

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1



Клиническое значение вазореактивности у пациентов с легочной артериальной гипертензией: новый взгляд на хорошо забытое

Н. С. Гончарова, К. Б. Лапшин, Ж. А. Матакаева, Е. М. Андреева, О. М. Моисеева
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Гончарова Наталья Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ns.goncharova@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
27.11.23 и принята к печати 07.12.23.*

Резюме

Длительные респондеры к терапии блокаторами кальциевых каналов (БКК) являются минорной группой среди пациентов с идиопатической/наследственной/лекарственной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). С широким внедрением специфических препаратов для лечения ЛАГ частота выполнения вазореактивного теста (ВРТ), необходимого для определения возможности назначения БКК, значительно сократилась. Настоящая статья освещает современные представления о морфофункциональных особенностях сосудов малого круга кровообращения, генетики у пациентов с длительным ответом на терапию БКК. Приводятся данные о частоте выполнения ВРТ в популяции пациентов с идиопатической ЛАГ. Обсуждаются перспективы использования вазореактивного резерва для оценки прогноза и ответа на ЛАГ-специфическую терапию.

Ключевые слова: вазореактивный тест, идиопатическая легочная артериальная гипертензия, вазореактивный резерв, выживаемость

Для цитирования: Гончарова Н. С., Лапшин К. Б., Матакаева Ж. А., Андреева Е. М., Моисеева О. М. Клиническое значение вазореактивности у пациентов с легочной артериальной гипертензией: новый взгляд на хорошо забытое. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):174–184. doi:10.18705/1607-419X-2024-2380. EDN: AWGRWK

Clinical significance of vasoreactivity in patients with pulmonary arterial hypertension: a new glance

N. S. Goncharova, K. B. Lapshin, Zh. A. Matakaeva,
E. M. Andreeva, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Natalia S. Goncharova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: ns.goncharova@gmail.com

Received 27 November 2023;
accepted 7 December 2023.

Abstract

Long-term responders for calcium channel blocker (CCB) therapy represent the minority population among the patients with idiopathic/hereditary/drug-induced pulmonary arterial hypertension (PAH). The frequency of vasoreactive testing (VRT) has been dramatically decreased over the past decade in clinical practice, while the amount of PAH specific therapy prescription has been raised substantially. Current review highlights the frequency of VRT in the modern population of patients with idiopathic PAH. Interconnections between pulmonary vascular morphology, physiology and genetics in long-term responders for CCB therapy and patients with negative VRT are analyzed. Pulmonary vasoreactive reserve prognostic value discussed.

Key words: vasoreactive test, idiopathic pulmonary arterial hypertension, vasoreactive reserve, survival

For citation: Goncharova NS, Lapshin KB, Matakaeva ZhA, Andreeva EM, Moiseeva OM. Clinical significance of vasoreactivity in patients with pulmonary arterial hypertension: a new glance. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(2):174–184. doi:10.18705/1607-419X-2024-2380. EDN: AWGRWK

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, развивающееся вследствие ремоделирования и вазоспазма мелких легочных артерий, что сопровождается повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), и последующего увеличения среднего давления в легочной артерии (ДЛА). Современная специфическая терапия ЛАГ направлена преимущественно на устранение вазоспазма легочных артерий. Однако ответ на ЛАГ-специфическую терапию существенно различается у пациентов даже в пределах одной нозологии, например, идиопатической ЛАГ (ИЛАГ). Поэтому принципиально важным является изучение вазореактивной способности сосудов малого круга кровообращения для выбора оптимальной терапии.

История изучения вазореактивности сосудов малого круга кровообращения связана с публикацией О. Sitbon и соавторов (2005), которые впервые на примере большой популяции пациентов ($n = 557$) с ИЛАГ, наследственной ЛАГ (НЛАГ), ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств и токсинов (ЛЛАГ), описали острый вазореактивный тест (ВРТ) с использованием внутривенного введения эпопростенола или ингаляции оксида азота [1]. В качестве критериев положительного ВРТ авторы использовали снижение среднего ДЛА ≥ 10 мм рт. ст. с достижением среднего ДЛА ≤ 40 мм рт. ст. и увеличением или прежним уровнем сердечного выброса (табл. 1 [2]). Выбранные критерии демонстрировали чувствительность 69%, специфичность 87%, позитивную предсказательную способность 78% и отрицательную предсказательную способность 81% в отношении прогнозирования долговременного от-

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ КАНДИДАТОВ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Проведение ВРТ рекомендуется пациентам с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ с целью выявления лиц, подходящих для высокодозовой терапии БКК	I	B
ВРТ рекомендуется проводить в экспертных центрах во время КПКС	I	C
Критерием положительного ВРТ является: снижение срДЛА \geq 10 мм рт. ст. от исходного с достижением абсолютного срДЛА \leq 40 мм рт. ст. в сочетании с неизменным или увеличившимся сердечным выбросом	I	C
При проведении ВРТ в качестве вазодилатора рекомендуется применение ингаляционного оксида азота / ингаляционного илопроста или внутривенного эпопростенола	I	C
Проведение ВРТ не рекомендуется у пациентов с ЛАГ групп 1, 2, 3, 4, 5, за исключением пациентов с ИЛАГ, НЛАГ, ЛЛАГ	III	C

Примечание: ВРТ — вазореактивный тест; ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия; ЛЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с приемом лекарств или токсинов; КПКС — катетеризация правых камер сердца; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

**СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ, ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ, ДОЗЫ
И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА НА ВАЗОРЕАКТИВНОСТЬ
ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Препарат	Способ введения	Период полувыведения	Доза	Продолжительность введения
Оксид азота	Ингаляционный	15–30 секунд	10–20 частей на 1 млн	5–10 минут
Илопрост	Ингаляционный	30 минут	5–10 мкг	10–15 минут
Эпопростенол	Внутривенный	3 минуты	2–12 нг/кг/мин	10 минут

вета на терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК) у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ (табл. 1, 2, 3) [2]. ВРТ был положительным у 12,5% пациентов ($n = 70$), среди которых только 6,8% ($n = 38$) имели долговременный (более 12 месяцев) клинический ответ на фоне высокодозовой терапии БКК (табл. 4) с выживаемостью 97% в течение 7 лет наблюдения. Высокая предсказательная способность и ассоциация долговременного ответа на терапию БКК у пациентов со снижением среднего ДЛА \leq 40 мм рт. ст. на фоне выполнения теста [1] привели к принятию именно этих гемодинамических критериев в качестве пороговых в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ЛАГ [2].

В истории становления ВРТ использовали различные вазоактивные агенты (100-процентный кис-

лород, эпопростенол, БКК, аденозин, оксид азота, илопрост). Наиболее безопасными и эффективными в отношении снижения среднего ДЛА и предсказания ответа на терапию БКК были короткодействующие селективные вазодилаторы малого круга кровообращения, такие, как ингаляционный оксид азота, илопрост, эпопростенол (табл. 2) [2]. Риск развития серьезных нежелательных явлений при ВРТ сопоставим с таковым при катетеризации правых камер сердца (КПКС) [3]. В ходе проведения сравнительных ВРТ с оксидом азота, силденафилом и ингаляционным илопростом (5 мкг) наибольший гемодинамический эффект наблюдался при использовании ингаляционного илопроста [4]. Выраженный гемодинамический эффект, простота использования, короткий период полувыведения

Таблица 3

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ,
НАСЛЕДСТВЕННОЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,
ИМЕЮЩИХ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ВАЗОРЕАКТИВНЫЙ ТЕСТ**

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Рекомендуется применение БКК в высоких дозах у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ и положительным ВРТ	I	C
У пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ, получающих БКК в высоких дозах, рекомендуется тщательное наблюдение с полным повторным обследованием через 3–4 месяца терапии (включая КПКС)	I	C
У пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ, состояние которых соответствует I или II ФК по классификации ВОЗ, с выраженным улучшением гемодинамики (срДЛА < 30 мм рт. ст. и ЛСС < 4 ед. Вуда) рекомендуется продолжение терапии БКК в высоких дозах	I	C
У пациентов с сохраняющимся III или IV ФК по классификации ВОЗ, или у пациентов без выраженного улучшения гемодинамики на фоне терапии БКК в высоких дозах рекомендуется инициировать терапию ЛАГ-специфическими препаратами	I	C
У пациентов с положительным ВРТ, но недостаточным долгосрочным ответом на лечение БКК, которым требуется дополнительная терапия ЛАГ, следует рассмотреть продолжение терапии БКК	IIa	C
Не рекомендуется назначать БКК пациентам без проведения ВРТ, а также пациентам с отрицательным ВРТ, за исключением назначения БКК по другим показаниям (например, при феномене Рейно)	III	C

Примечание: БКК — блокатор кальциевых каналов; ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия; ЛЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с приемом лекарств или токсинов; ВРТ — вазореактивный тест; КПКС — катетеризация правых камер сердца; ФК — функциональный класс; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Таблица 4

**ДОЗИРОВАНИЕ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ, НАСЛЕДСТВЕННОЙ
И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,
ИМЕЮЩИХ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ВАЗОРЕАКТИВНЫЙ ТЕСТ**

БКК	Начальная доза	Целевая доза
Амлодипин	5 мг 1 р/сут	15–20 мг 1 р/сут
Дилтиазем	60 мг 2 р/сут	120–360 мг 2 р/сут
Фелодипин	5 мг 1 р/сут	15–30 мг 1 р/сут
Нифедипин	10 мг 3 р/сут	20–60 мг 2 р/сут или 3 р/сут

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов.

и отсутствие значимых побочных реакций илопроста сделали данный препарат наиболее востребованным для проведения ВРТ.

У пациентов с ЛЛАГ предпринимались попытки применения БКК на основании результатов ВРТ. Однако, несмотря на встречавшийся в сред-

нем в 6,5% случаев положительный ВРТ, долговременный ответ на терапию БКК у данной категории больных сохранялся крайне редко (2,4%) и регистрировался преимущественно у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с приемом анорексигенов [5]. Поэтому в настоящих рекомендациях выполне-

ние острого ВРТ ограничено пациентами с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ, находящихся во II–III функциональном классе (ФК) ЛАГ (табл. 1) [2]. У пациентов с ЛАГ IV ФК (ВОЗ) выполнение ВРТ не рекомендуется ввиду тяжести гемодинамических нарушений, отсутствия перспектив улучшения состояния на фоне терапии БКК.

Целью настоящего **обзора** стало привлечение внимания врачей к необходимости выполнения ВРТ у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ и перспективам более широкой интерпретации результатов теста для прогнозирования течения ЛАГ.

Частота выполнения вазореактивного теста у пациентов с легочной артериальной гипертензией

С широким внедрением пяти классов ЛАГ-специфических препаратов интерес к пациентам с положительным ВРТ значительно снизился. Увеличилось количество центров, выполняющих инвазивную оценку гемодинамики без выполнения ВРТ и, соответственно, начинающих лечение ЛАГ-специфическими препаратами. Интересны данные регистра PHSANZ (Pulmonary Hypertension Society of Australia and New Zealand), который отражает современную клиническую практику [6]. Авторы проанализировали данные 1194 пациентов с ЛАГ, среди которых преобладали больные с ИЛАГ 91 % ($n = 1087$) и реже встречались пациенты с НЛАГ ($n = 67$, 5,6 %) и ЛЛАГ ($n = 40$, 3,35 %). У большинства пациентов (83,4 %) ВРТ не проводился. Причины невыполнения теста не анализировались. ВРТ был выполнен у 22,4 % пациентов, но для адекватной интерпретации были доступны только 16,6 % ВРТ ($n = 198$). Положительный ВРТ регистрировали у 55 (28 %) из 198 пациентов. При этом БКК назначались только в 60 % случаев ($n = 33$), тогда как 40 % пациентов ($n = 22$) получали ЛАГ-специфическую терапию. Из 33 пациентов с положительным ВРТ долгосрочными респондерами оказались только 10 пациентов. Согласно установленным рекомендациям, критериями долговременного положительного ответа на терапию БКК должны быть достижение и поддержание I–II ФК ЛАГ (ВОЗ) и гемодинамика, близкая к нормальным показателям на фоне терапии БКК в течение 12 месяцев (табл. 3) [2]. Однако, учитывая редкость длительных респондеров и частую утрату ответа на терапию БКК, в клинических рекомендациях акцентировано внимание на необходимости обязательного повторного выполнения ВРТ у пациентов, получающих БКК, для подтверждения сохранного статуса вазореактивности и возможности продолжения терапии БКК (табл. 3) [2]. По данным регистра PHSANZ, повторные КПКС

с ВРТ выполнялись у 5 из 33 пациентов (15,2 %) с исходно положительным ВРТ и терапией БКК. Данные современного регистра подтверждают крайне редкое выполнение ВРТ у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ и, соответственно, неназначение БКК, терапия которыми ассоциирована с достоверным увеличением выживаемости у длительных вазореспондеров. Следует отметить ненадлежащее выполнение протокола наблюдения за пациентами, получающими БКК, в реальной клинической практике. Такая ситуация может сопровождаться увеличением летальности за счет несвоевременной диагностики утраты положительного ВРТ и позднего перевода на ЛАГ-специфическую терапию.

Клинические и гемодинамические особенности длительных респондеров к терапии блокаторами кальциевых каналов

Длительные респондеры регистра PHSANZ были значительно моложе (41,4 года) по сравнению с пациентами с положительным ВРТ (47,3 года), но без длительного ответа на БКК и, по сравнению с пациентами с отрицательным ВРТ (54,8 года), имели более благоприятные исходные характеристики: низкий ФК ЛАГ, проходили большую дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы и имели меньшее давление в правом предсердии. Тенденция к меньшей распространенности сопутствующей артериальной гипертензии ($p = 0,08$) была характерна для истинных вазореспондеров. Примечательно, что уровень среднего ДЛА и ЛСС не различались между длительными респондерами, пациентами с положительным ВРТ без длительного ответа на терапию БКК и пациентами с отрицательным ВРТ. В связи с этим становится очевидным, что выявить вазореспондера исключительно при выполнении КПКС без проведения ВРТ не представляется возможным. Выживаемость длительных вазореспондеров регистра PHSANZ составляла 100 % в течение 5 лет, что коррелировало со значительным улучшением показателей гемодинамики, а именно — со снижением среднего ДЛА на 14 мм рт. ст., ЛСС на 242 дин/сек/см-5 и увеличением сердечного индекса на 1,4 л/мин/м² по сравнению с исходными показателями. В то же время выживаемость пациентов в течение 5,4 лет наблюдения с отрицательным ВРТ составляла всего 61 %, и улучшение показателей гемодинамики было менее значимым по сравнению с исходным уровнем: снижение среднего ДЛА на 2,63 мм рт. ст., ЛСС — на 34 дин/сек/см-5, и увеличение сердечного индекса на 0,8 м/мин/м². У пациентов с положительным ВРТ, но без клинического ответа на терапию БКК гемодинамические изменения были чуть лучше по сравнению с больными

с отрицательным ВРТ, но значимо отличались от истинных вазореспондеров [6].

Примечателен клинический и гемодинамический ответ пациентов с положительным ВРТ, не получавших терапию БКК. Так, по сравнению с вазореспондерами, получавшими БКК, у пациентов с положительным ВРТ на фоне ЛАГ-специфической терапии регистрировался меньший прирост в дистанции теста с 6-минутной ходьбой (+28 против +108 м, $p = 0,05$), меньшее снижение среднего ДЛА ($-6,83$ против $-9,06$ мм рт. ст., $p = 0,027$), ЛСС (-22 против -175 дин/сек/см⁵, $p = 0,37$) и увеличение сердечного индекса (+1,07 против +1,59 л/мин/м², $p = 0,47$) [6]. Причины неназначения БКК у пациентов с положительным ВРТ не указаны. Складывается впечатление, что для пациентов с положительным ВРТ, истинных вазореспондеров терапия БКК особенно важна.

Морфофункциональные особенности сосудов малого круга кровообращения вазореспондеров и нереспондеров

Причины уникальной выживаемости длительных вазореспондеров с ИЛАГ кроются в значительных отличиях морфологии и генетики по сравнению с нереспондерами. Морфологическое описание сосудов легких у пациентов с положительным ВРТ ограничено единичными случаями изучения прижизненного биопсийного материала легких и свидетельствуют об изолированной гипертрофии гладкомышечного слоя прекапиллярных легочных артерий при минимальной или отсутствии пролиферации эндотелиальных клеток [7]. При сопоставлении результатов гистологического исследования легочной артерии и результатов ВРТ у 16 пациентов с ИЛАГ была обнаружена значимая отрицательная корреляция между выраженностью гипертрофии медиального слоя легочной артерии и степенью снижения ЛСС и среднего ДЛА. На выраженность снижения ЛСС негативное влияние оказывало наличие плексиформных изменений и микротромбозов *in situ* [8].

Патоморфологические особенности изменений легочных артерий ассоциированы с различными механизмами снижения среднего ДЛА в ВРТ у пациентов с ЛАГ [9]. Современное определение положительного ВРТ опирается прежде всего на снижение среднего ДЛА, которое сопровождается значимым снижением ЛСС и реализуется у вазореспондеров путем дилатации легочной артерии с рекрутированием микроциркуляторного русла [10]. Аналогичное рекрутирование микроциркуляторного русла наблюдается у здоровых индивидуумов во время физической нагрузки. У длительных вазо-

респондеров зарегистрирована полная нормализация перфузии легких на фоне терапии БКК по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ КТ), с ^{99m}Tc-PulmoBind препаратом, связывающимся с рецептором адреномедуллина на эндотелии сосудов легких [11]. Восстановление физиологической вазодилатации сосудов малого круга кровообращения приводит к нормализации гемодинамики и улучшению переносимости физической нагрузки, обратному ремоделированию правых камер сердца, что сопровождается наиболее высокой выживаемостью длительных вазореспондеров на фоне терапии БКК. У пациентов с отрицательным ВРТ отсутствует возможность рекрутирования микроциркуляторного русла вследствие тяжелого ремоделирования артерий легких диаметром 50–500 нм не только за счет гипертрофии гладкомышечного слоя, но и вследствие гиперплазии и склероза интимы, формирования плексиформных изменений и тромбозов *in situ* (50%) [12]. Поэтому снижение ЛСС и незначительное уменьшение среднего ДЛА реализуется за счет дилатации более крупных артерий. При этом способность к рекрутированию микроциркуляторного русла отсутствует даже у пациентов с легким течением ЛАГ и отрицательным ВРТ. А выраженность гипертрофии меди прямо коррелирует с уровнем ЛСС и среднего ДЛА у 94% пациентов с фенотипом ИЛАГ [12]. Значимые различия в толщине меди между пациентами с различными нозологиями ЛАГ (ИЛАГ/ЛЛАГ) отсутствуют. Однако толщина интимы больше у пациентов с ИЛАГ по сравнению с больными с ЛЛАГ. У пациентов с ИЛАГ наличие мутации гена рецептора 2 костного морфогенетического протеина (VMPR2) ассоциировано с большей толщиной интимы по сравнению с пациентами без мутации [12]. Казалось бы, процессы гипертрофии и выраженность повышения ЛСС должны быть взаимосвязаны напрямую с формированием сосудистых сплетений. Однако при изучении легких 62 пациентов с ЛАГ не установлено связи между уровнем ЛСС, толщиной меди и количеством плексиформных изменений. У пациентов с ЛАГ авторы не обнаружили взаимосвязи между тяжестью ремоделирования легочных артерий и возрастными половыми характеристиками. Однако у пациентов азиатского происхождения толщина стенки легочной артерии в целом была значимо больше по сравнению с европеоидами. Следует отметить, что участки ремоделированных легочных артерий с гипертрофией меди встречаются у индивидуумов без ЛАГ, преимущественно среди курящих мужчин старшего возраста (> 60 лет). У пациентов с хронической обструктивной болез-

нию легких часто обнаруживают ремоделирование легочных артерий, однако высокая ЛАГ с повышением ЛСС регистрируется редко.

Лабораторные и генетические предикторы длительного ответа на терапию блокаторами кальциевых каналов у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией и положительным вазореактивным тестом

В настоящее время не рекомендуется выполнение биопсии легких с целью оценки тяжести ЛАГ в связи с высоким риском ухудшения течения заболевания, поэтому по-прежнему актуален поиск неинвазивных предикторов положительного ВРТ и благоприятного течения ЛАГ. А. R. Hemnes с соавторами (2016) генотипировали клетки периферической крови у 17 пациентов с ЛАГ с положительным ВРТ и 19 пациентов с ЛАГ с отрицательным ВРТ и выявили 1580 вариантов генов, специфичных для ЛАГ [13]. Проведя полногеномное секвенирование, авторы обнаружили у вазореспондеров варианты генов, связанных с контролем цитоскелета и сократительной способностью гладкомышечных клеток легочной артерии, а также Wnt-сигнального пути, контролирующего метаболизм кальция. Наиболее ценной предиктивной способностью в отношении определения длительного вазореактивного ответа обладали гены десмоглина-2 (DSG2) и гена, кодирующего белок RHOQ [14]. Десмоглин-2 является десмосомальным кадгеринном, который вовлечен в Wnt/ β -катенин сигналинг, межклеточную адгезию и связывание кальция. Ген RHOQ кодирует связанный с Rho белками цитоскелетный ГТФ-связывающий белок RHOQ, который участвует в регуляции инсулин-опосредованного сигналинга и метаболизма глюкозы. При оценке экспрессии трансферазы гипоксантин гуанидин фосфорибозы с помощью полимеразной цепной реакции повышенный уровень экспрессии RHOQ $\geq 2,8$ и сниженный уровень десмоглина 2 DSG2 $\geq 7,8$ в качестве первичных генов, а также снижение экспрессии TPD52 (опухольный белок D52) $\geq 0,39$ в качестве вторичного гена, идентифицировали вазореспондеров с отсутствием ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Однако высокая стоимость генетического обследования препятствует внедрению данного метода в рутинную клиническую практику.

S. Renard и соавторы (2013) обнаружили значительное повышение концентрации прото-онкогена серин/треонин протеинкиназы (Pim-1) в плазме крови пациентов нереспондеров и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, по сравнению с вазореспондерами, у которых уровень Pim-1 был

близок к уровню здоровых контролей. Pim-1 активирует NFAT/STAT3 путь и принимает участие в формировании пролиферативной формы ЛАГ. Концентрация Pim-1 $> 8,2$ нг/мл позволяла различить нереспондеров от респондеров с чувствительностью 79% и специфичностью 100% [15]. Однако использование Pim-1 для прогнозирования длительного ответа на терапию БКК ответа не получило распространения.

Прогноз пациентов с отрицательным вазореактивным тестом

Подавляющее большинство пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ (90%) не достигают критериев положительного ВРТ, что предопределяет назначение ЛАГ-специфической терапии [2]. У пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ не выявлено значимой взаимосвязи между уровнем снижения ЛСС в ВРТ и долговременным ответом на терапию БКК. Тем не менее ЛСС более 32 ед. Вуда, согласно шкале риска летальности REVEAL, является предиктором неблагоприятных событий, а ЛСС менее 5 ед. Вуда ассоциировано с более легким течением ЛАГ, что отражено в шкале риска летальности REVEAL 2.0 [16]. Наиболее часто среди пациентов с ИЛАГ регистрируется уровень ЛСС 10–14 ед. Вуда, реже 15–19 ед. Вуда. При этом положительный ВРТ чаще регистрировался в группе пациентов с ИЛАГ и уровнем ЛСС 10–14 ед. Вуда, а затем в группе с 5–9 ед. Вуда [17]. Наряду со средним ДЛА, ЛСС остается одной из наиболее важных конечных точек при изучении гемодинамических эффектов ЛАГ-специфических препаратов. Его снижение является гемодинамической основой для снижения среднего ДЛА и, соответственно, уменьшения постнагрузки на правый желудочек. Снижение ЛСС более 40% на фоне ЛАГ-специфической терапии ассоциировано со значимым уменьшением размеров правых камер сердца [18–20], достижением низкого риска летальности [21] и, в целом, увеличением выживаемости пациентов. Причем наиболее выраженное снижение ЛСС регистрировалось на фоне тройной комбинированной ЛАГ-специфической терапии и сопровождалось увеличением выживаемости пациентов высокого риска [22–24]. Однако даже при сходных показателях гемодинамики и риска летальности наблюдается большая вариабельность ответа на ЛАГ-специфическую терапию и снижение ЛСС [25]. Так, у трети пациентов снижение ЛСС составляет менее 25% от исходного [21]. Недостаточное снижение ЛСС на фоне ЛАГ-специфической терапии независимо ассоциировано с возрастом, мужским полом, выраженностью повышения ДЛА, сердечным индексом, преобладанием размера правого желудочка над левым желудочком и снижением сократитель-

ной способности правого желудочка [26]. Меньшее снижение ЛСС у пациентов с ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, отмечалось при наличии сопутствующих заболеваний левых камер сердца (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) и ассоциированных с ними состояний (гиперлипидемия, ожирение) [21]. Однако, в данном случае возникает вопрос, не связан ли неадекватный ответ на проводимую терапию с недиагностированной ЛАГ, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Вазореактивный резерв у пациентов с легочной артериальной гипертензией и отрицательным вазореактивным тестом

Принимая во внимание различную патоморфологию и механизмы снижения ЛСС у респондеров и нереспондеров, возникает вопрос, как прогнозировать ответ на ЛАГ-специфическую терапию у пациентов-нереспондеров, от чего он зависит и как можно на него повлиять. С одной стороны, высокая вазореактивность и способность достигать и длительно сохранять показатели низкого риска летальности на фоне терапии БКК являются характерными чертами пациентов с ИЛАГ, истинных вазореспондеров, обладающих отличным от других генотипом [14]. С другой стороны, феномен вазореактивности может быть гемодинамическим проявлением ранней стадии заболевания, когда в основе нарушений гемодинамики лежит дисрегуляция сосудистого тонуса автономной нервной системой и существует возможность восстановления функции клеток легочной артерии, подавления процессов воспаления и достижения обратного ремоделирования легочных артерий. Способность к снижению ЛСС в ВРТ, а в особенности к снижению среднего ДЛА может косвенно свидетельствовать о меньшей тяжести ремоделирования легочных артерий. В зарубежной литературе у пациентов, не имеющих критериев положительного ВРТ, реакция гемодинамики в ВРТ описывается как вазореактивный резерв (ВРР). Четкого определения ВРР у пациентов с отрицательным ВРТ нет, но описывается как разница параметров гемодинамики до и после использования селективного для малого круга кровообращения вазодилататора.

В настоящее время нет единообразного подхода в градации ВРР у пациентов с отрицательным ВРТ. R. Malhotra и соавторы (2011), наряду с традиционными критериями ВРТ [2], использовали альтернативную характеристику вазореактивности: снижение среднего ДЛА $\geq 12\%$ и ЛСС $\geq 30\%$ от исходного, так как снижение ЛСС $\geq 30\%$ от исходного

было ассоциировано со снижением летальности на 53% (отношение шансов (ОШ) 0,47, доверительный интервал (ДИ) 0,23–0,99; $p = 0,047$), а снижение среднего ДЛА $\geq 12\%$ сопровождалось снижением летальности на 55% (ОШ 0,45, ДИ 0,22–0,96 $p = 0,038$) [27].

Н. Н. Leuchte и соавторы (2015) предложили классифицировать ВРР на 4 категории: I — снижение ЛСС на $\geq 30\%$, II — снижение на $> 20\%$, III — снижение на $> 10\%$, но $\leq 20\%$, IV — снижение $\leq 10\%$ от исходного [30]. В одноцентровое исследование были включены 66 пациентов с ИЛАГ ($52,4 \pm 2$ года, 20 мужчин), среди которых 25% были превалентными и уже получали ЛАГ-специфическую терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа или антагонистами рецепторов эндотелина. ВРТ с ингаляционным илопростом у превалентных пациентов выполнялся с 12-часовой отменой ЛАГ-специфической терапии. Во всей когорте пациентов у 45% пациентов снижение ЛСС составляло $\geq 30\%$, у 14% пациентов ЛСС снижалось в пределах от 20 до 30%, в 26% случаев — в пределах 10–20% и у 15% пациентов регистрировалось снижение менее 10% от исходного. Интересно отметить, что исходные показатели гемодинамики не различались между живыми и умершими пациентами. Однако выжившие пациенты отличались более выраженным снижением ЛСС и приростом сердечного выброса в ВРТ по сравнению с умершими. Невозможность снижения ЛСС более чем на 30% от исходного по данным унивариантного анализа была ассоциирована с увеличением риска летальности в 4,6 раза (ДИ 1–20,6, $p < 0,05$). Так, у пациентов со снижением ЛСС $< 30\%$ летальность составляла 39% против 7% у пациентов со снижением $\geq 30\%$ от исходного. Таким образом, авторы продемонстрировали, что снижение ЛСС $\geq 30\%$ от исходного в ВРТ ассоциировано со значимым увеличением выживаемости у пациентов с ИЛАГ, несмотря на отрицательный ВРТ. Нумерически у живых пациентов снижение ЛСС составляло $-3,2 \pm 0,3$ ед. Вуда против $1,6 \pm 0,5$ ед. Вуда ($p < 0,05$) у умерших пациентов; а прирост сердечного выброса $+0,73 \pm 0,1$ л/мин против $0,35 \pm 0,1$ л/мин ($p < 0,05$), соответственно. Значимого различия в динамике среднего ДЛА между живыми ($6,14 \pm 0,85$ мм рт. ст.) и умершими ($4,2 \pm 1,4$ мм рт. ст.) не зарегистрировано [28]. В данном исследовании не обнаружено различий в ВРР между наивными пациентами и пациентами, получавшими ЛАГ-специфическую терапию.

Y. Sun и соавторы (2020) изучали ВРР как абсолютную разницу показателей гемодинамики до и после ВРТ с ингаляционным илопростом у 487 инцидентных пациентов с ИЛАГ ($38,18 \pm 17,57$ го-

да, 171 мужчина), имевших критерии отрицательного ВРТ [29]. Авторы определили абсолютные пороговые значения изменения ЛСС на 0,25 ед. Вуда в качестве предиктора выживаемости. Умершие пациенты с ИЛАГ значимо отличались более высокими значениями исходного и пост-тестового среднего ДЛА, давления заклинивания в легочной артерии, ЛСС и более низкими сердечным индексом и сатурацией смешанной венозной крови. Среди выживших женщин изменения среднего ДЛА и ЛСС были более выраженными по сравнению с умершими, тогда как у мужчин подобная связь не наблюдалась. Согласно данным мультивариантного анализа, в общей популяции независимыми предикторами выживаемости были исходный уровень сердечного выброса ($\geq 3,25$ л/мин; чувствительность 55,9%, специфичность 80%), пост-тестовое среднее ДЛА (< 53 мм рт. ст.; чувствительность 68,1%, специфичность 56,9%), сатурация смешанной венозной крови ($\geq 63,4\%$; чувствительность 74,8%, специфичность 31,1%) и изменение ЛСС. Для мужчин независимыми предикторами летальности были исходный уровень ЛСС (> 12 , 47 ед Вуда, ROC 0,706), сатурация смешанной венозной крови ($\leq 64\%$, ROC 0,670) и пост-тестовый уровень среднего ДЛА (> 51 мм рт. ст., ROC 0,608). В то же время для женщин независимыми предикторами летальности были исходный уровень среднего давления в правом предсердии (> 9 мм рт. ст.), исходное ЛСС ($> 13,65$ ед. Вуда) и его пост-тестовое значение ($> 13,87$ ед. Вуда), сатурация смешанной венозной крови ($< 63\%$), изменения среднего ДЛА и величины ЛСС ($< 0,25$ ед. Вуда). Пороговые значения сердечного выброса и сатурации смешанной венозной крови, определенные в данном исследовании, соответствовали установленным уровням шкалы стратификации риска Европейских кардиологического и респираторного обществ (ESC/ERS 2022) [2] и не несли дополнительной информации. В то же время динамика среднего ДЛА и ЛСС была полезной в прогнозировании выживаемости и ответа на ЛАГ-терапию. Ценным результатом работы Y. Sun и соавторов (2020) является выявление различий в гемодинамическом ответе на ВРТ между мужчинами и женщинами с ИЛАГ. Отсутствие значимого пост-тестового снижения среднего ДЛА и прогностической значимости изменений ЛСС у мужчин соотносится с представлением о более неблагоприятном прогнозе ЛАГ у мужчин [16]. Следует отметить, что исследование Y. Sun и соавторов (2020) было одноцентровым, с достаточно большим включением инцидентных пациентов с ИЛАГ ($n = 487$) за период с 2009 по 2019 годы. Отсутствие информации о сопутствующей патологии, показателей

функции легких, курении необходимо принимать во внимание при трактовке полученных данных.

Остается неясным, может ли ЛАГ-специфическая терапия модифицировать ВРР. M. Naranjo с соавторами (2023) исследовали ВРР у 338 пациентов с ЛАГ, среди которых 86% ($n = 290$) получали ЛАГ-специфическую терапию. Среднее время от постановки диагноза до проведения ВРТ составляло 3,2 года, 50% пациентов были с ИЛАГ/НЛАГ ($n = 171$) в возрасте $50,9 \pm 14,6$ лет. Большинство пациентов получали ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (66%) и антагонисты эндотелиновых рецепторов (56%), в 44% случаев — простаноиды, в 5% — стимулятор растворимой гуанилатциклазы, риоцигуат и в 4,8% — БКК. Положительный ВРТ при ингаляции оксида азота, согласно классическому определению, наблюдался у 5,1% во всей популяции пациентов. У пациентов с ИЛАГ/НЛАГ классический положительный ВРТ регистрировался у 4,1%, у пациентов с ЛАГ-склеродермией — в 7,7% случаев и при других вариантах ЛЛАГ — в 2,6% случаев [30]. Пациенты с отрицательным ВРТ отличались более низкой сократительной способностью правого желудочка, наличием выпота в полость перикарда, тенденцией к более высокому уровню давления в правом предсердии и величине давления заклинивания легочной артерии, большим числом пациентов III–IV ФК (ВОЗ). Пациенты с положительным ВРТ не отличались от больных с отрицательным ВРТ по демографическим характеристикам, наличию и характеру ЛАГ-специфической терапии, индексу массы тела, толерантности к физической нагрузке, показателям функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, концентрации гемоглобина, билирубина, уровню NT-proBNP и скорости клубочковой фильтрации, терапии диуретиками. Среди ИЛАГ пациентов с положительным ВРТ регистрировалась тенденция к лучшей выживаемости по сравнению с больными с отрицательным ВРТ ($p = 0,09$). Однако у пациентов с ЛАГ-склеродермией различий в выживаемости в зависимости от статуса ВРТ не отмечено, что подтверждает отсутствие целесообразности проведения ВРТ у данной категории пациентов [2].

Терапия БКК у пациентов с признаками дисфункции правого желудочка и положительным ВРТ у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ не сопровождалась длительным клиническим ответом и поэтому не рекомендуется рядом авторов [31, 32]. Вместе с тем при ухудшении течения ЛАГ у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ, имевших положительный ВРТ и получающих БКК, рекомендуется продолжение терапии БКК на фоне присоедине-

ния ЛАГ-специфических препаратов, чтобы не терять возможность воздействовать на кальциевые каналы и опосредованную ими вазодилатацию (табл. 3) [2, 3].

Актуальными вопросами остаются изучение причин утраты вазореактивности у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ с положительным ВРТ, получающих БКК, а также возможность сохранения длительного ответа на терапию БКК. Критерии ВРТ и его клиническое значение до конца не определены и требуют дальнейшего изучения на большой когорте пациентов с ЛАГ различной этиологии.

Выводы

Крайне редкое выполнение ВРТ среди пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ сопряжено с потерей возможности назначения высокоэффективной терапии БКК у истинных респондеров.

Значимое снижение ЛСС и среднего ДЛА у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ, не имеющих классических критериев положительного ВРТ, ассоциировано с более благоприятным прогнозом.

Накопление данных о ВРТ и сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания, а также данными инструментальных методов обследования будет способствовать выявлению определенных фенотипов среди пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ для улучшения стратификации риска и выбора тактики ведения.

Финансирование / Funding

Грант Российского научного фонда, соглашение № 23-15-00-318. / Grant from the Russian Science Foundation, agreement No. 23-15-00-318.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iqbal V, Hamid AM, Provencher S et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105–3111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022
3. Sharma A, Obiagwu C, Mezue K, Garg A, Mukherjee D, Haythe J et al. Role of vasodilator testing in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(4):425–433. doi:10.1016/j.pcad.2015.09.006
4. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neuhof CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil,

nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125(2):580–586. doi:10.1378/chest.125.2.580

5. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1898–1907. doi:10.1093/eurheartj/ehq170

6. Chandrasekara S, Lau EM, Anderson J, Collins N, Cordina R, Corrigan C et al. Acute vasoreactivity testing and outcomes in pulmonary arterial hypertension: a call for increased testing. *Heart Lung Circ*. 2023;32(2):156–165. doi:10.1016/j.hlc.2022.09.005

7. Rao BNS, Moller JH, Edwards JE. Primary pulmonary hypertension in a child. Response to pharmacologic agents. *Circulation*. 1969;40(4):583–588. doi:10.1161/01.CIR.40.4.583

8. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation*. 1989;80(5):1207–1221. doi:10.1161/01.cir.80.5.1207

9. Langleben D, Orfanos S. Vasodilator responsiveness in idiopathic pulmonary arterial hypertension: identifying a distinct phenotype with distinct physiology and distinct prognosis. *Pulm Circ*. 2017;7(3):588–597. doi:10.1177/2045893217714231

10. Langleben D, Orfanos SE, Giovino M, Hirsch A, Baron M, Senécal JL et al. Pulmonary capillary endothelial metabolic dysfunction: severity in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1156–1164. doi:10.1002/art.23405

11. Harel F, Langleben D, Provencher S, Fournier A, Finnerty V, Nguyen QT et al. Molecular imaging of the human pulmonary vascular endothelium in pulmonary hypertension: a phase II safety and proof of principle trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(7):1136–1144. doi:10.1007/s00259-017-3655-y

12. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):261–272. doi:10.1164/rccm.201201-0164OC

13. Hemnes AR, Zhao M, West J, Newman JH, Rich S, Archer SL et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(4):464–475. doi:10.1164/rccm.201508-1678OC

14. Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL, Rich S, Yu C, Nian H et al. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015;131(4):401–409; discussion 409. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013317

15. Renard S, Paulin R, Breuils-Bonnet S, Simard S, Pibarot P, Bonnet S et al. Pim-1: a new biomarker in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2013;3(1):74–81. doi:10.4103/2045-8932.109917

16. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156(2):323–337. doi:10.1016/j.chest.2019.02.004

17. Reeves JT, Groves BM, Turkevich D. The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(2):342–346. doi:10.1164/arrd.1986.134.2.342

18. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, Romeo E, Farro A, Papa S et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2020;157(2):376–383. doi:10.1016/j.chest.2019.09.009

19. D'Alto M, Badagliacca R, Lo Giudice F, Argiento P, Casu G, Corda M et al. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan–tadalafil in pulmonary arterial

hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(12):1389–1397. doi:10.1016/j.healun.2020.08.016

20. Badagliacca R, Manzi G, Vizza CD. Right-heart reverse remodeling during treatment for pulmonary hypertension. In: Gaine SP, Naeije R, Peacock AJ ed. *The right heart*. Cham: Springer International Publishing; 2021. P. 291–299. doi:10.1007/978-3-030-78255-9_16

21. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, Argiento P, Brunetti ND, Casu G et al. Relevance of comorbidities on initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. 2022; 8(4):00298–02022. doi:10.1183/23120541.00298-2022

22. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jaïs X, Montani D, Humbert M et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(2):150–158. doi:10.1016/j.healun.2011.11.002

23. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1691–1697. doi:10.1183/09031936.00116313

24. Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(7):842–854. doi:10.1164/rccm.202009-3698OC

25. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2511–2519. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.068

26. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, Argiento P, Bellomo V, Brunetti ND et al. Risk Reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(4):484–492. doi:10.1164/rccm.202004-1006OC

27. Malhotra R, Hess D, Lewis GD, Bloch KD, Waxman AB, Semigran MJ. Vasoreactivity to inhaled nitric oxide with oxygen predicts long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2011;1(2):250–258. doi:10.4103/2045-8932.83449

28. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA, Muehling O, Neurohr C, Behr J. Residual pulmonary vasodilative reserve predicts outcome in idiopathic pulmonary hypertension. *Heart*. 2015;101(12):972–976. doi:10.1136/heartjnl-2015-307529

29. Sun Y, Li Y, Meng X, Jiang R, Zhao Q, Wang L et al. Acute vasoreactivity testing predicts outcome of idiopathic pulmonary arterial hypertension patients with a negative acute response. *Ann Transl Med*. 2020;8(24):1650. doi:10.21037/atm-20-7339

30. Naranjo M, Rosenzweig EB, Hemnes AR, Jacob M, Desai A, Hill NS et al. Frequency of acute vasodilator response (AVR) in incident and prevalent patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary vascular disease phenomics study. *Pulm Circ*. 2023;13(3):e12281. doi:10.1002/pul2.12281

31. Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2010;104(4):481–496. doi:10.1016/j.rmed.2009.11.015

32. Liu YT, Li MT, Fang Q, Tian Z, Guo XX, Zhu WL et al. Right-heart function related to the results of acute pulmonary vasodilator testing in patients with pulmonary arterial hypertension caused by connective tissue disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(3):274–279. doi:10.1016/j.echo.2011.11.007

Информация об авторах

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6954-7096, e-mail: ns.goncharova@gmail.com;

Лапшин Кирилл Борисович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7337-0972, e-mail: lapshinkb@gmail.com;

Матакаева Жанета Альбековна — заведующая отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0007-7398-2948, e-mail: matakaeva_zha@almazovcentre.ru;

Андреева Елизавета Михайловна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6081-1559, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом «Некоронарогенные заболевания сердца», директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

Author information

Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6954-7096, e-mail: ns.goncharova@gmail.com;

Kirill B. Lapshin, MD, Head, Intensive Care Unit Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7337-0972, e-mail: lapshinkb@gmail.com;

Zhaneta A. Matakaeva, MD, Head, Intensive Care Unit Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0007-7398-2948, e-mail: matakaeva_zha@almazovcentre.ru;

Elizaveta M. Andreeva, MD, Assistant Researcher, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6081-1559, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, Associate Professor, Head, Heart and Vessels Institute, Head, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.