

# «Серая зона» вазореактивности при проведении острых фармакологических проб у пациентов с легочной гипертензией

О.В.Сагайдак<sup>✉</sup>, Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

**Цель** – изучить функциональный статус и изменения гемодинамических параметров в группе больных, демонстрирующих сохранную вазореактивность без достижения диагностических критериев положительного ответа на острую фармакологическую пробу, и сравнить их с данными пациентов «ответчиков» и «неответчиков».

**Материалы и методы.** В исследование включены 159 пациентов с легочной гипертензией. Всем им проведена катетеризация правых отделов сердца с введением вазодилатора (острая фармакологическая проба). В зависимости от ответа на острую фармакологическую пробу пациенты разделены на 3 группы: «ответчики», «истинные неответчики», пациенты «серой зоны». У всех больных изучались исходные клинические параметры, динамика гемодинамических параметров во время пробы, а также размер правого желудочка, площадь правого предсердия, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы и время до ухудшения состояния.

**Результаты.** Показан ряд достоверных различий между пациентами «серой зоны» и больными «ответчиками» и «истинными неответчиками» как в клинических, так и гемодинамических параметрах. Также эти пациенты имеют наибольшую длительность времени до ухудшения состояния.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, «серая зона», острая фармакологическая проба.

<sup>✉</sup>olesyasagaydak@gmail.com

**Для цитирования:** Сагайдак О.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. и др. «Серая зона» вазореактивности при проведении острых фармакологических проб у пациентов с легочной гипертензией. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 73–76.

## "Grey zone" of vasoreactivity during acute vasodilator testing in patients with pulmonary hypertension

O.V.Sagaydak<sup>✉</sup>, N.M.Danilov, Yu.G.Matchin, T.V.Martynuk, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

**Aim** – to analyze functional status and hemodynamic changes in patients who demonstrate vasoreactivity but doesn't reach the criteria of "positive respond" ("grey zone") and to compare this data with "responders" and "true non-responders".

**Material and methods.** We enrolled 159 patients with pulmonary hypertension. Right heart catheterization with acute vasodilator testing was performed in all cases. Depending on hemodynamic respond during acute vasoreactivity testing patients were divided in to three groups: "responders", "true non-responders" and patients in the "grey zone". The following parameters were analyzed in all included patients: basic clinical parameters, hemodynamic changes, right ventricle size, right atrium area, 6-minute walking test distance and time to clinical worsening.

**Results.** In our study it was shown that patients of "grey zone" had several clinical and hemodynamic parameters that differ significantly from patients "responders" and "true non-responders". Patients in the "grey zone" also have the longest time to clinical worsening.

**Key words:** pulmonary hypertension, "grey zone", acute vasoreactivity test.

<sup>✉</sup>olesyasagaydak@gmail.com

**For citation:** Sagaydak O.V., Danilov N.M., Matchin Yu.G. et al. "Grey zone" of vasoreactivity during acute vasodilator testing in patients with pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 73–76.

### Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа тяжелых хронических заболеваний, характеризующихся повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию сердечной недостаточности и летальному исходу. Согласно общепринятому диагностическому алгоритму основная роль отведена инвазивной методике – катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1]. Являясь «золотым стандартом» диагностики, КПОС необходима как для подтверждения диагноза, выявления этиологии, выбора метода лечения, так и для определения прогноза заболевания. Во время инвазивного этапа диагностики измеряются гемодинамические параметры, определяются расчетные величины и проводятся острые фармакологические пробы (ОФП). Последние являются основным инструментом при выборе терапии и оценке прогноза заболевания у больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). ОФП проводятся во время КПОС и представляют собой оценку изменения гемодинамических величин в ответ на кратковременное введение селективного вазодилатора. Основная цель теста – выявление больных с сохранной вазореактивностью и наличием резерва легочного кровотока. Изучение изменений гемодинамических показателей при проведении ОФП у больных с ЛАГ позволяет оценить состояние микроциркуляторного русла и тяжесть его поражения. Положительной ОФП считается снижение среднего давления в ЛА (срДЛА) на 10 мм рт. ст. и более с достижением абсолютного уровня срДЛА 40 мм рт. ст. и менее и положи-

тельная динамика сердечного выброса (СВ). У пациентов «ответчиков» сосуды микроциркуляторного русла сохраняют способность расширяться в ответ на введение вазодилатора, так как в основе их поражения лежит вазоконстрикторный механизм [2]. Положительный ответ является критерием хорошего прогноза, и таким больным показана длительная терапия высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (БКК). Пациенты, не достигающие указанных критериев, считаются «неответчиками». Отрицательный ответ свидетельствует о необратимом поражении сосудов, а также о вовлечении не только вазоконстрикторных механизмов, но и о стойкой пролиферации гладкомышечных клеток, участвующей в процессе «обструкции» микроциркуляторного русла. Пролиферативные изменения и считаются причиной неэффективности быстрых вазодилаторов. Отрицательный ответ является прогностически неблагоприятным, и таким больным необходима инициация ЛАГ-специфической терапии.

Помимо классического выделения «ответчиков» и «неответчиков» существует также группа больных, демонстрирующих сохранную вазореактивность, но не достигающих, однако, критериев положительного ответа [2]. Изучению этой группы больных посвящено данное исследование.

**Цель** – изучить функциональный статус и изменения гемодинамических параметров в группе больных, демонстрирующих положительную реакцию на ОФП без достижения диагностических критериев положительного ответа, и сравнить их с данными пациентов «ответчиков» и «неответчиков».

## Материалы и методы

В исследование включены 159 больных ЛАГ и хронической тромбоэмболической ЛГ. Всем пациентам проводилась КПОС с проведением острой пробы с вазодилататором. КПОС выполнялась с использованием венозного доступа (фemorального, яремного, кубитального). У всех больных оценивались 3 группы параметров:

1) клинические: возраст, пол, функциональный класс (ФК). Эти параметры оценивались только исходно;

2) гемодинамические: систолическое давление в ЛА (СДЛА) и срДЛА, давление в правом предсердии (ДПП), давление заклинивания ЛА, СВ, сердечный индекс (СИ), ЛСС, сатурация кислорода в артериальной и смешанной венозной крови. Эти параметры оценивались во время КПОС до проведения ОФП и после введения вазодилататора;

3) прогностические: площадь ПП (S ПП) и размер правого желудочка (ПЗР) по данным эхокардиографии, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы. Эти параметры оценивались исходно, через 3, 6, 12 и 24 мес. Также изучалось время до ухудшения состояния, которое оценивалось как время до достижения одной из конечных точек: снижение ФК, уменьшение пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 10 м и более, увеличение срДЛА по данным эхокардиографии и/или КПОС  $\geq 5$  мм рт. ст., появление признаков декомпенсации сердечной недостаточности.

Во время катетеризации после определения необходимых параметров и отсутствия противопоказаний всем больным вводился вазодилататор короткого действия. Для этой цели мы использовали ингаляционный оксид азота, который вводился при помощи маски со скоростью 10–30 ppm. По истечении 5 мин введения препарата повторно измерялись гемодинамические параметры для оценки реакции на пробу. В зависимости от реакции на введение вазодилататора все больные были разделены на 3 группы:

- 1-я – группа «ответчиков»: пациенты, у которых после введения вазодилататора отмечалось снижение срДЛА более чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного уровня срДЛА  $< 40$  мм рт. ст. и увеличением СВ;
- 2-я – группа «истинных неответчиков»: пациенты, не демонстрирующие снижения срДЛА и увеличения СВ;
- 3-я – группа больных «серой зоны»: пациенты, у которых при проведении ОФП отмечались повышение СВ, снижение давления в ЛА, не достигающее критериев положительного ответа.

## Результаты

В группу «ответчиков» включены 34 (21,4%) пациента, в группу больных «серой зоны» – 37 (23,3%), 88 (55,3%) больных определены как «истинные неответчики».

Среди пациентов «серой зоны» 7 (18,9%) мужчин и 30 (81,1%) женщин. В структуре нозологии больных ЛГ большая часть была представлена пациентами с идиопатической ЛГ (ИЛГ): 22 (59,5%) больных, на втором месте по численности пациенты с хронической тромбоэмболической ЛГ – 9 (24,3%), 4 (10,8%) больных ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани и 2 (5,4%) – с врожденными пороками сердца. Средний возраст пациентов составил  $42,57 \pm 14,41$  года, медиана – 39,00 (31,50; 52,00) года. ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения больных составил  $2,50 \pm 0,75$ . Среднее СДЛА составило  $87,35 \pm 23,85$  мм рт. ст., медиана – 85,00 (71,00; 101,00) мм рт. ст. Среднее значение срДЛА составило  $53,41 \pm 17,65$  мм рт. ст., медиана – 50,00 (43,50; 62,50) мм рт. ст.

При сравнении клинических и гемодинамических параметров у пациентов «ответчиков» и больных «серой зоны» выявлено: последние демонстрируют более высокие абсолютные цифры срДЛА после введения вазодилататора (срДЛА\_2,  $p < 0,001$ ) и менее выраженную степень снижения этого параметра на фоне пробы ( $\Delta$ срДЛА,  $p < 0,001$ ). Также у пациентов «серой зоны» выявлены более высокие абсолютные значения СДЛА после пробы (СДЛА\_2,

$p < 0,001$ ) и менее выраженная степень снижения этого параметра на фоне ОФП ( $\Delta$ СДЛА,  $p < 0,001$ ). Такая же динамика характерна для ЛСС после пробы (ЛСС\_2,  $p < 0,001$ ) и  $\Delta$ ЛСС ( $p = 0,002$ ). Это говорит о менее выраженной вазореактивности у пациентов «серой зоны». Достоверной разницы в изменении СВ не выявлено, однако для больных «серой зоны» характерны более низкие абсолютные цифры СИ после введения вазодилататора (СИ\_2,  $p = 0,030$ ) без значимой разницы в параметре  $\Delta$ СИ ( $p = 0,369$ ). Также у этой категории больных отмечаются значимо более высокие исходные значения ДПП ( $p = 0,012$ ). Также важно, что ФК пациентов «ответчиков» значимо превосходит ФК пациентов «серой зоны» ( $p < 0,001$ ); рис. 1.

При сравнении пациентов «серой зоны» и «истинных неответчиков» выявлены различия в параметрах, используемых для оценки реакции на пробу: срДЛА после пробы (срДЛА\_2,  $p = 0,002$ ),  $\Delta$ срДЛА ( $p < 0,001$ ), СВ после пробы (СВ\_2,  $p = 0,000$ ),  $\Delta$ СВ ( $p < 0,001$ ). Также «истинные неответчики» демонстрируют более низкий СИ после пробы (СИ\_2,  $p < 0,001$ ), более высокое СДЛА после пробы (СДЛА\_2,  $p = 0,047$ ), более высокое ЛСС после пробы (ЛСС\_2,  $p < 0,001$ ), а также менее выраженную степень изменения этих параметров на фоне ОФП –  $\Delta$ СИ ( $p = 0,000$ ),  $\Delta$ СДЛА ( $p = 0,000$ ),  $\Delta$ ЛСС ( $p < 0,001$ ). Кроме того, для пациентов «серой зоны» характерно более низкое исходное срДЛА ( $p = 0,046$ ). Значимых различий по ФК между группами не выявлено.

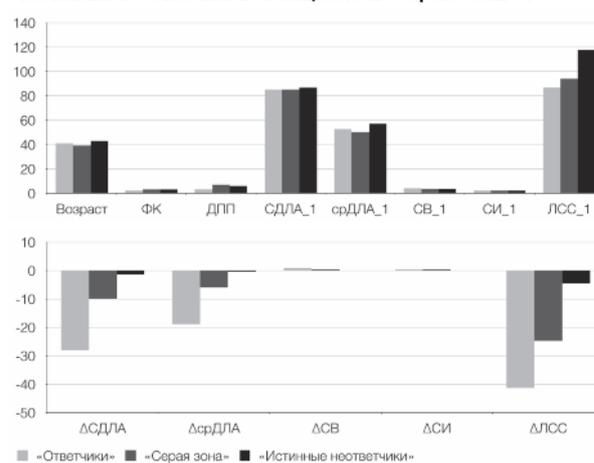
Несмотря на наличие ряда достоверных различий в ключевых гемодинамических параметрах, значимых различий в значениях ПЗР, S ПП и дистанции теста 6-минутной ходьбы как исходно, так и в динамике не выявлено. Анализ кривых времени до ухудшения состояния также не продемонстрировал значимых различий между группой пациентов «серой зоны» и группами «ответчиков» и «истинных неответчиков» (рис. 2).

## Обсуждение

ОФП является главным инструментом для определения тактики лечения пациентов с ЛАГ: положительная проба позволяет начать лечение высокими дозами БКК, в то время как пациентам, не демонстрирующим признаков вазореактивности, показан подбор дозы ЛАГ-специфического препарата.

Еще в 2004 г. был предложен общепринятый сегодня метод оценки вазореактивности легочного сосудистого русла [3]. Используя этот метод, мы разделили больных на «ответчиков» и «неответчиков». При этом доля больных, удовлетворяющих критериям положительного ответа, в нашей группе составила 21,4%. Это несколько выше, чем по данным ряда мировых регистров, где доля «ответчи-

**Рис. 1. Сравнение основных клинических и гемодинамических показателей у «ответчиков», «истинных неответчиков» и пациентов «серой зоны»\*.**



\*Для удобства графической визуализации значения ЛСС указаны в 10-х долях абсолютных значений.

Рис. 2. Кривые времени до ухудшения состояния пациентов-«ответчиков», «серой зоны» и «истинных неответчиков».

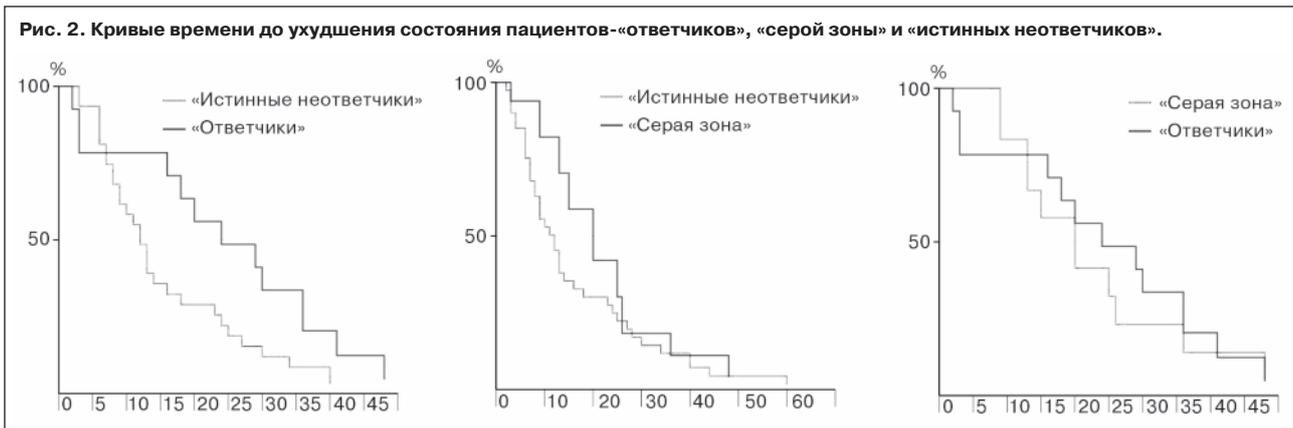
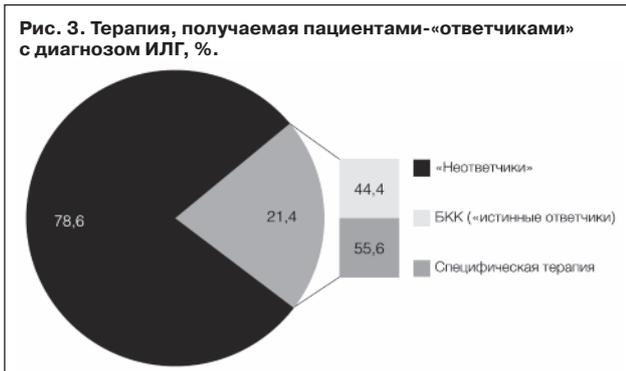


Рис. 3. Терапия, получаемая пациентами-«ответчиками» с диагнозом ИЛГ, %.



ков» среди больных ЛАГ в среднем выявляется в 10–15% случаев [4]. Такие данные могут косвенно свидетельствовать о более ранней диагностике заболевания в Российской Федерации, так как известно, что с ухудшением функционального статуса и прогрессированием заболевания драматически снижается вазореактивность.

Основываясь на клинических и литературных данных, в исследовании была выделена группа пациентов «серой зоны» – больные, демонстрирующие признаки вазореактивности, но не достигающие общепринятых критериев ответа [5]. Доля этих больных составила 23,3%. Нами одинаково были выявлены значимые различия в гемодинамических и клинических параметрах как между «ответчиками» и пациентами «серой зоны», так и между пациентами «серой зоны» и «истинными неответчиками». По функциональному статусу пациенты «серой зоны» ближе к «истинным неответчикам», в то время как по вазореактивности ближе к «ответчикам». В целом пациенты «серой зоны» занимают промежуточное положение между двумя группами.

Ни при одном способе определения ответа (классический или выделение больных «серой зоны») однозначной достоверной разницы в динамике таких параметров, как дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, S ПП и ПЗР, за период наблюдения не выявлено. Более того, не выявлено также и разницы в длительности времени до ухудшения состояния. Однако, анализируя данные времени до ухудшения всех групп, можно говорить о том, что у пациентов «серой зоны» это время наиболее длительное, достигающее медианы в 20 мес по сравнению с 11 мес у «истинных неответчиков» и 16 мес у «ответчиков». Таким образом, несмотря на то что по функциональному статусу пациенты «серой зоны» более схожи с «истинными неответчиками», по длительности времени до ухудшения состояния они приближаются и даже превышают группу с положительным ответом на ОФП. Из этого можно сделать несколько выводов: с одной стороны, адекватная ЛАГ-специфическая терапия у пациентов-«неответчиков» приводит к увеличению времени до ухудшения состояния, сопоставимому с пациентами-«ответчиками». С другой стороны, демонстрируя сохранную вазореактивность, но яв-

ляясь «неответчиками» при классическом способе оценки реакции на ОФП, пациенты «серой зоны», также как «неответчики», получают более эффективную ЛАГ-специфическую терапию, что приводит к увеличению времени до ухудшения состояния, также сопоставимому с «ответчиками». Кроме того, вклад в более низкую медиану времени до ухудшения у «ответчиков» вносят пациенты, у которых БКК неэффективны. Известно – несмотря на то что положительный ответ на ОФП побуждает нас к назначению препаратов – антагонистов кальция, лишь у 1/2 таких больных эта терапия будет эффективна [6], и только таких больных мы предлагаем называть «истинными ответчиками». Другая половина демонстрирует прогрессирование заболевания, что требует перевода этих больных на ЛАГ-специфические препараты. Это было показано и в данном исследовании: анализируя подгруппу пациентов с диагнозом ИЛГ, было продемонстрировано, что из 95 человек с таким диагнозом у 27 больных проба была определена как положительная. Тем не менее 15 пациентам из группы «ответчиков» потребовалось усиление терапии в виде добавления специфических для ЛАГ препаратов или полной замены на них (рис. 3).

Таким образом, группа больных, демонстрирующих положительный ответ на ОФП, но не являющихся «истинными ответчиками», играет значимую роль в уменьшении длительности времени до ухудшения всей группы «ответчиков», что приводит к отсутствию статистически значимых различий этого параметра у пациентов с положительным и отрицательным ответом на ОФП. Однако на сегодняшний момент мы не имеем надежного инструмента, позволяющего выявить пациентов, у которых длительное время будет эффективна терапия БКК – «истинных ответчиков».

Суммируя все сказанное, пациентов, не являющихся «истинными ответчиками», и пациентов «серой зоны» можно объединить в одну группу пациентов переходной зоны. Таким образом, появляются 3 новые группы пациентов:

- 1-я – «истинные ответчики», которые демонстрируют положительный ответ на ОФП и длительный эффект от приема БКК;
- 2-я – «истинные неответчики» – пациенты, демонстрирующие отрицательный ответ на ОФП и требующие тщательного подбора специфической терапии;
- 3-я – пациенты переходной зоны, которые демонстрируют сохранную вазореактивность, но которым также необходимо назначение специфической терапии (см. таблицу).

Если грань между последними группами определить легко, то грань между «истинными ответчиками» и переходной зоной выявить достаточно сложно, а именно: пациенты переходной зоны демонстрируют самую длительную ремиссию и, возможно, не начиная вовремя специфическую терапию у этих пациентов, мы заведомо ухудшаем их прогноз и выживаемость. На сегодняшний день у нас нет инструмента, позволяющего выявить «истинных ответчиков» – пациентов, у которых мы можем ожидать длительный эффект от терапии БКК.

Распределение «истинных ответчиков» и «неответчиков» в группе пациентов с положительным и отрицательным ответом на ОФП			
«Ответчики»		«Неответчики»	
«Истинные ответчики»	Переходная зона	«Истинные неответчики»	
ОФП «+»	ОФП «±»	ОФП «+»	ОФП «-»
Антагонисты кальция «+»	Антагонисты кальция «-»	Специфическая терапия «+»	Специфическая терапия «+»

## Выводы

Получение любой новой информации о патогенезе и развитии ЛГ позволяет оптимизировать лечение этой группы больных. Сравнение пациентов с разным ответом на введение вазодилататора показало, что адекватная ЛАГ-специфическая терапия приводит к сопоставимому времени до ухудшения состояния у пациентов «ответчиков» и «неответчиков» на ОФП. Выделение пациентов «се-

рой зоны», у которых, как было продемонстрировано, наблюдается самое длительное время до ухудшения состояния, акцентирует внимание на отсутствии четких критериев выделения группы больных, у которых длительное время может быть эффективна терапия БКК. Необходимы дополнительные исследования, а также поиск инструментов для более точного определения степени вазореактивности легочных сосудов у больных ЛГ.

## Литература/References

- Galie N, Humbert M, Vachiery J, Gibbs S 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). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119; doi:10.1093/eurheartj/ehv317
- Langleben D, Stylianos E, Orfanos, Giovinazzo M. Acute Vasodilator Responsiveness and Microvascular Recruitment in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Intern Med* 2015; 162 (2): 154–6; doi:10.7326/M14-1402
- Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Task Force. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–78.
- Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 481e496.
- Halliday SJ, Hemnes AR, Robbins IM et al. Prognostic value of acute vasodilator response in pulmonary arterial hypertension: Beyond the "classic" responders. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34 (3): 312–8.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–11.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сагайдак Олеся Владимировна** – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: olesyasagaydak@gmail.com

**Данилов Николай Михайлович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: ndanilov1@gmail.com

**Матчин Юрий Георгиевич** – д-р мед. наук, рук. лаб. рентгеноэндоскопических методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Мартынюк Тамара Витальевна** – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

**Чазова Ирина Евгеньевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com