., Демидов Д. П., Шарифулин Р. М., Караськов А. М. Перспективные направления терапии легочной гипертензии второй группы. Кардиология. 2017;57(11):23–28.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнить непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с митральными пороками и высокой легочной гипертензией (ЛГ) в сочетании и без одномоментной денервации легочной артерии. **Материалы и методы.** С января по декабрь 2015 г. 30 пациентов с ЛГ были случайным образом распределены на 2 группы. В контрольной группе выполнялась изолированная коррекция митрального порока, в группе сравнения операция дополнялась радиочастотной абляцией легочной артерии. Сравнимые группы были сопоставимы по основным антропометрическим, эхокардиографическим и гемодинамическим показателям. **Результаты.** Не было случаев смерти в госпитальный период и специфических осложнений, связанных с процедурой абляции ганглионарных сплетений. В обеих группах к моменту выписки отмечены процессы ремоделирования левого желудочка и значительное снижение систолического давления в легочной артерии (ДЛА). По данным прямой тензиометрии, на 3-и сутки после операции в группе абляции систолическое и среднее ДЛА составили 48 и 32 мм рт. ст. против 59 и 36 мм рт. ст. соответственно в контрольной группе ($p < 0,05$). В обеих группах к моменту выписки изменения показателей теста с 6-минутной ходьбой не достигли статистически значимого уровня. **Выводы.** Одномоментная радиочастотная абляция легочной артерии при коррекции митральных пороков, осложненных тяжелой ЛГ, приводит к более значительному, чем изолированное вмешательство на митральном клапане, снижению ДЛА в раннем послеоперационном периоде.

Bogachev-Prokophiev A. V., Afanasyev A. V., Zheleznev S. I., Demidov D. P., Sharifulin R. M., Karaskov A. M.

Siberian Federal Biomedical Research Center named after acad. E. N. Meshalkina, Novosibirsk, Russia

PERSPECTIVE DIRECTIONS IN MANAGEMENT OF SEVERE GROUP TWO PULMONARY HYPERTENSION

Keywords: pulmonary hypertension; pulmonary artery ablation; mitral valve disease

For citation: Bogachev-Prokophiev A. V., Afanasyev A. V., Zheleznev S. I., Demidov D. P., Sharifulin R. M., Karaskov A. M. Perspective Directions in Management of Severe Group Two Pulmonary Hypertension. Kardiologiya. 2017;57(11):23–28.

SUMMARY

Purpose. To compare immediate results of mitral valve surgery in patients with severe pulmonary hypertension with versus without concomitant pulmonary artery denervation. **Materials and methods.** From January to December 2015 30 patients were randomly assigned into two groups. Patients of one group underwent mitral valve surgery (comparison group), in the other group mitral valve surgery was accompanied by pulmonary artery ablation (ablation group). Both groups had comparable anthropometric, echocardiographic, and hemodynamics characteristics. **Results.** There were no hospital mortality and specific ablation-related complications. Left ventricular remodeling and decrease of pulmonary artery pressure were observed in both groups at discharge. On the third day after surgery systolic and mean pulmonary artery pressure assessed by right heart catheterization were 48 and 22 versus 59 and 39 mm Hg in ablation and comparison group, respectively ($p < 0.05$). No significant improvement of results of six-minute walk test was registered at discharge in both groups. **Conclusions.** Concomitant radiofrequency pulmonary artery ablation in patients with mitral valve disease and severe pulmonary artery hypertension was associated with lower pulmonary artery pressure in early postoperative period in comparison with valve surgery alone.

Под легочной гипертензией (ЛГ) принято понимать увеличение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) более 25 мм рт. ст. в покое, измеренного при прямой тензиометрии [1], и включает широкий спектр

заболеваний. Клиническая классификация выделяет 4 группы ЛГ:

1. Артериальная;
2. Ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца;

3. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ или другие обструкции легочной артерии (ЛА) и
4. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами [2].

Отличительной особенностью ЛГ второй группы, согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ [3], является то, что все существующие и одобренные схемы лекарственной терапии ЛГ неэффективны и не должны применяться при лечении ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца (класс рекомендаций III, уровень доказательности C). Между тем 100% пациентов, которым выполняется плановая хирургическая коррекция порока митрального клапана (МК), имеют исходную ЛГ. Кроме того, ЛГ легкой и умеренной степени можно наблюдать у всех пациентов с клинически проявляющейся сниженной толерантностью к физической нагрузке даже после адекватной коррекции митрального порока [4, 5]. Тяжелая ЛГ значительно увеличивает риск смерти в периоперационный период [6, 7] и тесно коррелирует с отдаленной выживаемостью [8]; летальность в группе пациентов с тяжелой ЛГ в сроки 28 мес достигает 57% [9]. По нашим наблюдениям [10], более чем у 10% пациентов, несмотря на эффективную гемодинамическую коррекцию митрального порока, сохраняется резидуальная ЛГ в послеоперационном периоде.

В связи с этим продолжается активный поиск путей немедикаментозной коррекции данной патологии. Нами предложена оригинальная технология абляции ЛА при одномоментных открытых кардиохирургических вмешательствах у пациентов с ЛГ [11], которая подтвердила свою безопасность. Целью настоящего исследования стала оценка эффективности предложенного метода денервации ЛА у пациентов с высокой ЛГ и митральным пороком.

Материал и методы

С января 2015 г. по декабрь 2015 г. 30 пациентов с патологией МК и высокой ЛГ были включены в исследование и рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе пациентам выполнялась коррекция митрального порока в сочетании с хирургической радиочастотной денервацией ганглиев ЛА; в контрольной группе по протоколу выполнялось изолированное вмешательство на МК.

Средний возраст включенных в исследование пациентов в группе абляции и контроля составил 65 и 68 лет соответственно, более 50% в каждой из групп составили женщины. Сравниваемые группы не отличались между собой по антропометрическим характеристикам, сопутствующим заболеваниям и основным параметрам эхокардиографии (ЭхоКГ) и исходным данным прямой тензиометрии (табл. 1–3).

Таблица 1. Характеристика пациентов до операции

Характеристика	Группа		p
	1-я (абляция; n=15)	2-я (контрольная; n=15)	
Митральный стеноз	9	10	0,144
Митральная недостаточность	6	5	
Пол, мужчины	3	4	0,186
Возраст, годы	65,1±10,2	68,3±6,2	0,456
Рост, см	161,8±7,9	160,9±13,3	0,188
Масса тела, кг	73,5±19,4	71,8±10,5	0,442
ИМТ, кг/м ²	28,1±7,7	28,1±5,4	0,899
ППТ, м ²	1,8±0,2	1,8±0,1	0,902
Функциональный класс по NYHA			0,133
• III	7	8	
• IV	8	7	
ФП; в том числе:	11	10	0,159
• персистирующая	4	4	
• длительно персистирующая	7	6	
ИБС	1	2	0,370
АГ	7	9	0,536
СД	2	3	0,240

Данные представлены в виде абсолютного числа больных или M±m. ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела; NYHA – Нью-Йоркская классификация; ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

Набор пациентов в исследование осуществляли согласно данным катетеризации правых отделов сердца с инвазивным мониторингом, при этом скрининговый отбор выполняли на основании данных ЭхоКГ. Критериями включения были исходное среднее ДЛА ≥40 мм рт.ст. в покое и положительный реактивный тест (снижение среднего ДЛА на 10–15%, без снижения сердечного выброса после ингаляции оксида азота). Патология МК служила основным показанием к хирургическому вмешательству в соответствии с руководством Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по ведению пациентов с клапанными пороками сердца от 2012 г. [8]. В соответствии с протоколом исследования необходимость медицинского вмешательства и риск процедуры были разъяснены каждому пациенту. Хроническая обструктивная болезнь легких, тромбоэмболия ЛА, по данным ангиографии методом мультиспиральной компьютерной томографии, или тромбоэмболический анамнез служили критериями отказа от включения в исследование.

Первичной конечной точкой исследования стали динамика ДЛА, вторичными точками – летальность, частота осложнений, связанных с процедурой абляции ганглионарных сплетений, результаты теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ).

Протокол исследования был одобрен экспертным советом и локальным Этическим комитетом института. Все пациенты подписали форму информированного согласия до участия в исследовании с возможностью отказаться от продолжения участия на любом этапе.

Анализ данных хирургического лечения проводили с помощью программы Statistica для Windows, версия 10.0. Для определения достоверности различий межгрупповых сравнений применяли в группах номинальных данных – критерий χ^2 ; в группах порядковых данных – непараметрический критерий U Манна–Уитни; в группах непрерывных данных – критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрический критерий U Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Уровень значимости для всех используемых методов установлен $p \leq 0,05$.

Катетеризация правых отделов сердца

Катетеризация правых отделов сердца была выполнена с использованием катетера Свана–Ганца 7,5 Fr, установленного под местной анестезией через внутреннюю яремную вену. До операции и сразу после нее были проведены измерения систолического, диастолического и среднего ДЛА, давления заклинивания легочных капилляров, сердечного индекса, легочного сосудистого сопротивления, транспульмонального градиента давления.

Техника выполнения операции

Технологии хирургической коррекции митрального порока и сочетанных вмешательств были представлены ранее [10, 11]. В настоящем разделе отражены некоторые детали радиочастотной денервации ЛА. На параллельном искусственном кровообращении мобилизовали ЛА на уровне ее бифуркации и начальных участков главных ветвей ЛА. Процедуру абляции проводили эпикардially с использованием многофункционального радиочастотного электрода MLP (AtriCure® Inc., West

Chester, OH, США). Воздействие выполняли в области бифуркации ствола ЛА и на протяжении 10 мм проксимальных отделов правой и левой ветвей ЛА. Абляцию осуществляли путем перманентной аппликации рабочей поверхности электрода на эпикардially жировую ткань. Воздействие продолжалось 60 с в каждой точке. Среднее время абляции ганглионарных сплетений ЛА составило $8,4 \pm 2,6$ мин.

Результаты

Случаев смерти во время операции и пребывания больных в стационаре не было. Осложнений, связанных непосредственно с процедурой абляции ганглионарных сплетений ЛА (перфорация ЛА, диссекция ЛА, тромбоз ЛА по данным мультиспиральной компьютерной томографии), не выявлено.

Не выявлено различий по частоте развития в раннем послеоперационном периоде осложнений, связанных с коррекцией митрального порока, острого инфаркта миокарда (0 случаев), острого нарушения мозгового кровообращения (0), транзиторных ишемических атак (1 случай в контрольной группе), острого нарушения функции почек, потребовавшего проведения почечной заместительной терапии (0), и инфекционного эндокардита МК (0). Случаев структурной дисфункции (поломки) опорного кольца или искусственного клапана сердца, тромбоза, эмболических осложнений, фистул (эндоликов) на госпитальном этапе не было.

Анализ параметров ЭхоКГ в группах представлен в виде динамики показателей относительно дооперационного состояния, а также в виде межгруппового сравнения в раннем послеоперационном периоде (см. табл. 2). Исходно сравниваемые группы были сопоставимы по всем признакам. В обеих группах уже на госпитальном этапе непосредственно показано уменьшение размеров левого предсердия ($p < 0,001$). В группах отмечено значимое уменьшение линейных и объемных пока-

Таблица 2. Данные ЭхоКГ в группах до и после операции

Показатель	1-я (абляция; n=15)		2-я (контрольная; n=15)		p (для межгрупповых различий после операции)
	исходно	после операции	исходно	после операции	
V ЛП, мл	225,4±50,4	149,6±33,4*	232,2±86,5	155,7±36,9*	0,467
ЛЖ КДР, см	4,9±1,7	4,6±0,7*	4,8±1,1	4,5±0,7*	0,788
ЛЖ КСР, см	2,9±0,5	3,0±0,8	3,0±0,5	3,0±0,5	0,589
ЛЖ КДО, мл	186,8±83,4	106,3±44,1*	175,1±60,7	94,9±28,7*	0,344
ЛЖ КСО, мл	42,9±12,1	48,1±10,9	38,6±15,9	39,3±10,5	0,889
ЛЖ ФВ, %	65,8±11,2	64,2±10,9	61,5±12,7	60,0±7,5	0,677
ДЛА сист., мм рт. ст.	82,2±13,1	48,0±21,1*	75,1±16,3	59,4±13,3*	0,024

Здесь и в табл. 3: * – отличие от исходного значения при $p < 0,05$. ЭхоКГ – эхокардиография; ПП – правое предсердие; V ЛП – объем левого предсердия; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ДЛА – давление в легочной артерии.

зателей левого желудочка: конечно-диастолического размера, конечно-диастолического объема, относительно исходных данных ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют об известном положительном влиянии коррекции митрального порока на процессы обратного ремоделирования левого желудочка. Кроме того, по данным ЭхоКГ, в обеих группах показано достоверное снижение расчетного систолического давления в покое с 82 до 48 мм рт. ст. и с 75 до 59 мм рт. ст. соответственно, но более значительное в группе абляции ЛА. При межгрупповом анализе к моменту выписки не выявлено различий показателей ремоделирования левых отделов сердца по данным ЭхоКГ.

При анализе данных катетеризации правых отделов сердца в раннем послеоперационном периоде в основной и контрольной группах зафиксировано статистически значимое снижение систолического, диастолического и среднего ДЛА, а также снижение легочного сосудистого сопротивления (см. табл. 3).

При межгрупповом сравнении данных прямой тензиометрии на 1-е и 3-и сутки после операции выявлено статистически более значимое снижение систолического и среднего ДЛА в основной группе при исходно сопоставимых значениях, соответствующих критериям высокой ЛГ.

При внутригрупповом сравнении результатов функционального ТШХ не выявлено статистически значимого улучшения толерантности к физической нагрузке в основной (исходно $245,2 \pm 64,0$ м, к моменту выписки $294,0 \pm 83,7$ м; $p = 0,229$) и контрольной группах (исход-

но $265,6 \pm 71,8$ м, к моменту выписки $303,1 \pm 72,2$ м; $p = 0,314$), а также не найдено достоверных межгрупповых различий исходного состояния ($p = 0,865$) и к моменту выписки из стационара ($p = 0,544$).

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $14,5 \pm 2,2$ дня.

Обсуждение

Нами представлено первое и единственное в мировой практике рандомизированное клиническое исследование, направленное на сравнительную оценку хирургического лечения тяжелой ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых камер сердца.

Одни из первых экспериментальных работ по моделированию ЛГ in vivo были проведены М. Laks и соавт.; они показали, что растяжение ствола ЛА стимулирует барорецепторы, расположенные в области бифуркации ЛА. Это приводит к рефлекторному повышению ДЛА и к увеличению легочного сосудистого сопротивления [12]. Позднее С. Juratsch и соавт. продемонстрировали in vivo, как индуцированная ЛГ может быть полностью устранена хирургически, путем диссекции ствола ЛА или путем выполнения химической симпатэктомии с помощью адренергических медиаторов [13]. Данные работы по патофизиологии, выполненные в 80-х годах XX века, в настоящее время послужили предпосылками для разработки новых современных методов лечения больных ЛГ. Так, предложенная J. Cox классическая процедура «cut and sew» для лечения фибрилляции предсердий в настоящее время нашла отражение в менее

Таблица 3. Данные прямой тензиометрии

Параметр	Период измерения	1-я (абляция; n=15)	2-я (контрольная; n=15)	p
sPAP, мм рт. ст.	исходно	77,8±13,3	70,1±6,6	0,359
	1-е сутки	50,4±11,2*	58,6±12,4*	0,026
	3-и сутки	48,6±9,8*	59,4±10,2*	0,031
dPAP, мм рт. ст.	исходно	35,6±7,1	34,0±6,5	0,228
	1-е сутки	27,0±4,5*	22,6±5,6*	0,194
	3-и сутки	22,8±2,9*	22,9±5,5*	0,356
mPAP, мм рт. ст.	исходно	50,8±9,4	41,1±7,8	0,844
	1-е сутки	41,9±9,9*	34,9±10,4*	0,021
	3-и сутки	32,1±6,9*	36,6±9,5*	0,044
ДЗЛА, мм рт. ст.	исходно	20,6±8,3	18,8±6,0	0,567
	1-е сутки	15,2±4,5*	14,0±2,3*	0,671
	3-и сутки	13,5±3,2*	14,9±3,1*	0,247
СИ, л/мин·м ²	исходно	2,9±0,5	2,8±0,4	0,589
	1-е сутки	2,9±0,4	2,9±0,2	0,889
	3-и сутки	3,1±0,6	3,0±0,2	0,456
ЛСС, ед. Вуда	исходно	12,8±6,1	12,6±5,4	0,902
	1-е сутки	7,6±5,1*	9,0±6,3*	0,045
	3-и сутки	6,7±2,4*	8,4±1,9*	0,049

sPAP – систолическое давление в легочной артерии; dPAP – диастолическое давление в легочной артерии; mPAP – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

травматичных широко используемых модификациях с использованием различных источников энергии, в том числе радиочастотной, с полным повторением схем, разработанных изначально J. Cox.

Анатомические исследования показали, что наибольшая плотность симпатических норадренергических сплетений характерна для магистральных внелегочных и воротных сосудов (артерий и вен) и значительно уменьшается к периферии [14].

В эксперименте на собаках Shao-Liang Chen и соавт. воспроизвели опыты M. Laks, C. Juratsch, индуцируя экспериментальную ЛГ с последующей эффективной катетерной денервацией ЛА [15]. В своей работе авторы показали, что денервация ствола ЛА с помощью радиочастотной энергии может разобщить указанный рефлекс и достоверно снизить ДЛА.

Впервые в клинической практике открытия M. Laks, C. Juratsch нашли отражение в работе Shao-Liang Chen и соавт. [16], использовавшими радиочастотную энергию как альтернативу хирургической денервации ЛА в лечении пациентов, страдающих идиопатической ЛГ.

Механизмы ЛГ представляют собой ряд порочных кругов, определяющих хроническое прогрессирование заболевания, постепенное ухудшение состояния больного, значительное снижение качества жизни (КЖ) и преждевременной смерти. Около 10% выраженных пороков МК осложняются развитием высокой (более 60 мм рт. ст.) ЛГ. К сожалению, у большинства пациентов с исходно высокой ЛГ, перенесших успешную операцию по коррекции митрального порока, сохраняется ЛГ. КЖ пациентов с сохраняющейся высокой ЛГ значительно ниже, чем у пациентов с умеренной или незначительной степенью, а риск развития возвратной трикуспидальной недостаточности и дисфункции правого желудочка значительно выше. Основные цели при ведении пациен-

тов с ЛГ – уменьшение симптоматики, улучшение КЖ и повышение выживаемости.

Нами предложена оригинальная технология абляции ЛА при одномоментных открытых кардиохирургических вмешательствах у пациентов с высокой ЛГ, которым планируется открытое кардиохирургическое вмешательство.

Снижение ДЛА после операции в основной и контрольной группе подтверждает влияние выраженного митрального порока (стеноза и/или недостаточности) на развитие гиперволемии малого круга кровообращения как одного из механизмов развития посткапиллярной ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца. В то же время более выраженное снижение давления в группе абляции подтверждает роль симпатической части вегетативной нервной системы в регуляции давления в малом круге кровообращения [17]. Тем не менее патогенез остаточной ЛГ после операций на МК является сложным и до сих пор в значительной степени неизученным [18].

В нашей работе лучшие гемодинамические показатели в группе абляции не нашли отражения в результатах функциональных проб. На госпитальном этапе мы не получили более значительного прироста расстояния в ТШХ, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения предложенного метода лечения высокой ЛГ, увеличения размера выборки, а также сравнительной оценки КЖ и функционального статуса пациентов в отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных со статьей.

Работа выполняется при поддержке гранта Президента Российской Федерации [МД-5046.2015.7].

Сведения об авторах:

ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина», Новосибирск

Караськов А. М. – д.м.н., проф., акад. РАН, директор Института.

Центр новых хирургических технологий

Богачёв-Прокофьев А. В. – д.м.н., руков. Центра.

Демидов Д. П. – мл.н.с., сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения приобретенных пороков сердца.

Афанасьев А. В. – мл.н.с., сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения приобретенных пороков сердца.

Шарифулин Р. М. – мл.н.с., сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения приобретенных пороков сердца.

Железнев С. И. – д.м.н., гл.н.с., проф., зав. кардиохирургического отделения приобретенных пороков сердца.

E-mail: av.afanasyev@icloud.com

Information about the author:

Siberian Federal Biomedical Research Center named after acad. E. N. Meshalkina, Novosibirsk, Russia

Alexandr A. Afanasyev – cardiologist.

E-mail: av.afanasyev@icloud.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (Suppl): D42 – D50.
2. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D34 – D41.
3. Aepc C., Society I., Uk S.G. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). 2015.
4. Li M., Dumesnil J.G., Mathieu P., Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on pulmonary arterial pressure after mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1034–1040.
5. Crawford F.A. Residual pulmonary artery hypertension after mitral valve replacement: size matters! *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1041–1042.
6. Vincens J.J., Temizer D., Post J.R. et al. Long-term Outcome of Cardiac Surgery in Patients With Mitral Stenosis and Severe Pulmonary Hypertension. *Circulation* 1995;92:137–142.
7. Salomon N.W., Stinson E.B., Griep R.B., Shumway N.E. Mitral valve replacement: long-term evaluation of prosthesis-related mortality and morbidity. *Circulation* 1977;56: II94 – II101.
8. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
9. Grigioni F., Potena L., Galie N. et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1241–1246.
10. Zheleznev S.I., Bogachev-Prokophiev A.V., Afanasyev A.V. et al. Mid term results of mitral valve repair due degenerative mitral valve disease using D ring and C flex annuloplasty rings. *Circulation pathology and cardiac surgery* 2015;3:36–49. Russian (Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Афанасьев А.В. и др. Среднеотдаленные результаты реконструктивных операций на митральном клапане при дисплазии соединительной ткани с помощью опорных колец D ring и C flex. Патология кровообращения и кардиохирургия 2015;3:36–49.)
11. Bogachev-Prokophiev A.V., Zheleznev S.I., Afanasyev A.V. et al. Denervation of the pulmonary artery during surgery in mitral valve patients with high pulmonary hypertension. *Circulation pathology and cardiac surgery* 2015;4:36–42. Russian (Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Афанасьев А.В. и др. Абляция ганглионарных сплетений легочной артерии при хирургическом лечении пороков митрального клапана у пациентов с высокой легочной гипертензией. Патология кровообращения и кардиохирургия 2015;4:36–42.)
12. Laks M.M., Juratsch C.E., Garner D. et al. Acute pulmonary artery hypertension produced by distension of the main pulmonary artery in the conscious dog. *Chest* 1975;68:807–813.
13. Juratsch C.E., Jengo J.A., Castagna J., Laks M.M. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest* 1980;77:525–530.
14. Cech S. Adrenergic innervation of blood vessels in the lung of some mammals. *Acta Anat (Basel)* 1969;74:169–182.
15. Shao-Liang Chen, Yao-Jun Zhang, Lin Zhou et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention* 2013; 8-online publish-ahead-of-print March 2013.
16. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J. et al. Pulmonary Artery Denervation to Treat Pulmonary Arterial Hypertension The Single-Center, Prospective, First-in-Man PADN-1 Study (First-in-Man Pulmonary Artery Denervation for Treatment of Pulmonary Artery Hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1092–1100.
17. Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13S – 24S.
18. Badesch B.D., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: S55 – S56.

Поступила 10.10.16 (Received 10.10.16)