



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-11-18>
УДК (UDC) 616.24-005.7+616-005.755

Влияние СРАР-терапии на развитие реперфузионных поражений легких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией

*Елфимова Е.М.¹, Данилов Н.М.¹, Яровой С.Ю.¹, Михайлова О.О.¹, Литвин А.Ю.^{1,2}, Матчин Ю.Г.¹, Чазова И.Е.¹

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Оценить влияние неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в режиме СРАР (continuous positive airway pressure) на развитие реперфузионного отека легких после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий (ТЛА) у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов с ХТЭЛГ, которым проводился первый этап ТЛА. Профилактика реперфузионного отека проводилась с применением НИВЛ в режиме СРАР начиная с раннего послеоперационного периода в сочетании с кислородотерапией и диуретической терапией (по показаниям). Оценка наличия и степени выраженности отека легких проводилась по клиническим признакам и данным мультиспиральной компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной клетки.

Результаты. Пациенты после ТЛА находились на СРАР-терапии: среднее давление: $10,0 \pm 0,7$ гПа. В течение 1-х суток среднее время использования составило: 990 ± 417 мин. Продление СРАР-терапии >1 суток было у 26 (37%) пациентов. В зависимости от тяжести реперфузионного поражения легких пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (1 степень, $n=42$) и группа 2 (3-4 степень, $n=12$). За время наблюдения не было зафиксировано случаев тяжелого реперфузионного отека (5 степени), ни в одном случае не потребовалось применение инвазивной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации. Осложнений СРАР-терапии не зафиксировано.

Количество сегментов ЛА, в бассейне которых проведено ТЛА, и Δ РFG не различались, однако индекс PEPSI был выше в группе 2: $41,9 [16,0; 57,9]$ vs $80,5 [52,5; 111,25]$, $p=0,0146$. Количество дней до выписки после ТЛА у пациентов группы 2 было выше: $4,0 [3,9; 5,5]$ vs $7,0 [4,6; 10,0]$ дней, $p=0,013$. Несмотря на развитие реперфузионного отека, перед выпиской значения SpO_2 в группе 2 были сопоставимы с исходным: $93,0 [89,9; 94,2]$ vs $93,0 [89,7; 94,4]$

Заключение. Превентивное применение НИВЛ в режиме СРАР, начиная с раннего послеоперационного периода, является безопасным и позволяет добиться оптимального клинического результата у пациентов даже с развившимся реперфузионным поражением легких средней и тяжелой степени на фоне больших объемов хирургического вмешательства.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, реперфузионный отек легких, СРАР-терапия, неинвазивная вентиляция легких.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Елфимова Е.М., Данилов Н.М., Яровой С.Ю., Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Влияние СРАР-терапии на развитие реперфузионных поражений легких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. Системные гипертензии. 2023;20(3):11-18. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-11-18>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 19.09.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 22.09.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 25.09.2023

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Елфимова Евгения Михайловна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории апноэ сна, отдел гипертонии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-65-43, e-mail: eelfimova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3140-5030

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел гипертонии, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Яровой Сергей Юрьевич, младший научный сотрудник, отдел гипертонии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Михайлова Оксана Олеговна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории апноэ сна, отдел гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, тел: 8 (495) 414-65-43, e-mail: ox.mik@mail.ru, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3609-2504

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории апноэ сна, отдел гипертонии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, тел: 8(495) 414-68-34, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Матчин Юрий Георгиевич, д.м.н., заведующий отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №2, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, тел.: 8 (495) 414-68-53, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0200-852X

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела гипертонии, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, тел: 8(495) 414-61-33, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Effect of CPAP therapy on the reperfusion lung injury after transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

*Elfimova E.M.¹, Danilov N.M.¹, Yarovoy S.Y.¹, Mikhailova O.O.¹, Litvin A.Yu.^{1,2}, Matchin Yu.G.¹, Chazova I.E.¹

¹A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Akademika Chazova street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the effect of non-invasive ventilation (NIV) in CPAP (continuous positive airway pressure) mode on the development of reperfusion pulmonary edema after percutaneous balloon pulmonary angioplasty (BPA) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Materials and methods. The study included 70 patients with CTEPH who underwent the first stage of BPA. Prevention of reperfusion edema was carried out using NIV in the CPAP mode starting from the early postoperative period in combination with oxygen and diuretic therapy (as needed). The presence and severity of pulmonary edema was assessed based on clinical signs and data from computed tomography or chest radiography.

Results. Patients after BPA were on CPAP therapy: average pressure: 10.0 ± 0.7 hPa. During 1st day, the average time of use was: 990 ± 417 minutes. Prolongation of CPAP therapy >1 day occurred in 26 (37%) patients. Depending on the severity of reperfusion edema to the lungs, patients were divided into 2 groups: group 1 (grade 1, n=42) and group 2 (grade 3-4, n=12). During the observation period, there were no cases of severe reperfusion edema (grade 5), and no cases required the use of invasive ventilation or extracorporeal membrane oxygenation. No complications of CPAP therapy were recorded.

The number of PA segments and Δ PFG did not differ, but the PEPsi index was higher in group 2: $41.9 [16.0; 57.9]$ vs $80.5 [52.5; 111.25]$, $p=0.0146$. The number of days before discharge after BPA in patients of group 2 was higher: $4.0 [3.9; 5.5]$ vs $7.0 [4.6; 10.0]$ days, $p=0.013$. Despite the development of reperfusion edema, before discharge the SpO_2 values in group 2 were comparable to the baseline: $93.0 [89.9; 94.2]$ vs $93.0 [89.7; 94.4]$

Conclusion. Preventive use of NIV in the CPAP mode, starting from the early postoperative period, is safe and makes it possible to achieve optimal clinical results in patients even with moderate and severe lung reperfusion edema after large volumes of surgical intervention.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, percutaneous balloon pulmonary angioplasty (BPA), reperfusion pulmonary edema, CPAP therapy, non-invasive ventilation.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Founding source. The authors declare that there is no sponsorship for the study.

Conflict of interests. Author of the article Chazova I.E. is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

For citation: Elfimova E.M., Danilov N.M., Yarovoy S.Y., Mikhailova O.O., Litvin A.Yu., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Effect of CPAP therapy on the reperfusion lung injury after transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):11-18 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-11-18>

Information about authors:

***Corresponding author: Evgeniya M. Elfimova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior researcher, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Akademika Chazova street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, tel.: 8 (495) 414-65-43, e-mail: eelfimova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3140-5030

Nikolay M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: ndanilov1@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Sergey Yu. Yarovoy, Cand. of Sci. (Med.), Hypertension Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: doctoryarovoy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Oksana O. Mikhailova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: ox.mik@mail.ru, tel.: 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3609-2504

Alexandr Yu. Litvin, Dr. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology; Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 414-68-34, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Yuri G. Matchin, Dr. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: yumatchin@gmail.com, 8 (495) 414-68-53, ORCID: 0000-0002-0200-852X

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. Of RAS, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: c34h@yandex.ru, tel.: 8 (495) 414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является нечастым, но крайне тяжелым осложнением острой легочной эмболии и характеризуется организованной сосудистой окклюзией легочных артерий [1]. Согласно Европейским и Евразийским рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с ХТЭЛГ, энarterэктомия из легочных артерий рекомендуется в качестве метода выбора для подходящих пациентов с ХТЭЛГ. Однако около 40% пациентов с ХТЭЛГ не подлежат хирургическому лечению из-за дистального типа поражения или наличия сопутствующих заболеваний [2]. В связи с этим, медикаментозная терапия и интервенционное лечение с помощью транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий (ТЛА) также рекомендуется в терапевтическом алгоритме ХТЭЛГ [3,4].

Роль ТЛА при неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ хорошо известна: растущий опыт свидетельствует о том, что ТЛА является эффективным вариантом лечения для пациентов с ХТЭЛГ, которые не являются кандидатами на легочную энarterэктомия. Но несмотря на то, что количество выполненных ТЛА в год продолжает увеличиваться во всем мире, важно отметить, что эта чрескожная процедура имеет определенные риски осложнений, включая повреждение непосредственно легочных артерий и повреждение легких в результате отека или кровоизлияния.

Реперфузионное поражение легких после ТЛА по различным источникам встречается от 30% до 60% [5,6,7]. Смертность варьируется от 0% до 10%, в среднем около 2%, при этом смерть напрямую связана с повреждением легких более чем в половине случаев [8].

Целью нашего исследования является изучение влияния неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в режиме СРАР (continuous positive airway pressure) с применением портативных СРАР-аппаратов и рото-носовым лицевым интерфейсом на частоту развития среднетяжелого реперфузионного отека легких после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий у пациентов с ХТЭЛГ.

Материал и методы

Работа проводится на базе Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального бюджетного государственного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом.

В данный анализ включено 70 пациентов с установленным диагнозом ХТЭЛГ, которым была проведена первая процедура ТЛА. Всем больным предварительно было проведено обследование и определена тактика лечения согласно российским и европейским рекомендациям по

диагностике и лечению ХТЭЛГ мультидисциплинарной комиссией, включающей кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и рентгенэндоваскулярного хирурга.

Критериями включения в исследование были: подписание информированного согласия на участие в исследовании, обработку персональных данных; возраст >18 лет; наличие хронических/ организованных тромбов/ эмболов в лёгочных артериях по данным инвазивной ангиопульмонографии, которые доступны для проведения эндоваскулярного вмешательства; срДЛА >25 мм рт. ст., давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст., ЛСС >240 дин·сек/см⁵ в покое по данным катетеризации правых отделов сердца; невозможность выполнения операции тромбэндартерэктомии из лёгочной артерии по одной из причин (высокий периоперационный риск при ЛСС >1200 дин·сек/см⁵, недоступное для хирургического лечения поражение лёгочных артерий (в т.ч. дистальный тип поражения), тяжёлая дисфункция правого желудочка, тяжёлые и средней степени тяжести интерстициальные и обструктивные заболевания лёгких, сопутствующая выраженная дисфункция других органов на фоне хронической сердечной недостаточности, кровотечение любой локализации или высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде, невоз-

можность проведения искусственного кровообращения с циркуляторным арестом, отказ пациента от операции; решение о направлении пациента на ТЛА мультидисциплинарной комиссией.

Критериями исключения были: верифицированная ЛГ любой другой этиологии, кроме ХТЭЛГ; выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/час); тяжёлые нарушения ритма сердца; указание на непереносимость рентгеноконтрастных препаратов или аллергическую реакцию на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе; давность последней острой тромбоэмболии лёгочной артерии менее 3 месяцев; нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 месяца; острый воспалительный процесс любого происхождения; необходимость значительной коррекции поддерживающей диуретической или антикоагулянтной терапии в течение последних 3 месяцев; крайне тяжёлое состояние пациента, не позволяющее провести эндоваскулярное вмешательство.

Гендерный состав выборки был следующим: мужчин – 56%, женщин – 44%; медиана возраста составила 63,0 [53,0; 70,0] лет.

Основные клинические характеристики группы и исходные данные катетеризации правых отделов сердца (КПОС) представлены в таблице 1. Значения представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей: Ме [Q1; Q3]; абсолютного и относительно количества случаев: n (%).

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) проводилась по стандартному протоколу с применением четырехканального катетера Свана-Ганца (длина 110 см, диаметр 6F (Swan-Gantz CCO CEDV, Edwards Lifescience, Irvine, CA, США). Давление в правом предсердии (ДПП), давление в правом желудочке (ДПЖ), СДЛА, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) определялось при прямой манометрии. Уровень SvO₂ измерялся в пробе крови из легочной артерии, уровень SpO₂ оценивался по данным пульсоксиметрии на пальце руки. Непрямой метод Фика применялся для расчета сердечного выброса и дальнейшего определения сердечного индекса (СИ) и ЛСС.

После проведения диагностической части выполнялся первый этап ангиопластики легочных артерий с баллонированием одной или нескольких сегментарных артерий и их ветвей. Объем и топография вмешательства определялись оперирующим хирургом [9].

Во время каждого вмешательства проводилась оценка прироста степени легочного кровотока (Δ Pulmonary Flow Grade (ΔPFG)), рассчитывался предиктивный индекс развития реперфузионного отека легких – индекс PEPPI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index).

Для профилактики развития реперфузионного поражения легких после вмешательства всем пациентам проводилась неинвазивная вентиляция в режиме СРАР с применением портативных СРАР-аппаратов и рото-носовым лицевым интерфейсом в течение не менее чем 24-х часов. После использования СРАР-аппарата, с его внутренней карты памяти считывались данные по времени использования прибора, наличию утечки, уровню давления [4]. Наряду с СРАР для снижения риска реперфузионного поражения использовалось горизонтальное положение больного после вмешательства на контралатеральной стороне (на боку), при наличии показаний – форсированный диурез и кислородотерапия.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Table 1. Baseline patient characteristics

Параметр	Значение
Возраст, лет	63,0 [53,0; 70,0]
Пол	М 39 (56%) Ж 31 (44%)
ФК	I ФК – 0 (0%); II ФК – 19 (27%); III ФК – 49 (70%); IV ФК – 2 (3%)
Т6МХ, м	385,0 [320; 474]
BNP, пг/мл	187,2 [89,4; 367,4]
СДЛА, мм рт. ст.	85,0 [67,0; 101,0]
срДЛА, мм рт. ст.	48,0 [41,0; 56,0]
ДПП, мм рт. ст.	9,0 [6,0; 14,0]
ДПЖ, мм рт. ст.	15,0 [12,0; 21,0]
SpO ₂ , мм рт. ст.	92,5 [89,0; 97,0]
SvO ₂ , мм рт. ст.	55,0 [50,0; 62,0]
СВ, л/мин	3,4 [2,8; 3,9]
СИ, л/мин/м ²	1,8 [1,5; 2,1]
ЛСС, дин·сек/см ⁵	984,0 [782,0; 1272,0]

Примечание/Note: ФК – функциональный класс по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (FC – functional class according to the classification of the World Health Organization); Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы (6MWT – 6-minute walk test); BNP – мозговой натрийуретический пептид (BNP – brain natriuretic peptide); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (MPAP – mean pulmonary artery pressure); ДПП – среднее давление в правом предсердии (MRAP – mean right atrial pressure); ДПЖ – среднее давление в правом желудочке (RVP – Right Ventricular Pressure); SpO₂ – сатурация артериальной крови (SpO₂ – arterial blood saturation); SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови (SvO₂ – saturation of mixed venous blood); СВ – сердечный выброс (CO – cardiac output); СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance).

Оценка развития реперфузионного отека проводилась клинически (кашель, кровохарканье, хрипы при аускультации легких, снижение сатурации $>3\%$ от исходного уровня, усиление одышки) через 1, 24, 48 и 72 часа и рентгенологически (рентгенография органов грудной клетки или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в течение 72 часов после вмешательства. Степень тяжести реперфузионного поражения оценивалась по шкале «Модифицированная классификация реперфузионного отека легких» (табл. 2) [10].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.0 и с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения оценивалась методом Колмогорова-Смирнова. Данные непрерывных величин с ненормальным распределением представлены в виде: медиана (Мед) и верхний и нижний квартили. Проверка гипотез о различии групп проводилась с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни. При анализе таблиц сопряженности использовался точный двусторонний критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых и построение моделей логистической регрессии. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

Баллонная ангиопластика легочных артерий была проведена всем 70-ти пациентам, количество баллониро-

ванных сегментарных артерий за первый этап у каждого пациента составило от 1 до 7, в среднем $1,8 \pm 1,3$. Вмешательства были проведены на 127 сегментарных артериях и 6 долевых артериях. Медиана Δ PFG составила 3,0 [2;5], медиана индекса PEPSI 42,7 [25;59].

После вмешательства всем пациентам в течение 30 минут была инициирована респираторная поддержка: НИВЛ в режиме СРАР и при наличии показаний (снижение сатурации более чем на 3%) – длительная кислородотерапия.

Длительная кислородотерапия применялась у 21 (30%) пациента в раннем послеоперационном периоде (средний поток O_2 – $3,9 \pm 2,7$ л/мин), у 24 (34,2%) пациентов в течение 72-х часового периода наблюдения (средний поток O_2 – $3,2 \pm 1,8$ л/мин).

Все пациенты находились на СРАР-терапии: среднее давление при инициации терапии: $10,0 \pm 0,7$ (минимально 8, максимально 12) гПа. В течение первых суток после оперативного вмешательства среднее время использования СРАР-терапии составило: 990 ± 417 мин ($16,5 \pm 7,0$ часов), среднее суммарное время применения СРАР-терапии после оперативного вмешательства составило: 1776 ± 1443 мин ($29,6 \pm 24,0$ часов). Продление в связи с прогрессированием клинических признаков реперфузионного отека СРАР-терапии >24 часов было проведено 26 (37%) пациентам, среднее время применения аппарата в этом случае составило: 2526 ± 1568 мин (42 ± 26 часов).

Серьезных осложнений СРАР-терапии не было зафиксировано ни у одного пациента, переносимость СРАР-терапии была удовлетворительной; у одной пациентки отмечалась аллергическая реакция на маску (гиперемия лица, регрессировала самостоятельно в течение нескольких часов после отлучения от маски), от продолжения СРАР-терапии пациентка отказалась.

Проявления реперфузионного отека легких были выявлены: в раннем послеоперационном периоде – у 13 пациентов (18,5%), в течение 72-х часового периода наблюдения – у 33 пациентов (47%). Среднетяжелый реперфузионный отек (степень 3-4) был диагностирован у 12 (17,1%) пациентов. За время наблюдения не было зафиксировано случаев тяжелого реперфузионного отека (5 степени), ни в одном случае не потребовалось применения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Все случаи отека 2-4 степени были успешно купированы на фоне СРАР-терапии в комбинации с применением кислородотерапии и петлевых диуретиков (по показаниям).

При оценке насыщения крови кислородом методом пульсоксиметрии в общей выборке было выявлено снижение SpO_2 в раннем послеоперационном периоде (п/о): $93,4 \pm 3,3\%$ _{исходно} vs $91,2 \pm 5,3\%$ _{п/о}, $p = 0,002$ и повышение значения перед выпиской: $94,3 \pm 2,8\%$ (p (п/о vs выписка) = $0,001$; p (исходно vs выписка) = $0,089$).

При анализе клинических исходов между пациентами с 1-ой и 2-ой степенью отека различий по количеству дней до выписки ($4,0$ [3,0; 6,0] vs $5,0$ [4,0; 8,0] дней, $p = 0,1485$), выявлено не было.

В зависимости от тяжести реперфузионного поражения легких пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (1 степень отека, $n = 42$) и группа 2 (3-4 степень отека, $n = 12$).

Таблица 2. Модифицированная классификация реперфузионного отека легких
Table 2. Modified classification of reperfusion pulmonary edema

Степень реперфузионного отека	Определение
1	отсутствуют рентгенологические признаки реперфузионного отека
2	легкий реперфузионный отек по данным рентгенографии или МСКТ (в пределах 1 сегмента легких), не требующий назначения дополнительной терапии или купируются при ингаляции O_2 1-2 л/мин
3	среднетяжелый реперфузионный отек по данным рентгенографии или МСКТ (в пределах 2-3 сегментов легких), требующий назначения O_2 до 5 л/мин на сутки и более, внутривенного введения фuroсемида
4	среднетяжелый или тяжелый реперфузионный отек по данным рентгенографии или МСКТ (в пределах 2 долей легких), требующий перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких
5	очень тяжелый реперфузионный отек по данным рентгенографии или МСКТ (обширный отек, распространяющийся на оба легких), требующий перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких

Полная характеристика групп представлена в таблице 3.

В сравнении с остальными участниками исследования (группа 1), больные со среднетяжелым реперфузионным поражением легких (группа 2), не отличались по возрасту, исходным значениям BNP и Т6МХ. Однако данная группа больных исходно имела значимо более высокие ФК, уровень СДЛА, срДЛА и ЛСС и более низкое значение SpO₂. Во время проведения ТЛА количество сегментов, на которых проведено вмешательство, и ΔPFG не различались, однако значение PEPSI было значимо выше в группе пациентов с реперфузионным поражением легких: 41,9 [16,0; 57,9] vs 80,5 [52,5; 111,25], p=0,0146. Кроме того, в группе 2 чаще отмечались осложнения (0 (0%) vs 2 (16,6%), p<0,05) и кровохарканье во время ТЛА (0 (0%) vs 2 (16,6%), p<0,05), а также процент пациентов со снижением уровня SpO₂: 4,7% vs 33,3%, с сохранением такой же тенденции через сутки после вмешательства: 17% vs 33%, p<0,05

Использование СРАР-терапии в первые сутки после ТЛА, среднее давление воздуха и средняя утечка из-под маски не различались между группами. В свою очередь, пациенты второй группы требовали более длительной СРАР-терапии – среднее суммарное (Σ) время использования СРАР-аппарата составило: 2282,0 [1164,0; 3498,0] vs 1400,0 [843,5; 1908,0] мин, p=0,009. Количество дней до выписки после ТЛА у пациентов при развитии реперфузион-

ного отека 3-4 степени также было значимо больше: 7,0 [5,0; 8,0] vs 4,0 [3,0; 6,0] дней, p=0,013. Кроме того, уровень сатурации крови кислородом в группе 2 значимо не отличался от исходного (p=0,843), в то время как в группе 1 было отмечено повышение значений данного показателя (p=0,01).

По показателям давления в легочных артериях, значения которых статистически значимо различались между группами, проведены ROC-анализы с целью определения пороговых значений. Впоследствии построены однофакторные модели логистической регрессии для вычисления отношения шансов развития реперфузионного отека.

Так, исходное срДЛА >44 мм рт. ст. было ассоциировано с развитием реперфузионного отека (3-4 ст.): AUC=0,73 (95% ДИ 0,61-0,84), p<0,001, чувствительность 92,6%, специфичность 60,0%; ОШ 18,8 (95% ДИ 3,7-95,1, p<0,001).

На нашей выборке пациентов значение PEPSI >35,5 не оказалось фактором, ассоциированным с развитием реперфузионного отека легких (p=0,25). Однако учитывая наличие значимых различий между группами по индексу PEPSI, был проведен анализ для выявления связи между уровнем PEPSI и развитием реперфузионного поражения легких 3 и 4 степени.

Пороговое значение индекса PEPSI в отрезной точке, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 53,0. Наличие отека 3-4 степени прогнозиро-

Таблица 3. Характеристика пациентов в зависимости от тяжести реперфузионного поражения легких

Table 3. Characteristics of patients depending on the severity of reperfusion lung injury

	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=12)	p
Возраст, лет	64,0 [57,0; 71,1]	63,0 [59,0; 69,5]	0,765
BNP (исх), пг/мл	149,2 [83,04; 233,5]	315,0 [142,3; 577,5]	0,111
Т6МХ, м	400 [313,0; 492,5]	387,0 [325,0; 473,0]	0,773
СДЛА, мм рт. ст.	73,0 [59,0; 95,0]	101,0 [96,0; 114,0]	0,003
срДЛА, мм рт. ст.	42,0 [36,04 52,0]	57,0 [49,0; 78,0]	0,003
ЛСС, динхсек/см ⁵	851,0 [554,8; 1136,0]	1253,3 [1000; 1780,0]	0,006
ФК	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,000
ΔPFG	3 [2,0; 6,0]	4,0 [2,9; 6,0]	0,503
Индекс PEPSI	41,9 [16,0; 57,9]	80,5 [52,5; 111,25]	0,014
Количество сегментов, на которых проведено вмешательство	1,0 [1,5; 2,3]	2,0 [1,2; 3,2]	0,493
SpO ₂ (исх), %	94,2 [93,4; 95,1]	93,0 [89,9; 94,2]	0,029
SpO ₂ (после вмешательства), %	92,5 [90,8; 94,1]	88,5 [83,1; 94,0]	0,111
% пациентов со ↓ SpO ₂	17%	33%	0,202
Ср. время использования СРАР-терапии (1 сут), мин	1009,0 [780,0; 1440,0]	840,0 [630,0; 1164,0]	0,265
Ср. Σ время использования СРАР-терапии, мин	1400,0 [843,5; 1908,0]	2282,0 [1164,0; 3498,0]	0,009
Среднее давление, гПа	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 12,0]	0,410
Средняя утечка, %	0,0 [0,6; 6,5]	0,2 [0,8; 3,5]	0,663
Кровохарканье (во время ТЛА)	0 (0%)	2 (16,6%)	
Снижение SpO ₂ >3% от исходного (во время ТЛА)	2 (4,7%)	4 (33,3%)	
SpO ₂ (перед выпиской), %	95,2 [93,4; 95,9]	93,0 [89,7; 94,4]	0,000
Количество дней до выписки	4,0 [3,0; 6,0]	7,0 [5,0; 8,0]	0,012

Примечание/Note: ФК – функциональный класс по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (FC – functional class according to the classification of the World Health Organization); Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы (6MWT – 6-minute walk test); BNP – мозговой натрийуретический пептид (BNP – brain natriuretic peptide); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (MPAP – mean pulmonary artery pressure); SpO₂ – сатурация артериальной крови (SpO₂ – arterial blood saturation); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance); ΔPFG – Δ Pulmonary Flow Grade; PEPSI – Pulmonary Edema Predictive Scoring Index; СРАР-терапия – терапия постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure)

валось при значении индекса PEPSI выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 77,8% и 71,9%, соответственно. Прогностическая ценность положительного результата составила 43,8%, прогностическая ценность отрицательного результата составила 92,0%. Площадь под ROC-кривой составила $0,799 \pm 0,095$ с 95% ДИ: 0,613-0,984. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,007$) (рис. 1).

Обсуждение

В данном исследовании мы обнаружили, что реперфузионное поражение легких среднетяжелой степени (степень 3-4) при профилактическом использовании СРАР-терапии не являлось частым осложнением при проведении ТЛА и было зафиксировано только у 17,1% пациентов. Риск отека был выше у пациентов с более тяжелыми исходными показателями легочной гемодинамики и худшим функциональным статусом, а также при большем объеме хирургического вмешательства. Частота развития среднетяжелого и тяжелого отека легких у пациентов нашего исследования не отличается от данных других центров, в то время как включенные в наше исследование пациенты имели более тяжелое течение ХТЭЛГ [11].

Впервые Inami et al. разработали и внедрили в практику индекс PEPSI для прогнозирования риска реперфузионного поражения легких после ТЛА. Высокий показатель PEPSI был связан с высоким риском развития отека, значение PEPSI менее 35,4 имело 92,3% отрицательное прогностическое значение после ТЛА [10].

В нашей работе было показано, что превентивное применение НИВЛ в режиме СРАР и кислородотерапии (по показаниям), начиная с раннего послеоперационного пе-

риода, позволяет превысить значение PEPSI в 35,4 при проведении баллонной ангиопластики легочных артерий – без негативной клинической динамики у пациентов перед выпиской из стационара.

В группе пациентов, у которых произошло развитие реперфузионного поражения легких 3 и 4 степени медиана индекса PEPSI составила 80,5 [52,5; 111,25]. Пороговое значение показателя PEPSI в отрезной точке, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 53,0. Развитие среднетяжелого и тяжелого реперфузионного поражения легких при превышении данной величины прогнозировалось с чувствительностью и специфичностью модели – 77,8% и 71,9%. Однако даже при превышении индекса PEPSI >53 ни одному из пациентов не потребовалось проведение ИВЛ или ЭКМО. Все случаи реперфузионного поражения легких регрессировали при применении СРАР-терапии, диуретиков и кислородотерапии.

Развитие реперфузионного поражения среднетяжелой и тяжелой степени было ассоциировано с увеличением койко-дня после проведенной операции – в сравнении с пациентами с 1 степенью отека (7,0 [5,0; 8,0] vs 4,0 [3,0; 6,0], $p=0,0128$). В то же время, развитие реперфузионного поражения 2 степени никак не влияло на клиническое течение послеоперационного периода.

Таким образом, увеличение объема хирургического вмешательства с превышением значения PEPSI более 35,4 в сочетании с диуретической, кислородотерапией и СРАР-терапией может позволить значительно сократить сроки значимого снижения среднего давления в легочной артерии у пациентов с ХТЭЛГ наряду с сокращением времени достижения клинического эффекта.

Ограничения исследования

Поскольку исследование было проведено на ограниченном числе пациентов в одном центре, наши данные должны быть подтверждены результатами более крупного многоцентрового проспективного исследования. Кроме того, необходима стандартизация медикаментозной терапии (включая ЛАГ-специфическую терапию) для всех пациентов, что не было проведено в данном исследовании.

Заключение

Транслуминальная баллонная ангиопластика легочных артерий является эффективным и безопасным методом лечения неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Превентивное применение НИВЛ в режиме СРАР начиная с раннего послеоперационного периода является безопасным и позволяет добиться оптимального клинического результата у пациентов даже с развившимся реперфузионным поражением легких средней и тяжелой степени на фоне больших объемов хирургического вмешательства.

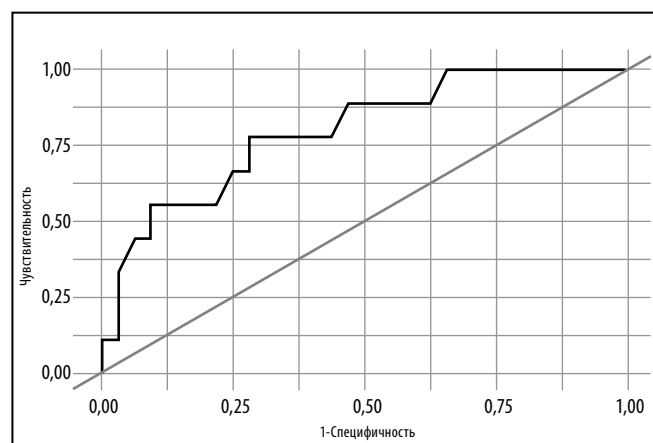


Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития реперфузионного поражения легких 3-4 степени от индекса PEPSI

Figure 1. ROC curve characterizing the dependence of the probability of developing grade 3-4 reperfusion lung injury on the PEPSI index

Список литературы:

1. Yvonne M. Ende-Verhaar, Suzanne C. Cannegieter, Anton Vonk Noordegraaf, et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature, *European Respiratory Journal*. 2017 Feb 23;49(2):1601792. <https://doi.org/10.1183/13993003.01792-2016>
2. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973-81. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969018. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;(1):78-122. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>

5. Christoph B. Wiedenroth, Henrike Deissner, Miriam S.D. et al. Complications of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Impact on the outcome, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2022 AUG;41(8):1086-1094. EPUB 2022 MAY 20. PMID: 35690560. <https://doi.org/10.1016/j.HEALUN.2022.05.002>
6. Velazquez M., Albarran A., Hernandez I. et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Observational Study in a Referral Unit. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Mar;72(3):224-232. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.02.020>
7. Ikeda N, Kubota S, Okazaki T et al. The predictors of complications in balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 May 1;93(6):E349-E356. Epub 2019 Feb 17. PMID: 30773792. <https://doi.org/10.1002/ccd.28133>
8. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A. et al., Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2023 Aug 1;44(29):2659-2671. PMID: 37470202; PMCID: PMC10393078. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad413>
9. Данилов НМ, Матчин ЮГ, Мартынюк ТВ и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). *Consilium Medicum*. 2015;17(10):61–66. [Danilov N.M., Matchin Yu.G., Martyniuk T.V. et al. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia). *Consilium Medicum*. 2015; 17(10):61-66 (in Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.10.61-66
10. Inami T, Kataoka M, Shimura N et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jul;6(7):725-36. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.009>
11. Philippe Brenot, Xavier Jaïs, Yu Taniguchi, et al., French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 May 18;53(5):1802095. <https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018>