



https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-11-17
УДК (UDC) 616.24-005.7+616-005.755

Роль стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в предотвращении развития реперфузионного поражения лёгких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией

*Диневи́ч Е.О., Данилов Н.М., Чазова И.Е.

Научно-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

Аннотация

Цель. Оценить влияние предварительного назначения стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата на частоту и тяжесть реперфузионного поражения легких после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий (ТЛА) у больных с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ).

Материалы и методы. В исследование было включено 70 пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=41) – пациенты, получавшие ЛАГ-специфическую терапию риоцигуатом на момент проведения ТЛА, 2 группа (n=29) – пациенты, которым была выполнена ТЛА без предварительного назначения риоцигуата. В раннем послеоперационном периоде всем пациентам проводилась неинвазивная искусственная вентиляция легких постоянным положительным давлением с целью профилактики развития реперфузионного поражения ткани легких.

Результаты. Пациенты 1 группы получали риоцигуат в течение 6 месяцев. На момент проведения ТЛА обе группы были сопоставимы по гемодинамическим характеристикам. В 1 группе реперфузионный отек выше уровня 1 степени возник у 17,1% пациентов, во 2 группе – у 20,7% пациентов, $p=0,702$. В 1 группе проявления реперфузионного отека 3 степени были выявлены у 9,8% пациентов против 6,9% во 2 группе, ($p=0,638$). Случаев реперфузионного поражения 4 и 5 степени в обеих группах за период наблюдения зафиксировано не было. Значения индекса, прогнозирующего вероятность развития реперфузионного поражения (PEPSI), в группе пациентов, получавших терапию риоцигуатом, и в группе пациентов, не принимавших ЛАГ-специфическую терапию, достоверно не отличались ($p=0,588$).

Заключение. Не обнаружено достоверных признаков того, что назначение риоцигуата в рекомендуемых дозах за 6 месяцев до проведения ТЛА приводит к дополнительному снижению частоты и тяжести развития реперфузионного отека легких у больных с неоперабельной ХТЭЛГ.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, риоцигуат, реперфузионный отек легких

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE.

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

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

Для цитирования: Диневи́ч Е.О., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Роль стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата в предотвращении развития реперфузионного поражения лёгких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. Системные гипертензии. 2023;20(4):11-17. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-11-17>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 10.11.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 24.11.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 27.11.2023

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Диневи́ч Екатерина Олеговна, аспирант отдела гипертензии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, email: katya.seliverstova@gmail.com, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Данилов Николай Михайлович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

The role of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in preventing the development of reperfusion lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

*Ekaterina O. Dinevich, Nikolay M. Danilov, Irina E. Chazova

A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

Summary

Aim. To evaluate the effect of prior administration of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat on the incidence and severity of reperfusion lung injury after balloon pulmonary angioplasty (BPA) in patients with inoperable form of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Materials and methods. 70 patients with inoperable CTEPH were included in the study. Patients were divided into 2 groups: Group 1 (n=41) – patients who had received PAH-specific therapy with riociguat at the time of BPA, Group 2 (n=29) – patients who underwent BPA without prior administration of riociguat. In the postoperative period all the patients underwent noninvasive artificial ventilation in continuous positive airway pressure mode in order to prevent the development of reperfusion damage of lungs.

Results. Patients of group 1 received treatment with riociguat for 6 months. At the time of BPA patients of both groups were matched for hemodynamic characteristics. In group 1, reperfusion edema above grade 1 occurred in 17.1% of patients, in group 2 – in 20.7% of patients, $p=0.702$. In group 1, manifestations of grade 3 reperfusion edema were found in 9.8% patients vs. 6.9% patients in group 2, ($p=0.638$). None of the patients in both groups had grade 4 or 5 reperfusion edema. Values of the index predicting the probability of reperfusion injury (PEPSI) were not significantly different in the group of patients who were pretreated with riociguat and in the group of patients who did not get PAH-specific therapy ($p=0.588$).

Conclusion. There was no reliable evidence that administration of riociguat in recommended doses at least 6 months before BPA results in additional reduction in the incidence and severity of reperfusion pulmonary edema in patients with inoperable CTEPH.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, balloon pulmonary angioplasty, riociguat, reperfusion pulmonary edema

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Conflict of interests. Author of the article Irina E. Chazova 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 that they have no competing interests.

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

For citation: Ekaterina O. Dinevich, Nikolay M. Danilov, Irina E. Chazova. The role of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in preventing the development of reperfusion lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2023;20(4):11-17 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-11-17>

Information about authors:

***Corresponding author: Ekaterina O. Dinevich**, postgraduate Of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, email: katya.seliverstova@gmail.com, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Nikolay M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9822-4357

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия представляет собой редкое жизнеугрожающее заболевание, возникающее после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии. Наличие организованных тромботических масс в крупных и средних ветвях легочной артерии, а также сопутствующая вторичная микроваскулопатия сосудов легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии, что впоследствии обуславливает развитие правожелудочковой сердечной недостаточности [1]. Методом выбора для лечения данного заболевания является тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) из легочных артерий. При невозможности выполнения хирургического лечения, как вследствие наличия противопоказаний, так и ввиду особенностей поражения легочного русла, рекомендуется проведение транслюминальной баллонной ангиопластики или назначение специфической медикаментозной терапии [2]. Среди ЛАГ-специфических препаратов, применяемых для лечения неоперабельных больных ХТЭЛГ, наиболее изученным препаратом является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат [3, 4]. По данным одного из двух многоцентровых открытых рандомизированных исследований, в которых проводится сопоставление эффективности и безопасности эндоваскулярного и медикаментозного лечения пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ, – RACE [5], проведение ТЛА ассоциировано с более выраженным улучшением гемодинамических параметров, в частности с более значимым снижением ЛСС. В то же время при выполнении ТЛА серьезные побочные явления случаются чаще, чем на фоне медикаментозной терапии. Одним из наиболее распространенных осложнений ТЛА является реперфузионное повреждение легких, развивающееся в течение 24-72 часов после эндоваскулярного вмешательства. По данным различных авторов реперфузионный отек легких встречается от 0% до 61% [6], при этом летальность может составлять 0-10% (в среднем около 2%) [7]. В связи с этим актуальным представляется вопрос о разработке стратегий, способствующих снижению риска развития реперфузионного отека при проведении ТЛА. Целью нашего исследования является изучение влияния назначения стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата перед транслюминальной баллонной ангиопластикой легочных артерий на частоту и тяжесть реперфузионного поражения легких.

Материал и методы исследования

Работа проводилась 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» Мини-

стерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование было включено 70 пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова».

Критериями включения являлись возраст пациента старше 18 лет, наличие подтвержденного диагноза неоперабельной формы ХТЭЛГ. Диагноз ХТЭЛГ устанавливался согласно действующим клиническим рекомендациям. Решение вопроса об операбельности пациентов и тактике ведения проводилось мультидисциплинарной комиссией в составе врача-кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Другими критериями включения стали прием антикоагулянтной терапии варфарином с достижением целевых значений международного нормализованного отношения (МНО 2,5-3,5) в течение не менее 3 месяцев (при невозможности использования варфарина – прием антикоагулянтной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами в течение не менее 3 месяцев), техническая возможность выполнения ТЛА, подписанное информированное добровольное согласие. Критериями исключения являлись наличие легочной гипертензии иной этиологии, кроме ХТЭЛГ, прием других препаратов ЛАГ-специфической терапии (помимо риоцигуата) до включения в исследование, индивидуальная непереносимость риоцигуата, в т.ч. проявляющаяся в виде стойкой гипотонии, крайне тяжелое состояние пациента, в т.ч. декомпенсация сердечной недостаточности, наличие тяжелой сопутствующей патологии, выраженное нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²), отягощенный аллергоанамнез на введение рентгеноконтрастных препаратов, психические заболевания, беременность, лактация.

Для выполнения ТЛА в исследование было отобрано 70 пациентов, разделенных на 2 группы. 1 группа включала в себя 41 пациента, которым после постановки диагноза ХТЭЛГ была инициирована ЛАГ-специфическая терапия риоцигуатом и которые в дальнейшем ее получали в течение не менее 3 месяцев в максимально переносимой дозе. Во 2 группу было распределено 29 человек, не получавших ЛАГ-специфическую терапию, в частности терапию риоцигуатом.

Всем пациентам проводилось определение функционального статуса (уточнение функционального класса по ВОЗ, определение дистанции в Т6МХ), оценка уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP). При выполнении трансторакальной эхокардиографии оценивались размеры правых отделов сердца (площадь правого предсердия, размеры правого желудочка, уточнялась сократительная способность правого желудочка (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – TAPSE), измерялось давление в легочной артерии (СДЛА, срДЛА – систолическое и среднее давление в легочной артерии соответственно). Пациентам выполнялась катетеризация правых отделов сердца по стандартному протоколу с при-

менением катетера Свана-Ганца длиной 110 см диаметром 6F (Swan-Gantz CEDV, Edwards Lifescience, Irvine, Ca). Методом прямой манометрии проводилось измерение давления в полости правого предсердия, правого желудочка, легочной артерии (СДЛА, срДЛА), а также давление заклинивания легочной артерии. Показатели газового состава смешанной венозной крови (сатурация смешанной венозной крови – SvO₂) определяли в пробе крови из легочной артерии с помощью анализатора i-STAT (i-STAT 1, Abbott Point of Care Inc.). Оценка сатурации артериальной крови осуществлялась по данным пульсоксиметрии на пальце руки. На основании полученных данных с применением непрямой метода Фика проводился расчет сердечного выброса, сердечного индекса и легочно-сосудистого сопротивления. Для определения характера поражения легочной артерии выполнялась селективная ангиопульмонография.

Пациентам первой группы оценка функционального статуса и гемодинамических параметров проводилась дважды – до и после назначения терапии риоцигуатом. Пациенты второй группы, не получавшие ЛАГ-специфическую терапию, проходили обследование однократно.

Впоследствии пациентам обеих групп проводился первый этап ТЛА. Выбор субстрата для вмешательства, а также объем проводимого лечения за 1 сессию определялся оперирующим специалистом по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Процедура ТЛА выполнялась в условиях рентгеноперационной с использованием аппарата Allura Xper FD-10 (Philips). Через длинный интродьюсер диаметром 6F проводился направляющий катетер. По направляющему катетеру через пораженный участок заводился коронарный проводник и выполнялась серия поэтапных дилатаций пораженного участка баллонами разного диаметра. Определялся индекс риска развития реперфузионного отека – индекс PEPSI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index), рассчитываемый как произведение ЛСС (в ед. Вуда) и суммарного ожидаемого прироста степени кровотока по сегментарным легочным артериям после ТЛА. В раннем послеоперационном периоде проводилась неинвазивная вентиляция легких в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP – continuous positive airway pressure) с поддержани-

ем давления 8-10 гПА. CPAP-терапия инициировалась через 30 минут после ТЛА и проводилась в течение 24 часов. Оценка реперфузионного поражения легких проводилась по клиническим данным (появление кашля, кровохарканья, усиление одышки, снижение сатурации >3% процентов от исходных значений) и результатам визуализирующих методов (рентгенография органов грудной клетки или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки) в соответствии с классификацией реперфузионного отека легких (табл. 1) [8].

Статистический анализ

Количественные данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей – Me [Q1; Q3]. Категориальные по-

Таблица 2. Клинические и гемодинамические параметры пациентов группы 1 до и после приема ЛАГ-специфической терапии риоцигуатом

Table 2. Group 1 patients' clinical and hemodynamic parameters at baseline and after initiation of therapy with riociguat

Параметры	Группа 1 (до назначения риоцигуата) n=41	Группа 1 (после назначения риоцигуата) n=41	p
Пол			
Мужчины	24 (58,5%)	24 (58,5%)	–
Женщины	17 (41,5%)	17 (41,5%)	
Возраст, лет	63,0 [56,0; 68,0]	63,0 [57,0; 69,0]	–
Функциональный класс (ВОЗ)			
I	0	0	–
II	6 (14,6%)	6 (14,6%)	
III	30 (73,2%)	30 (73,2%)	
IV	5 (12,2%)	5 (12,2%)	
Т6МХ, м	335,0 [251,3; 402,3]	383,0 [305,0; 424,5]	<0,001
BNP, пг/мл	450,3 [100,4; 730,3]	175,3 [84,9; 565,6]	0,005
S ПП, см ²	26,0 [22,0; 30,0]	25,5 [20,0; 30,0]	<0,001
TAPSE, см	1,6 [1,4; 2,0]	1,7 [1,4; 1,9]	0,445
СДЛА, мм рт. ст.	87,0 [80,0; 98,0]	86,5 [75,0; 100,0]	0,058
срДЛА, мм рт. ст.	55,0 [48,5; 62,0]	52,0 [47,5; 59,5]	0,084
дПП, мм рт. ст.*	10,0 [6,0; 12,0]	9,5 [6,0; 14,0]	0,069
СДЛА, мм рт. ст.*	93,0 [78,5; 103,0]	87,0 [78,3; 106,0]	0,327
срДЛА, мм рт. ст.*	51,0 [44; 58]	49,5 [45,5; 56]	0,801
СВ, л/мин*	3,4 [3,0; 3,8]	3,41 [3; 4,1]	0,152
СИ, л/мин/м ² *	1,8 [1,5; 2,2]	1,87 [1,6; 2,2]	0,345
ЛСС, дин×с×см ^{-5*}	971,5 [668; 1250,8]	901 [793,3; 1071,5]	0,465
ЛСС, ед. Вуда*	12,1 [8,3; 15,6]	11,3 [9,9; 13,4]	0,465
SaO ₂ , %*	92 [90,5; 94,5]	92,5 [91,3; 97]	0,715
SvO ₂ , %*	54,0 [50; 60,5]	58,5 [51,8; 63]	0,465

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 walking test); BNP – мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide); SПП – площадь правого предсердия (RA area – area of right atrium); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (sPAP – systolic pulmonary artery pressure); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mPAP – mean pulmonary artery pressure); дПП – среднее давление в правом предсердии (RAP – mean right atrium pressure); СВ – сердечный выброс (CO – cardiac output); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance); SaO₂ – сатурация артериальной крови (the arterial blood saturation); SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови (mixed venous blood saturation)

*Данные, полученные по результатам катетеризации правых отделов сердца (Data obtained from the results of right heart catheterization)

Таблица 1. Классификация реперфузионного отека легких
Table 1. Classification of reperfusion pulmonary edema

Степень реперфузионного отека	Определение
1	достоверных рентгенологических признаков реперфузионного отека легких не выявлено
2	легкий реперфузионный отек по данным рентгенографии, купируется при ингаляции O ₂ 1-2 л/мин в течение нескольких дней
3	среднетяжелый реперфузионный отек по данным рентгенографии, требующий назначения O ₂ до 5 л/мин для поддержания оптимальных значений сатурации
4	среднетяжелый или тяжелый реперфузионный отек по данным рентгенографии, требующий перевода пациента на неинвазивную вентиляцию легких в сопровождении ингаляции O ₂
5	очень тяжелый реперфузионный отек по данным рентгенографии, требующий перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких

казатели описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух зависимых групп по количественному признаку проводилось с использованием непараметрического теста Вилкоксона. При сравнении количественных показателей двух независимых групп применялся непараметрический U критерий Манна-Уитни. Сравнение таблиц сопряженности проводилось с помощью точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования были проанализированы параметры пациентов 1 группы до и после приема риоцигуата в течение 6 месяцев [3; 12]. Полная характеристика пациентов 1 группы представлена в таблице 2. Средняя суточная доза риоцигуата составила 7,5 мг/сутки [3,75; 7,5]. На фоне приема данного препарата выявлено увеличение дистанции в Т6МХ ($p < 0,001$), уменьшение уровня BNP ($p = 0,005$), площади ПП ($p < 0,001$). При этом, статистически значимых результатов, демонстрирующих улучшение гемодинамических параметров, выявлено не было. Так, было отмечено снижение СДЛА с 93,0 [78,5; 103,0] до 87,0 [78,3; 106,0] ($p = 0,327$), ЛСС с 971,5 [668; 1250,8] до 901 [793,3; 1071,5] ($p = 0,465$), увеличение SaO_2 с 92 [90,5; 94,5] до 92,5 [91,3; 97], SvO_2 , с 54,0 [50; 60,5] до 58,5 [51,8; 63] ($p = 0,715$ и $p = 0,465$ соответственно).

Вторым этапом проводилось сравнение характеристик пациентов 1 группы на фоне приема риоцигуата и пациентов 2 группы перед выполнением ТЛА в обеих группах (табл. 3). На момент проведения ТЛА группа 1 и группа 2 по параметрам ЭхоКГ и гемодинамическим параметрам, оцениваемым при КПОС, достоверно не различались. Статистически значимые различия были выявлены только при оценке функционального статуса, а именно при сопоставлении результатов пройденной дистанции в Т6МХ ($p = 0,004$): 383,0 [305,0; 424,5] м против 306,0 [212,8; 360,3] м.

Наиболее часто ТЛА выполнялась в сегментарных ветвях нижних долей обоих легких. Распределение реперфузионного повреждения легких по локализации в обеих группах после ТЛА представлено на рисунке 1.

В группе 1 явления реперфузионного поражения наблюдались при восстановлении кровотока в среднедолевой артерии (1), в С5 (1), С8 (2), С10 (1) сегментарных артерий правого легкого, а также С7 (1), С10 (1) левого легкого. Во 2 группе проведение ТЛА С8 (1) и С10 (1) сегментарных легочных артерий правого легкого, в С4 (1), С9 (1), С10 (2) сегментарных артерий левого легкого сопровождалось возникновением реперфузионного отека.

Значения индекса PEPSI в группе пациентов, получавших терапию риоцигуатом, и в группе пациентов, не принимавших ЛАГ-специфическую терапию, достоверно не отличались (32,6 [24,2; 58,5] против 31,4 [20,0; 50,0], $p = 0,588$). В 1 группе реперфузионный отек выше 1 степени возник у 7 пациентов (17,1%), во 2 группе – у 6 пациентов (20,7%), $p = 0,702$. При этом, в 1 группе проявления средне-тяжелого реперфузионного отека (3 степень) были выявлены у большего количества пациентов – 9,8% (4) против 6,9% (2), что значимо не отличалось ($p = 0,638$). Случаев реперфузионного поражения легких тяжелой и крайне тяжелой степени в обеих группах за период наблюдения зафиксировано не было (табл. 4).

Обсуждение

Первый этап настоящей работы подтвердил результаты крупного исследования CHEST-1, которое показало, что основным положительным эффектом назначения стимулятора растворимой гуанилатциклазы является улучшение функционального статуса пациентов с ХТЭЛГ [3]. В настоящей работе это выражалось в увеличении дистанции в Т6МХ и снижении уровня BNP по данным лабораторного обследования. При этом, на фоне приема риоцигуата в максимальной суточной дозе в течение 6 [3; 12] месяцев не было обнаружено достоверного улучшения гемодинамического статуса, в частности снижения уровня таких показателей, как давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление.

К моменту включения во вторую часть работы обе группы больных оказались сопоставимы по основным параметрам, которые могут оказать влияние на развитие реперфузионного отека легких. Среди факторов, влияющих на возникновение реперфузионного поражения, наиболее часто выделяют уровень срДЛА [7], а также значения ЛСС и расчетного индекса PEPSI. По данным Inami и соавт. значе-

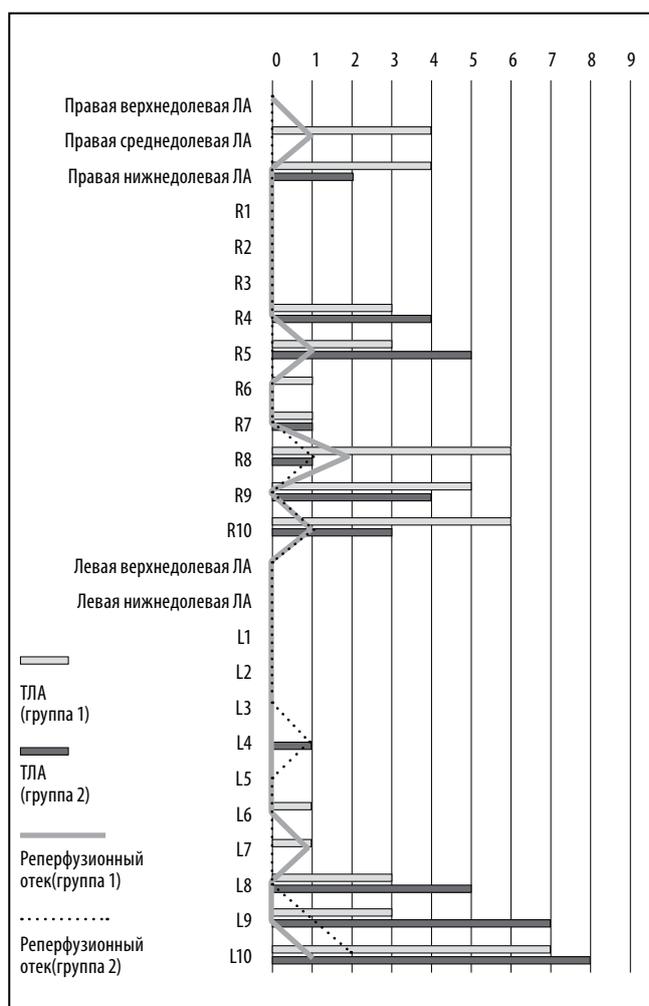


Рисунок 1. Количественное распределение реперфузионного повреждения легких по локализации в обеих группах
Figure 1. Quantitative distribution of reperfusion lung injury by localization in both groups
 Примечание/Note: ЛА – легочная артерия (PA – pulmonary artery), ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (BPA –balloon pulmonary angioplasty)

ние PEPSI более 35,4 ассоциировано с высоким риском развития реперфузионного отека [8]. В нашем исследовании средние значения индекса PEPSI в обеих группах не превышали указанную величину.

По результатам проведенного исследования реперфузионное повреждение легких несколько реже встречалось у пациентов, получавших терапию стимулятором растворимой гуанилатциклазы риоцигуатом, однако данные различия не являлись статистически значимыми ($p=0,702$). Относительно тяжести реперфузионного поражения также значимых отличий получено не было ($p=0,638$). Аналогичные результаты были продемонстрированы в работе Ueda и др. [9]. Согласно авторам, частота серьезных осложнений, ассоциированных с проведением ТЛА, была ниже в группе пациентов, получавших терапию риоцигуатом, но существенных различий не выявлено (5,9% в группе риоцигуата против 11,1% в группе пациентов без терапии).

В исследовании RACE было показано, что возникновение значимых нежелательных явлений, ассоциированных с ТЛА, чаще отмечалось у пациентов, не получавших терапию риоцигуатом на момент проведения эндоваскулярного лечения (42% пациентов, 8% сессий ТЛА против 14% пациентов, 2% сессий ТЛА) [5]. Тем не менее, группа японских ученых предлагает относиться с осторожностью к выводам исследования RACE касательно причин уменьшения количества осложнений после ТЛА. По дизайну исследования RACE пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группе пациенты принимали терапию риоцигуатом в течение 28 недель, затем им проводились сессии ТЛА; во 2 группе, напротив, первым этапом выполнялось эндоваскулярное лечение в течение 28 недель, в дальнейшем назначалась ЛАГ-специфическая терапия. В связи с этим нельзя исключить, что за период наблюдения могла улучшиться техника проведения ТЛА, в т.ч. навыки выполнявших вмешательства эндоваскулярных хирургов, в связи с чем количество осложнений в группе пациентов, которым ангиопластики легочных артерий выполнялись вторым этапом, могло стать ниже [10]. Так, согласно результатам Jain и др. [11], при сравнении работ, посвященных лечению пациентов с ХТЭЛГ, за периоды с 2013 по 2017 гг. и с 2018 по 2022 гг. выявлена тенденция к снижению частоты развития осложнений ТЛА.

Важной особенностью нашего исследования стало то, что всем пациентам после ТЛА проводилась неинвазивная вентиляция легких постоянным положительным давлением с целью профилактики развития реперфузионного поражения ткани легкого. Данный способ профилактики реперфузионного отека был разработан и запатентован в 2020 г. на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. При применении СРАР-терапии серьезных осложнений зафиксировано не было, переносимость СРАР-терапии была удовлетворительной [12]. Рутинное применение указанного метода способствует снижению частоты реперфузионного отека среднетяжелой и тяжелой степени даже при превышении индекса PEPSI [13].

Несмотря на то, что данное исследование не показало достоверного влияния стимулятора растворимой гуанилатциклазы на снижение риска возникновения реперфузионного отека после ТЛА, положительный эффект риоцигуата в рамках комбинированной терапии при длительном лечении пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ не оспорим [14].

Таблица 3. Клинические и гемодинамические параметры пациентов перед проведением ТЛА

Table 3. Patients' clinical and hemodynamic parameters before BPA

Параметры	Группа 1 перед ТЛА n=41	Группа 2 перед ТЛА n=29	p
Пол			
Мужчины	24 (58,5%)	15 (51,7%)	0,572
Женщины	17 (41,5%)	14 (48,3%)	
Возраст, лет	63,0, [57,0; 69,0]	59,0 [50,0; 72,0]	0,291
Функциональный класс (ВОЗ)			
I	0	0	0,940
II	6 (14,6%)	5 (17,2%)	
III	30 (73,2%)	21 (72,4%)	
IV	5 (12,2%)	3 (10,3%)	
ТбМХ, м	383,0 [305,0; 424,5]	306,0 [212,8; 360,3]	0,004
BNP, пг/мл	175,3 [84,9; 565,6]	265,1 [104,0; 583,0]	0,704
S ПП, см ²	25,5 [20,0; 30,0]	26,0 [21,0; 29,0]	0,921
TAPSE, см	1,7 [1,4; 1,9]	1,7 [1,5; 1,8]	0,869
СДЛА, мм рт. ст.	86,5 [75,0; 100,0]	85,0 [70,0; 92,0]	0,761
срДЛА, мм рт. ст.	52,0 [47,5; 59,5]	49,5 [45,5; 57,5]	0,613
дПП, мм рт. ст.*	9,5 [6,0; 14,0]	7,0 [5,8; 10,0]	0,259
СДЛА, мм рт. ст.*	87,0 [78,3; 106,0]	81,0 [64,0; 95,0]	0,177
срДЛА, мм рт. ст.*	49,5 [45,5; 56,0]	49,0 [40,0; 53,0]	0,284
СВ, л/мин*	3,41 [3,0; 4,1]	3,5 [3,0; 4,5]	0,761
СИ, л/мин/м ² *	1,87 [1,6; 2,2]	1,7 [1,6; 2,3]	0,600
ЛСС, дин×с×см ⁻⁵ *	901 [793,3; 1071,5]	902,6 [700; 1000]	0,404
ЛСС, ед. Вуда*	11,3 [9,9; 13,4]	11,3 [8,75; 12,5]	0,404
SaO ₂ , %*	92,5 [91,3; 97,0]	93,0 [91,0; 96,0]	0,879
SvO ₂ , %*	58,5 [51,8; 63,0]	57,0 [53,0; 64,0]	0,914
PEPSI	32,6 [24,2; 58,5]	31,4 [20,0; 50,0]	0,588
Длительность приема риоцигуата, мес.	6 [3; 12]	–	–
Средняя суточная доза риоцигуата, мг	7,5 [3,75; 7,5]	–	–

Примечание/Note: ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (BPA – balloon pulmonary angioplasty); ФК – функциональный класс по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (FC – functional class according to the classification of the World Health Organization); ТбМХ – тест 6-минутной ходьбы (6MWT – 6-minute walking test); BNP – мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide); S ПП – площадь правого предсердия (RA area – area of right atrium); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (sPAP – systolic pulmonary artery pressure); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mPAP – mean pulmonary artery pressure); дПП – среднее давление в правом предсердии (RAP – mean right atrium pressure); СВ – сердечный выброс (CO – cardiac output); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance); SaO₂ – сатурация артериальной крови (the arterial blood saturation); SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови (mixed venous blood saturation); PEPSI – pulmonary edema predictive scoring index (pulmonary edema predictive scoring index)

*Данные, полученные по результатам катетеризации правых отделов сердца (Data obtained from the results of right heart catheterization)

Таблица 4. Частота и тяжесть реперфузионного отека в обеих группах

Table 4. Incidence and severity of reperfusion edema in both groups

Параметры	Группа 1 n=41	Группа 2 n=29	p
Реперфузионное поражение легких	7 (17,1%)	6 (20,7%)	0,702
Степень реперфузионного поражения легких			
1 степень	34(82,9%)	23(79,3%)	0,638
2 степень	3 (7,3%)	4 (13,8%)	
3 степень	4 (9,8%)	2 (6,9%)	
4 степень	0	0	
5 степень	0	0	

Заключение

Вопрос о необходимости назначения ЛАГ-специфической терапии перед проведением транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий с целью профилактики осложнений остается открытым. Настоящее исследование не выявило достоверных признаков того, что назначение риоцигуата в среднем за 6 месяцев перед про-

ведением ТЛА приводит к снижению частоты и тяжести развития реперфузионного отека легких. Более значимым с точки зрения поддержания высокого профиля безопасности ТЛА представляется совершенствование техники выполнения ТЛА и рутинное применение неинвазивной вентиляции легких в режиме постоянного положительного давления в раннем послеоперационном периоде.

Список литературы/ References:

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;(1):6-43. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian Association Of Cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian heart journal. 2021;(1):6-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
2. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). Eur Heart J. 2022;43(7):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
3. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369 (4):319-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
4. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J. 2015;45(5):1293-302. <https://doi.org/10.1183/09031936.00087114>
5. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. The Lancet Respiratory Medicine. 2022;10(10):961-971. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00214-4)
6. Mahmud E, Patel M, Ang L, Poch D. et al. Advances in balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2021 May 24;11(2):20458940211007385. PMID: 34104421; PMCID: PMC8150503. <https://doi.org/10.1177/20458940211007385>
7. 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;44(29):2659-2671. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad413>
8. 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; (6): 725-736. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.009>
9. Ueda J, Ogo T, Asano R et al. Riociguat as a bridge therapy for balloon pulmonary angioplasty in patients with severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Heart Journal. 2017;(38):2597. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P2597>
10. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2022;10(10):949-960. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00171-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00171-0)
11. Jain N, Sheikh M, Bajaj D et al. Periprocedural Complications With Balloon Pulmonary Angioplasty: Analysis of Global Studies. J Am Coll Cardiol Intv. 2023;16 (8):976-983. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.361>
12. 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. [Elfimova E.M., Danilov N.M., Yarovoy S.Yu., 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>
13. Данилов Н.М., Яровой С.Ю., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Данилушкин Ю.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Клинические и рентгенологические аспекты реперфузионного отека лёгких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. Системные гипертензии. 2022;19(3):23-30. [Danilov N.M., Yarovoy S.Yu., Elfimova E.M., Mikhailova O.O., Litvin A.Yu., Danilushkin Yu.V., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Clinical and radiological aspects of reperfusion pulmonary edema after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2022;19(3):23-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-23-30>
14. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Miriam SD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulmonary Circulation. 2018;8(3):2045894018783996. <https://doi.org/10.1177/2045894018783996>