

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРФУЗИИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА МЕТОДОМ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Молокова Е.Р., Симакова М.А., Моисеева О.М., Рыжкова Д.В.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.  
г. Санкт-Петербург, Россия.

**Цель исследования.** Оценка кровотока и метаболизма миокарда правого желудочка при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) с помощью ПЭТ/КТ сердца и изучение связи полученных показателей с другими функциональными и гемодинамическими параметрами, традиционно используемыми при обследовании больных с данной патологией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 25 пациентов с установленным диагнозом ХТЭЛГ, прошедшие обследование согласно стандартному диагностическому протоколу. Пациентам выполнены ПЭТ/КТ-исследования сердца с двумя радиофармпрепаратами (РФП): с [18F]-ФДГ для изучения метаболизма миокарда желудочков и с [13N]-NH<sub>3</sub> для оценки перфузии сердца. Контрольная группа представлена 23 пациентами без легочной гипертензии, которым ранее была выполнена процедура ПЭТ по поводу ишемической болезни сердца. Для каждого радиофармпрепарата были получены полуколичественные показатели накопления (SUV) и отношения уровней захвата РФП в правом и левом желудочках (SUV ПЖ/SUV ЛЖ).

**Результаты.** Уровень накопления [18F]-ФДГ в миокарде правого желудочка при ХТЭЛГ был значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). В группе ХТЭЛГ у пациентов с низким сердечным индексом (СИ) выявлены более высокие показатели аккумуляции [18F]-ФДГ в миокарде правого желудочка относительно левого ( $p = 0,008$ ) и высокая аккумуляция [13N]-NH<sub>3</sub> в паренхиме легких ( $p = 0,024$ ) по сравнению с больными с СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup>. Получена статистически значимая корреляция уровней накопления [18F]-ФДГ в сердце с основными эхокардиографическими, гемодинамическими, лабораторными и клиническими параметрами. Также была обнаружена значимая корреляция показателей накопления [13N]-NH<sub>3</sub> с данными эхокардиографии и катетеризации правых камер сердца.

**Обсуждение.** Полученные результаты подтверждают гиперметаболизм глюкозы в кардиомиоцитах правого желудочка вследствие усиления процесса анаэробного гликолиза при развитии легочной гипертензии. Продемонстрирована достоверная связь показателей накопления [18F]-ФДГ и [13N]-NH<sub>3</sub> в сердце с результатами других методов обследования, используемыми для определения степени тяжести заболевания и оценки прогноза при ХТЭЛГ.

**Заключение.** ПЭТ/КТ следует рассматривать как эффективную неинвазивную методику, которая может быть использована для оценки перфузии и метаболизма миокарда правого желудочка как диагностических маркеров степени тяжести ХТЭЛГ.

**Ключевые слова:** позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ/КТ с [18F]-фтордезоксиглюкозой ([18F]-ФДГ), ПЭТ/КТ с [13N]-NH<sub>3</sub>, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), метаболизм правого желудочка, перфузия правого желудочка.

Контактный автор: Молокова Е.Р. E-mail: [molokova\\_er@almazovcentre.ru](mailto:molokova_er@almazovcentre.ru)

*Для цитирования:* Молокова Е.Р., Симакова М.А., Моисеева О.М., Рыжкова Д.В. Исследование перфузии и метаболизма правого желудочка методом позитронной эмиссионной томографии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. REJR 2022; 12(2):74-84. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-74-84.

Статья получена: 18.03.22

Статья принята: 17.05.22

EVALUATION OF RIGHT VENTRICULAR PERFUSION AND METABOLISM IN CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION BY POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

Molokova E.R., Simakova M.A., Moiseeva O.M., Ryzhkova D.V.

Almazov National Medical Research Centre. St. Petersburg, Russia.

**Purpose.** Assessment of blood flow and metabolism in the right ventricular myocardium in CTEPH by cardiac PET/CT and study of the correlation between PET parameters and other functional and hemodynamic data, which obtained with traditionally used techniques in patients with this pathology.

**Materials and methods.** 25 patients with proven CTEPH were included in the study; all patients underwent examinations according to a standard diagnostic protocol. As a part of scientific project, they underwent cardiac PET/CT studies with two radiopharmaceuticals: with [18F]-FDG to study the metabolism of the ventricular myocardium and with [13N]-NH<sub>3</sub> to assess cardiac perfusion. The control group was presented by 23 patients with coronary artery disease without pulmonary hypertension, who had previously undergone PET for the underlying disease. Semi-quantitative accumulation indices (SUVs) and their ratio in the right and left ventricles (SUV RV/SUV LV) were obtained for each radioligand.

**Results.** The level of [18F]-FDG accumulation in the right ventricular myocardium in CTEPH was significantly higher than in the control group ( $p < 0,001$ ). In the CTEPH group, patients with low cardiac index (CI) had higher rates of [18F]-FDG uptake in the right ventricle relative to the left ( $p = 0,008$ ) and higher accumulation of [13N]-NH<sub>3</sub> in the lung parenchyma ( $p = 0,024$ ) compared to patients with  $CI > 2$  L/min/m<sup>2</sup>. There was a statistically significant correlation between the levels of [18F]-FDG accumulation in the heart and main echocardiographic, hemodynamic, laboratory and clinical parameters. A significant correlation was also found between the rates of [13N]-NH<sub>3</sub> accumulation and instrumental data (ECHO, RHC).

**Discussion.** The results confirm the glucose hypermetabolism in the right ventricular cardiomyocytes due to increase of anaerobic glycolysis during the development of pulmonary hypertension. This study demonstrated a reliable correlation between the uptake levels of [18F]-FDG and [13N]-NH<sub>3</sub> in the heart and the results of other examinations, used to determine the severity of the disease and prognosis in CTEPH.

**Conclusion.** PET/CT should be considered as an effective noninvasive diagnostic modality that can be used in the assessment of right ventricular myocardium blood flow and metabolism as diagnostic indicators of disease severity in CTEPH.

Keywords: positron emission tomography (PET), 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT ([18F]-FDG PET/CT), [13N]-NH<sub>3</sub> PET/CT, chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), right ventricular metabolism, right ventricular perfusion.

Corresponding author: Molokova E.R., e-mail: molokova\_er@almazovcentre.ru

For citation: Molokova E.R., Simakova M.A., Moiseeva O.M., Ryzhkova D.V. Evaluation of right ventricular perfusion and metabolism in chronic thromboembolic pulmonary hypertension by positron emission tomography. REJR 2022; 12(2):74-84. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-74-84.

Received: 18.03.22

Accepted: 17.05.22

**Х**роническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) развивается вследствие неполной реканализации тромботического поражения легочной артерии и формирования артериопатии исходно интактных сосудов малого круга кровообращения [1]. По мере прогрессирования заболевания

происходит повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в системе легочной артерии, что приводит к возрастанию постнагрузки на правый желудочек, а с течением времени и его дисфункции [2, 3].

Правожелудочковая недостаточность является ведущей причиной смерти больных с легочной гипертензией (ЛГ), в связи с чем,

в ведении данных пациентов особенно важны ранняя диагностика, точная оценка тяжести состояния и стратификация риска неблагоприятного исхода для выбора оптимальной лечебной стратегии [1, 4]. При ХТЭЛГ у больных низкого функционального класса внедрение в клиническую практику неинвазивных диагностических методов, позволяющих достоверно определить функциональный статус правого желудочка, представляется крайне актуальным и перспективным, так как предоставляет ценную информацию кардиохирургам перед хирургическим лечением данного заболевания.

Как и при других формах ЛГ, морфологические и функциональные изменения в правом желудочке при ХТЭЛГ включают в себя гипертрофию миокарда, повышение систолического давления, снижение коронарной перфузии, развитие диастолической дисфункции и прогрессирование дилатации правого желудочка с исходом в декомпенсацию и сердечную недостаточность [5, 6]. Эти нарушения могут сопровождаться сменой путей метаболизма в кардиомиоцитах правого желудочка с энергетически выгодного окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз [7, 8, 9], что возможно определить с помощью метода молекулярной визуализации – позитронной эмиссионной томографии с [18F]-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с [18F]-ФДГ). Метаболические нарушения в правом желудочке взаимосвязаны с его функциональными изменениями при прогрессировании ЛГ и, соответственно, могут достоверно отражать состояние миокарда и тяжесть заболевания.

За последнее десятилетие в иностранной литературе появились публикации, в которых представлены результаты исследования метаболических изменений в сердце и легких при легочной гипертензии с помощью позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с [18F]-ФДГ (ПЭТ/КТ с [18F]-ФДГ). Полученные данные демонстрируют повышенный захват [18F]-ФДГ в миокарде правого желудочка и прямую связь между уровнем накопления [18F]-ФДГ и тяжестью заболевания [10, 11]. Однако большая часть опубликованных исследований имеет ряд существенных ограничений, в связи с чем, необходимы дальнейшее изучение возможностей метода ПЭТ и разработка показателей накопления разных радиофармацевтических препаратов (РФП) в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров ХТЭЛГ. Кроме того, крайне перспективным направлением является одновременное исследование мета-

болических и перфузионных изменений в правом желудочке в динамике с помощью ПЭТ/КТ [12], что позволит объективизировать их обратимость после различных вариантов лечения.

#### **Цель исследования.**

Оценка кровотока и метаболизма миокарда правого желудочка при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) с помощью ПЭТ/КТ сердца и изучение связи полученных показателей с другими функциональными и гемодинамическими параметрами, традиционно используемыми при обследовании больных с данной патологией.

#### **Материалы и методы.**

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В него было включено 25 пациентов (15 мужчин и 10 женщин, средний возраст  $53,5 \pm 13,7$  лет) с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ в период с февраля 2020 года по октябрь 2021 года. В рамках стандартного диагностического протокола проведены трансторакальная эхокардиография, комплексная оценка функции дыхания, тест с 6-минутной ходьбой, лабораторные исследования, в том числе, определение уровня мозгового натрийуретического пропептида, МСКТ-ангиография и катетеризация правых камер сердца (КПКС). Большая часть больных на момент поступления имела III функциональный класс (ФК) легочной гипертензии по классификации ВОЗ (15 человек), два пациента с I ФК, семь пациентов с II ФК и один с IV ФК. Одному пациенту не была выполнена процедура катетеризации правых камер сердца в связи с возникшими противопоказаниями.

Для исключения сопутствующей ишемической болезни сердца всем больным с ХТЭЛГ выполнялась коронарография, данных в пользу стенозирующего поражения коронарных артерий не было получено. Процедура ПЭТ/КТ с двумя РФП с целью оценки метаболизма и перфузии сердца выполнялась до хирургического лечения и до назначения ЛАГ-специфических препаратов. Все включенные пациенты подписали информированные добровольные согласия, включающие информацию о проведении процедуры ПЭТ/КТ в рамках обследования.

Всем пациентам выполнялась процедура ПЭТ/КТ с двумя РФП: с [18F]-ФДГ с целью изучения метаболизма миокарда желудочков и прилежащей легочной паренхимы; с [13N]-NH<sub>3</sub> для оценки перфузии сердца и легочного кровотока. Исследования выпол-

нялись в разные дни на совмещенном ПЭТ/КТ томографе «Discovery 710» (GE). Процедура ПЭТ/КТ с [18F]-ФДГ проводилась на фоне эугликемического-гиперинсулинемического клемпа [13] с целью подавления окисления жирных кислот в кардиомиоцитах и увеличения физиологического захвата [18F]-ФДГ. Вводимая активность РФП составила от 185 до 555 МБк. Через 40 минут после введения РФП выполнялось сканирование пациента в положении лежа на спине, область исследования включала в себя сердце и прилежащую паренхиму легких. Второе исследование – ПЭТ/КТ с [13N]-NH<sub>3</sub> – выполнялось в покое по стандартному протоколу исследования перфузии после введения 5 МБк/кг РФП, область исследования также включала сердце и прилежащую легочную паренхиму.

дартизированного захвата РФП в паренхиме легких. Пример выделения областей интереса на аксиальных ПЭТ/КТ томограммах представлен на рисунке 1.

Показатель SUV был нормализован на массу тела без учета жировой ткани – SUV/bm max (г/мл). Полученные количественные значения SUVmax и SUVav для обоих РФП были представлены в виде: SUV ПЖ – накопление РФП в стенке правого желудочка, SUV ЛЖ – накопление РФП в стенках левого желудочка, SUV ЛЖ (бок. ст.) – уровень захвата РФП в боковой стенке левого желудочка, SUV легкие – накопление РФП в легочной паренхиме в зоне исследования. Далее высчитывался относительный показатель углеводного обмена в миокарде SUV ПЖ/SUV ЛЖ; аналогично определялся относительный показатель накопления [13N]-NH<sub>3</sub>

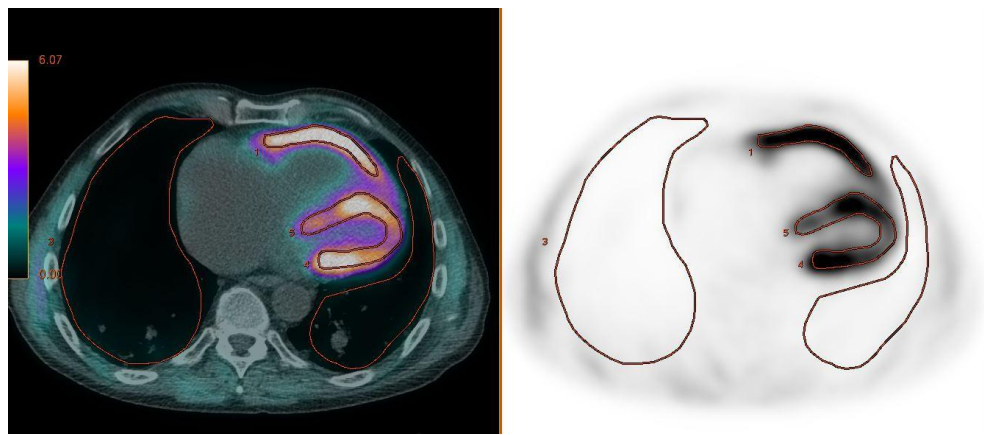


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. ПЭТ/КТ с [18F]-ФДГ.**

Методика выделения зон интереса на ПЭТ/КТ и ПЭТ- изображениях (срезы в аксиальной плоскости) в миокарде правого и левого желудочков и в легочной паренхиме у пациента с ХТЭЛГ.

**Fig. 1. [18F]-FDG PET/CT.**

Method of regions of interest (ROIs) delineation on axial PET/CT fusion images and PET images in the myocardium of the right and left ventricles and in the lung parenchyma in a patient with CTEPH.

Далее проводился анализ полученных изображений ПЭТ/КТ с [18F]-ФДГ и [13N]-NH<sub>3</sub> с использованием специального программного обеспечения рабочей станции AW (GE). В каждой серии ПЭТ-изображений на срезах в аксиальной плоскости вручную были выделены области интереса с последующим определением количественных показателей стандартизированного захвата РФП, максимального (SUVmax) и среднего (SUVav): в стенке правого желудочка и в стенках левого желудочка или только в боковой стенке левого желудочка. Также был выполнен подсчет среднего и максимального показателя стан-

в миокарде желудочков. Чем больше значение данного отношения SUV ПЖ/SUV ЛЖ, тем выше уровень накопления соответствующего РФП в миокарде правого желудочка.

Для анализа метаболических изменений в правом желудочке в качестве контрольной группы была набрана ретроспективная выборка пациентов (n=23; 20 мужчин, 3 женщины, средний возраст 61,4±10,4 лет), ранее обследованных в отделении изотопной диагностики и ПЭТ по поводу ишемической болезни сердца, не осложненной легочной гипертензией. Анализ архивных изображений и подсчет полуколичественных

показателей SUV был выполнен по аналогии с исследуемой группой ХТЭЛГ.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с использованием профессионального программного обеспечения IBM SPSS Statistics 28.0. Определение типа распределения количественных параметров производилось по критерию Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ выделенных групп пациентов по количественным параметрам выполнялся с использованием t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерия Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Корреляционный анализ был выполнен с использованием коэффициента Спирмена (без поправки на множественные сравнения ввиду малого объема выборки). Значения  $p < 0,05$  были приняты статистически значимыми.

группе контроля и у пациентов с ХТЭЛГ была выявлена статистически значимая разница по всем относительным показателям углеводного метаболизма SUV ПЖ/SUV ЛЖ,  $p < 0,001$ . В контрольной группе значения аккумуляции [18F]-ФДГ в миокарде желудочков были статистически ниже, чем при легочной гипертензии: SUVmax ПЖ/SUVmax ЛЖ = 0,25 (0,18-0,32), SUVmax ПЖ/SUVmax ЛЖ (бок.ст.) = 0,25 (0,18-0,34), SUVav ПЖ/SUVav ЛЖ = 0,37 (0,25-0,41), SUVav ПЖ/SUVav ЛЖ (бок.ст.) = 0,34 (0,23-0,41).

Далее вся выборка пациентов с ХТЭЛГ была разделена на две группы в зависимости от значения сердечного индекса (СИ), измеренного при КПКС: СИ < 2 л/мин/м<sup>2</sup> и СИ > 2 л/мин/м<sup>2</sup>. Проводилось сравнение данных групп по уровню накопления РФП в правом желудочке, в результате чего была выявлена статистически значимая разница по всем

**Таблица №1. Показатели накопления [18F]-ФДГ и [13N]-NH3 у пациентов с ХТЭЛГ.**

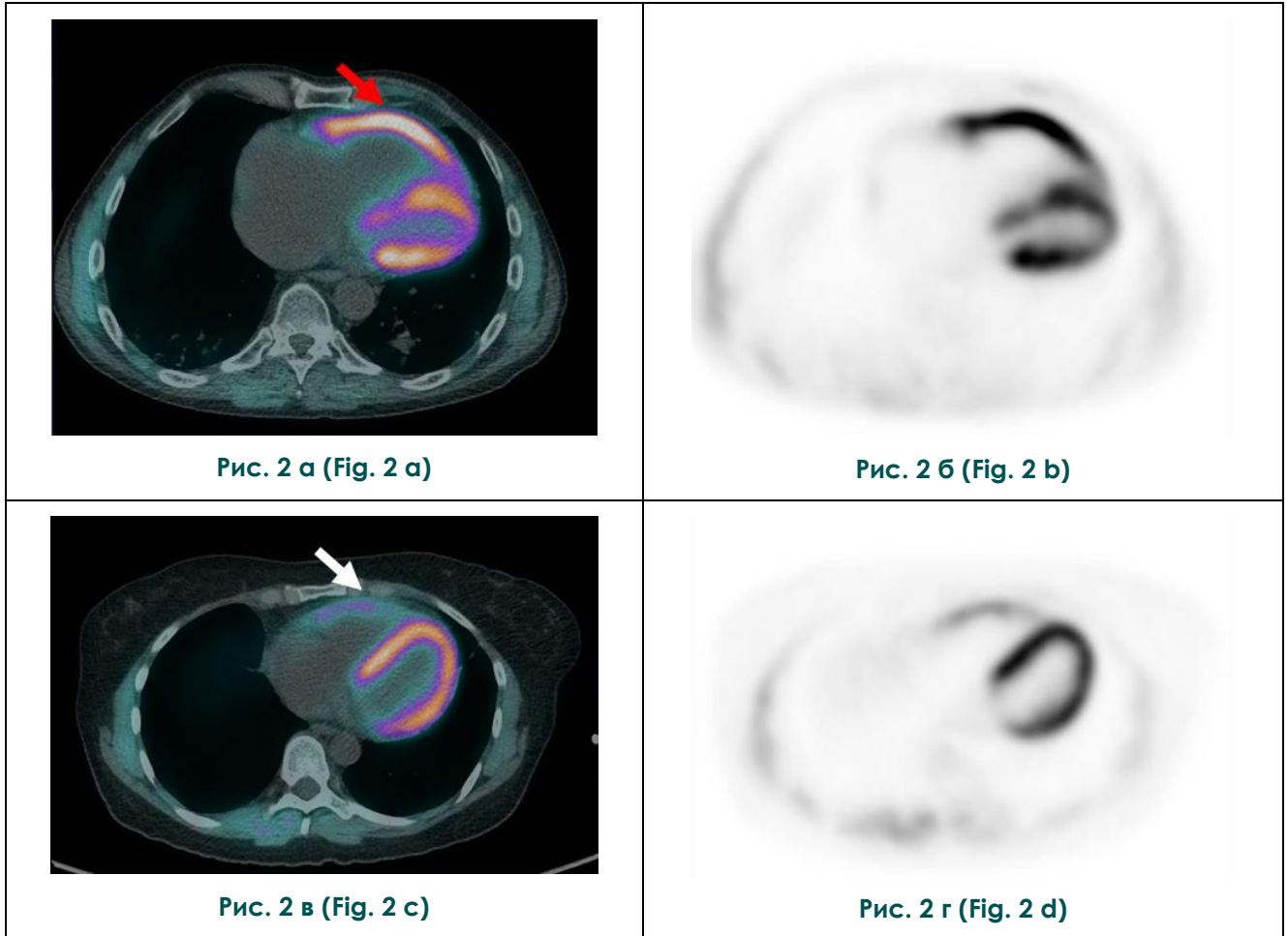
Параметр	Значение
<b>ПЭТ/КТ с [18F]-ФДГ:</b>	n=25
SUVmax ПЖ, г/мл	4,93±2,79
SUVav ПЖ, г/мл (Q25-Q75)	2,48 (1,77-3,67)
SUVmax ПЖ/SUVmax ЛЖ	0,64±0,24
SUVmax ПЖ/SUVmax ЛЖ (бок. ст.)	0,67±0,24
SUVav ПЖ/SUVav ЛЖ	0,67±0,22
SUVav ПЖ/SUVav ЛЖ (бок. ст.)	0,67±0,23
SUVmax легкие (Q25-Q75)	0,68 (0,53-0,87)
SUVav легкие	0,20±0,06
<b>ПЭТ/КТ с [13N]-NH3:</b>	n=24
SUVmax ПЖ/SUVmax ЛЖ	0,67±0,14
SUVmax ПЖ/SUVmax ЛЖ (бок. ст.)	0,76±0,17
SUVav ПЖ/SUVav ЛЖ	0,74±0,16
SUVav ПЖ/SUVav ЛЖ (бок. ст.)	0,80±0,19
SUVmax легкие	1,73±0,74
SUVav легкие	0,67±0,30

**Результаты.**

По результатам выполнения процедуры ПЭТ/КТ были получены следующие количественные показатели накопления РФП [18F]-ФДГ и [13N]-NH3 в миокарде обоих желудочков и легочной паренхиме (см. табл. №1). Одному пациенту не было выполнено исследование ПЭТ с [13N]-NH3 по причине неблагоприятной эпидемиологической обстановки.

При сравнении уровней накопления [18F]-ФДГ в миокарде правого желудочка в

относительным показателям углеводного метаболизма в миокарде: SUVmaxПЖ/SUVmaxЛЖ,  $p=0,010$ ; SUVmaxПЖ/SUVmaxЛЖ (бок.ст.),  $p=0,008$ ; SUVavПЖ/SUVavЛЖ,  $p=0,012$ ; SUVavПЖ/SUVavЛЖ (бок.ст.),  $p=0,015$ . У пациентов со сниженным сердечным индексом отношение уровня захвата [18F]-ФДГ в правом желудочке к захвату в левом желудочке было выше, чем при СИ > 2 л/мин/м<sup>2</sup>. Также между двумя группами была выявлена статистически значимая разница по накоп-



**Рис. 2. ПЭТ/КТ с [18F]-ФДГ.**

а, б – Результаты исследования ПЭТ/КТ с [18F]-ФДГ: срезы в аксиальной плоскости совмещенного ПЭТ/КТ-изображения (а) и ПЭТ-изображения (б); SUV ПЖ/SUV ЛЖ = 1,17, выделение областей интереса выполнялось вручную. Пациент, 55 лет, диагноз ХТЭЛГ, СИ < 2 л/мин/м<sup>2</sup>.

в, г – Результаты исследования ПЭТ/КТ с [18F]-ФДГ: срезы в аксиальной плоскости совмещенного ПЭТ/КТ-изображения (в) и ПЭТ-изображения (г); SUV ПЖ/SUV ЛЖ = 0,45, выделение областей интереса выполнялось вручную. Определяется повышенное накопление РФП в миокарде правого желудочка у пациента с СИ < 2 л/мин/м<sup>2</sup> (красная стрелка) по сравнению с пациентом с сохранным сердечным индексом (белая стрелка). Пациентка, 45 лет, диагноз ХТЭЛГ, СИ > 2 л/мин/м<sup>2</sup>.

**Fig. 2. PET/CT with [18F]-FDG**

а, б – PET/CT with [18F]-FDG results: axial slices of PET/CT fusion image (а) and PET image (б); SUV RV/SUV LV = 1,17, delineation of ROI was performed manually. Patient L., 55 y.o., diagnosis of STEPH, CI < 2 L/min/m<sup>2</sup>.

с, д – PET/CT with [18F]-FDG results: axial slices of PET/CT fusion image (с) and PET image (д); SUV RV/SUV LV = 0,45, delineation of ROI was performed manually. There is an increased accumulation of radioligand in the right ventricular myocardium of the patient with CI < 2 L/min/m<sup>2</sup> (red arrow) compared to a patient with a preserved cardiac index (white arrow). Patient S., 45 y.o., diagnosis of STEPH, CI > 2 L/min/m<sup>2</sup>.

лению  $[^{18}\text{F}]$ -ФДГ в легочной паренхиме ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $p=0,047$ ) и по среднему показателю накопления  $[^{13}\text{N}]$ -NH<sub>3</sub> в паренхиме легких ( $\text{SUV}_{\text{av}}$ ,  $p=0,024$ ).

На рисунке 2 представлены примеры результатов ПЭТ/КТ-исследования с  $[^{18}\text{F}]$ -ФДГ двух пациентов с  $\text{СИ} < 2 \text{ л/мин/м}^2$  и  $\text{СИ} > 2 \text{ л/мин/м}^2$ . Визуально определяется повышенное накопление РФП в миокарде правого желудочка у пациента со сниженным СИ (2 а и 2 б) по сравнению с пациентом с  $\text{СИ} > 2 \text{ л/мин/м}^2$  (2 в и 2 г).

Установлена статистически значимая корреляция между показателями накопления обоих РФП и основными клиническими, лабораторными и инструментальными показателями оценки тяжести состояния пациентов с ХТЭЛГ. Выявлена обратная корреляция между показателями накопления  $[^{18}\text{F}]$ -ФДГ  $\text{SUV ПЖ/SUV ЛЖ}$  и функции правого желудочка  $\text{TAPSE}$  и  $\text{TAVS}$  ( $R=-0,494$ ,  $p=0,012$  и  $R=-0,502$ ,  $p=0,011$  соответственно). Определена положительная корреляция между показателями углеводного метаболизма и ремоделирования правого желудочка (табл. №2).

При исследовании корреляции между уровнем накопления  $[^{18}\text{F}]$ -ФДГ в миокарде обоих желудочков и параметрами КПКС была выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь между  $\text{SUV ПЖ/SUV ЛЖ}$  и показателями давления в системе малого круга кровообращения. Была также установлена отрицательная корреляционная связь показателей ПЭТ с сердечным индексом и  $\text{SvO}_2$ .

Кроме того, была выявлена статистически значимая прямая связь относительных показателей  $\text{SUV ПЖ/SUV ЛЖ}$  с уровнем  $\text{NT-proBNP}$  ( $R = 0,584$ ;  $p = 0,003$ ) и обратная связь с пройденной пациентом дистанцией по данным ТШХ ( $R = -0,464$ ;  $p = 0,020$ ).

При изучении корреляции между показателями накопления  $[^{13}\text{N}]$ -NH<sub>3</sub> и параметрами других инструментальных методов обследования так же были обнаружены статистически значимые связи. Выявлена обратная корреляция между относительным показателем  $\text{SUV ПЖ/SUV ЛЖ}$  и размерами левого предсердия ( $R = -0,420$ ;  $p = 0,041$ ), КДР ЛЖ ( $R = -0,628$ ;  $p = 0,040$ ), ИММЛЖ ( $R = -0,422$ ;  $p = 0,040$ ), УО ЛЖ ( $R = -0,551$ ;  $p = 0,005$ ) и прямая связь с РСДЛА ( $R = 0,441$ ;  $p = 0,031$ ). Обнаружена статистически значимая корреляция между накоплением  $[^{13}\text{N}]$ -NH<sub>3</sub> в легких и индексом объема левого предсердия ( $R = -0,453$ ;  $p = 0,026$ ).

Относительный показатель максимального накопления  $[^{13}\text{N}]$ -NH<sub>3</sub> в миокарде желудочков коррелировал с ДЛАСист. ( $R = 0,426$ ;  $p = 0,043$ ), срДЛА ( $R = 0,420$ ;  $p =$

$0,046$ ), ЛСС ( $R = 0,440$ ;  $p = 0,035$ ) и  $\text{SvO}_2$  ( $R = -0,425$ ;  $p = 0,048$ ). Обратная корреляция определена для  $\text{SUV}_{\text{av}} \text{ПЖ/SUV}_{\text{av}} \text{ЛЖ}$  и значения сердечного выброса по данным КПКС ( $R = -0,441$ ;  $p = 0,035$ ). Накопление  $[^{13}\text{N}]$ -NH<sub>3</sub> в легочной паренхиме имело среднюю по силе прямую связь с ДЛАСист. ( $R = 0,502$ ;  $p = 0,015$ ) и ЦВД ( $R = 0,537$ ;  $p = 0,008$ ). Корреляция между накоплением  $[^{13}\text{N}]$ -NH<sub>3</sub> и клиническими или лабораторными данными (дистанция ТШХ,  $\text{NT-proBNP}$ ) не была обнаружена по результатам статистического анализа.

#### Обсуждение.

Полученные результаты демонстрируют достоверную связь показателей накопления  $[^{18}\text{F}]$ -ФДГ и  $[^{13}\text{N}]$ -NH<sub>3</sub> в миокарде правого желудочка с результатами других инструментальных методов обследования (ЭхоКГ, КПКС) и некоторыми клиническими параметрами у пациентов с ХТЭЛГ.

В первую очередь, была доказана статистически значимая разница по уровню захвата  $[^{18}\text{F}]$ -ФДГ в миокарде правого желудочка при наличии легочной гипертензии и без нее. Данные результаты подтверждают гиперметаболизм глюкозы в кардиомиоцитах правого желудочка вследствие усиления процессов анаэробного гликолиза при развитии легочной гипертензии [8].

Корреляция относительного захвата  $[^{18}\text{F}]$ -ФДГ в миокарде со структурными характеристиками правого желудочка и показателями РСДЛА,  $\text{TAPSE}$  и  $\text{TAVS}$  по данным ЭхоКГ подтверждает связь метаболических нарушений в миокарде правого желудочка с его структурно-функциональными изменениями при прогрессировании легочной гипертензии, что согласуется с результатами немногочисленных по данной тематике зарубежных исследований *Oguz et al.*, *Sakao et al.* и *Tatebe et.al.* [5, 14, 15]. Следовательно, неинвазивное определение характера метаболических изменений в миокарде правого желудочка с помощью ПЭТ/КТ с  $[^{18}\text{F}]$ -ФДГ позволяет судить о тяжести метаболических нарушений, что может быть в перспективе использовано для определения тактики лечения. Обратная связь между повышенным захватом глюкозы в миокарде правого желудочка и ухудшающимися функциональными характеристиками левого желудочка, такими как конечно-диастолический размер и ударный объем, демонстрирует влияние функциональных изменений в правом желудочке на левые камеры сердца при ХТЭЛГ, вследствие перегрузки объемом ПЖ и сдавления левых камер, а также формирования синдрома малого выброса.

**Таблица №2. Корреляция между относительным накоплением [18F]-ФДГ в миокарде желудочков и инструментальными параметрами (ЭхоКГ, КПКС).**

Параметры	SUV <sub>max</sub> ПЖ/ЛЖ		SUV <sub>max</sub> ПЖ/ЛЖ (бок. ст.)		SUV <sub>av</sub> ПЖ/ЛЖ		SUV <sub>av</sub> ПЖ/ЛЖ (бок. ст.)	
	R	P	R	p	R	p	R	p
КДР ЛЖ, мм	-0,579	0,002	-0,532	0,006	-0,458	0,021	-0,453	0,023
УО ЛЖ, мл	-0,432	0,031	-0,440	0,028	-0,352	0,084	-0,367	0,071
ПЖ пар, мм	0,410	0,042	0,430	0,032	0,432	0,031	0,412	0,041
ПЖ баз, мм	0,524	0,007	0,525	0,007	0,581	0,002	0,555	0,004
ТАPSE, мм	-0,494	0,012	-0,454	0,023	-0,407	0,044	-0,402	0,047
ТАVVS, м/с	-0,459	0,021	-0,497	0,011	-0,502	0,011	-0,482	0,015
РСДЛА, мм рт. ст.	0,535	0,006	0,507	0,010	0,489	0,013	0,446	0,025
ДЛА <sub>сис</sub> т., мм рт. ст.	0,614	0,001	0,610	0,002	0,613	0,001	0,603	0,002
срДЛА, мм рт. ст.	0,587	0,003	0,601	0,002	0,632	<0,001	0,607	0,002
ДЛА <sub>диаст</sub> т., мм рт. ст.	0,413	0,045	0,446	0,029	0,499	0,013	0,477	0,018
ЦВД, мм рт. ст.	0,338	0,106	0,387	0,062	0,444	0,030	0,417	0,043
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	-0,467	0,021	-0,462	0,023	-0,428	0,037	-0,427	0,038
ЛСС, дин*с*см <sup>-5</sup>	0,734	<0,001	0,709	<0,001	0,717	<0,001	0,693	<0,001
SvO <sub>2</sub> , %	-0,562	0,005	-0,547	0,007	-0,563	0,005	-0,573	0,004

Список сокращений: ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ЛА – легочная артерия, ЛЖ – левый желудочек, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ПЖ – правый желудочек, ПЖ баз – размер ПЖ в четырехкамерной апикальной позиции, ПЖ пар – размер ПЖ в парастернальной позиции, ПП – правое предсердие, РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии, СИ – сердечный индекс, срДЛА – среднее давление в легочной артерии, ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ЦВД – центральное венозное давление, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид, SvO<sub>2</sub> – сатурация кислорода в смешанной венозной крови.

Статистически значимая корреляция всех относительных показателей углеводного метаболизма миокарда правого желудочка с параметрами КПКС подтверждает связь молекулярных изменений в кардиомиоцитах с гемодинамическими и функциональными нарушениями, которые являются значимыми в оценке тяжести заболевания и стратификации риска. В настоящее время считается, что наибольшей прогностической значимостью обладает сердечный индекс: чем ниже СИ, тем выше тяжесть заболевания и риск неблагоприятного исхода [16]. Однако этот показатель может быть получен только путем катетеризации правых камер сердца, поэтому поиск прогностически значимого показателя, полученного с помощью неинвазивной технологии, весьма актуален. При сравнении групп пациентов с СИ < 2 л/мин/м<sup>2</sup> и СИ > 2 л/мин/м<sup>2</sup> была выявлена статистически значимая разница по значению относительного накопления [18F]-ФДГ в миокарде желудочков (SUV ПЖ/SUV ЛЖ) – чем ниже значения СИ, тем выше аккумуляция [18F]-ФДГ в миокарде правого желудочка. Таким образом, полученные нами результаты подтверждают, что ПЭТ с [18F]-ФДГ является потенциально значимой неинвазивной методикой в оценке прогноза при ХТЭЛГ, который может быть определен количественно с

помощью относительного показателя SUV ПЖ/SUV ЛЖ.

Важно отметить корреляцию между относительными показателями SUV ПЖ/SUV ЛЖ и пройденной пациентом дистанцией при ТШХ и NT-proBNP. Данные параметры входят в клиническую оценку тяжести состояния ХТЭЛГ и стратификации риска наступления смерти, что подчеркивает значимость ПЭТ с [18F]-ФДГ в определении индивидуального прогноза [17].

В настоящее время опубликованы единичные работы, посвященные исследованию перфузии миокарда правого желудочка при ХТЭЛГ [12]. В данном исследовании нами были предложены показатели накопления [13N]-NH<sub>3</sub> в миокарде желудочков и их отношение SUV ПЖ/SUV ЛЖ. Была выявлена корреляция между относительными значениями SUV ПЖ/SUV ЛЖ и определенными эхокардиографическими и гемодинамическими параметрами по аналогии с аккумуляцией [18F]-ФДГ. Полученная средняя по силе прямая связь может быть объяснена компенсаторным и адаптивным усилением перфузии миокарда правого желудочка при развитии его гипертрофии вследствие повышения постнагрузки. Так в работе Ohira et al. было продемонстрировано, что захват [18F]-ФДГ в правом желудочке относительно



левого аналогичен относительному накоплению маркера перфузии в сердце при легкой и средней степени тяжести ЛГ [18].

Также в нашем исследовании впервые была показана статистически значимая связь между уровнем накопления  $[^{13}\text{N}]\text{-NH}_3$  в легочной паренхиме и размерами левого предсердия, ДЛА сист. и ЦВД при ХТЭЛГ. Более того, при сравнении групп с СИ < 2 л/мин/м<sup>2</sup> и СИ > 2 л/мин/м<sup>2</sup> была выявлена значимая разница по уровню захвата  $[^{13}\text{N}]\text{-NH}_3$  в легочной паренхиме: у пациентов с низким сердечным индексом выявлено повышенное накопление РФП. Полученные данные могут быть объяснены повышением накопления РФП в легких как в результате длительных застойных изменений при прогрессировании легочной гипертензии и снижении сердечного индекса, так и вследствие значительного усиления коллатерального кровообращения через бронхиальные артерии [19].

В завершении, необходимо отметить, что на сегодняшний день остается крайне актуальной проблема своевременной оценки тяжести состояния пациентов с ЛГ и точного определения индивидуального прогноза с выбором наиболее оптимальной лечебной стратегии, в том числе, с использованием гибридных подходов поэтапного хирургического лечения в сочетании с медикаментозной терапией. В связи с этим, крайне перспективной представляется оценка потенциаль-

ной обратимости дисфункции ПЖ с восстановлением физиологического метаболизма миокарда.

В настоящее время ХТЭЛГ является потенциально излечимой формой ЛГ, благодаря достигнутым успехам в развитии соответствующих хирургических и терапевтических методик [20, 21]. С этой точки зрения ПЭТ является перспективным методом, который позволит не только достоверно определять перфузию, метаболизм миокарда правого желудочка и тяжесть заболевания, но и предоставит возможность неинвазивно оценить риск наступления неблагоприятного исхода, что необходимо для правильного выбора индивидуальной лечебной стратегии у пациентов с ХТЭЛГ.

#### **Заключение.**

ПЭТ/КТ следует рассматривать как эффективную неинвазивную методику, которая может быть использована для оценки перфузии и метаболизма миокарда правого желудочка как диагностических маркеров степени тяжести ХТЭЛГ.

#### **Источник финансирования и конфликт интересов.**

При поддержке: Государственное задание 2021-2023 г. № 121031100305-9.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### **Список литературы:**

1. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(12): 1605-13. DOI: 10.1164/rccm.201011-1854CI
2. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2013; 41(1): 224-32. DOI: 10.1183/09031936.00047712
3. Matthews DT, Hemnes AR. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2016; 6(2): 145-54. DOI: 10.1086/686011
4. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(5): 73-84. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0073
5. Oguz M, Kirak T, Sunbul M, Dede F, Yıldızeli B, Mutlu B. Diagnostic modality for evaluation of right ventricle in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Int J Cardiovasc Acad.* 2019; 5: 152-158. DOI: 10.4103/IJCA.IJCA\_35\_19
6. van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, Voelkel NF. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(3): 259-71. DOI: 10.1007/s10741-016-9526-y
7. Ahmadi A, Ohira H, Mielniczuk LM. FDG PET imaging for identifying pulmonary hypertension and right heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2015; 17(1): 555. DOI: 10.1007/s11886-014-0555-7.
8. Koop AC, Bossers GPL, Ploegstra MJ, Hagdorn QAJ, Berger RMF, Silljé HHW, et al. Metabolic Remodeling in the Pressure-Loaded Right Ventricle: Shifts in Glucose and Fatty Acid Metabolism-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(21): e012086. DOI:10.1161/JAHA.119.012086
9. Piao L, Fang YH, Cadete VJ, Wietholt C, Urboniene D, Toth PT, et al. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med (Berl).* 2010; 88(1): 47-60. DOI: 10.1007/s00109-009-0524-6
10. Frille A, Steinhoff KG, Hesse S, Grachtrup S, Wald A, Wirtz H, et al. Thoracic  $[^{18}\text{F}]\text{fluorodeoxyglucose}$  uptake measured by positron emission tomography/computed tomography in pulmonary hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(25): e3976. DOI: 10.1097/MD.0000000000003976
11. Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, et al. Increased  $[^{18}\text{F}]\text{fluorodeoxyglucose}$  accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(11): 1849-55. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.065

12. Ahmadi A, Thornhill RE, Pena E, Renaud JM, Promislow S, Chandy G, et al. Effects of Riociguat on Right Ventricular Remodelling in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients: A Prospective Study. *Can J Cardiol.* 2018; 34(9): 1137-1144. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.06.007

13. Рьжкова Д.В. Позитронная эмиссионная томография в комплексной диагностике ишемической болезни сердца. Докт диссертация. Томск, 2008. 262 с.

14. Sakao S, Daimon M, Voelkel NF, Miyauchi H, Jujo T, Sugiura T, et al. Right ventricular sugars and fats in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2016; 219: 143-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.010

15. Tatebe S, Fukumoto Y, Oikawa-Wakayama M, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, et al. Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15(6): 666-72. DOI: 10.1093/ehjci/jet276

16. Авдеев С.Н., Мартынюк Т.В., Мусеева О.М., Саидова М.А., Симакова М.А., Чазова И.Е., Чернявский А.М. и др. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]: Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_LG.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf)

17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pul-

monary 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(1): 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317

18. Ohira H, deKemp R, Pena E, Davies RA, Stewart DJ, Chandy G, et al. Shifts in myocardial fatty acid and glucose metabolism in pulmonary arterial hypertension: a potential mechanism for a maladaptive right ventricular response. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17(12): 1424-1431. DOI: 10.1093/ehjci/jev136

19. Remy-Jardin M, Duhamel A, Deken V, Bouaziz N, Dumont P, Remy J. Systemic collateral supply in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension: assessment with multi-detector row helical CT angiography. *Radiology.* 2005; 235(1): 274-81. DOI: 10.1148/radiol.2351040335

20. Марукян Н.В., Симакова М.А., Зубарев Д.Д., Мусеева О.М. Принципы выбора лечебной стратегии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021; 17 (2): 278-285. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-02.

21. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(143): 160108. DOI: 10.1183/16000617.0108-2016.

**References:**

1. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(12): 1605-13. DOI: 10.1164/rccm.201011-1854CI

2. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2013; 41(1): 224-32. DOI: 10.1183/09031936.00047712

3. Matthews DT, Hemnes AR. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2016; 6(2): 145-54. DOI: 10.1086/686011

4. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(5): 73-84. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0073

5. Oguz M, Kirak T, Sunbul M, Dede F, Yıldizeli B, Mutlu B. Diagnostic modality for evaluation of right ventricle in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Int J Cardiovasc Acad.* 2019; 5: 152-158. DOI: 10.4103/IJCA.IJCA\_35\_19

6. van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, Voelkel NF. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(3): 259-71. DOI: 10.1007/s10741-016-9526-y

7. Ahmadi A, Ohira H, Mielniczuk LM. FDG PET imaging for identifying pulmonary hypertension and right heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2015; 17(1): 555. DOI: 10.1007/s11886-014-0555-7.

8. Koop AC, Bossers GPL, Ploegstra MJ, Hagdorn QAJ, Berger RMF, Silljé HHW, et al. Metabolic Remodeling in the Pressure-Loaded Right Ventricle: Shifts in Glucose and Fatty Acid Me-

tabolism-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(21): e012086. DOI:10.1161/JAHA.119.012086

9. Piao L, Fang YH, Cadete VJ, Wietholt C, Urboniene D, Toth PT, et al. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med (Berl).* 2010; 88(1): 47-60. DOI: 10.1007/s00109-009-0524-6

10. Frille A, Steinhoff KG, Hesse S, Grachtrup S, Wald A, Wirtz H, et al. Thoracic [18F]fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/computed tomography in pulmonary hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(25): e3976. DOI: 10.1097/MD.0000000000003976

11. Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, et al. Increased [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(11): 1849-55. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.065

12. Ahmadi A, Thornhill RE, Pena E, Renaud JM, Promislow S, Chandy G, et al. Effects of Riociguat on Right Ventricular Remodelling in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients: A Prospective Study. *Can J Cardiol.* 2018; 34(9): 1137-1144. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.06.007

13. Ryzhkova D.V. Positron emission tomography in the complex diagnosis of coronary heart disease. *Doct.Diss. Tomsk, 2008. 262 p. (in Russian).*

14. Sakao S, Daimon M, Voelkel NF, Miyauchi H, Jujo T, Sugiura T, et al. Right ventricular sugars and fats in chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol.* 2016; 219: 143-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.010
15. Tatebe S, Fukumoto Y, Oikawa-Wakayama M, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, et al. Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15(6): 666-72. DOI: 10.1093/ehjci/jet276
16. Avdeev SN, Martynyuk TV, Moiseeva OM, Saidova VF, Simakova MA, Chazova IE, et al. Clinical guidelines [Electronic resource]: Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_LG.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf) (in Russian).
17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.; ESC Scientific Document Group. 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(1): 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
18. Ohira H, deKemp R, Pena E, Davies RA, Stewart DJ, Chandy G, et al. Shifts in myocardial fatty acid and glucose metabolism in pulmonary arterial hypertension: a potential mechanism for a maladaptive right ventricular response. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17(12): 1424-1431. DOI: 10.1093/ehjci/jev136
19. Remy-Jardin M, Duhamel A, Deken V, Bouaziz N, Dumont P, Remy J. Systemic collateral supply in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension: assessment with multi-detector row helical CT angiography. *Radiology.* 2005; 235(1): 274-81. DOI: 10.1148/radiol.2351040335
20. Marukyan N.V., Simakova M.A., Zubarev D.D., Moiseeva O.M. Treatment Strategy Options in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021; 17 (2): 278-285. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-02 (in Russian)
21. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(143): 160108. DOI: 10.1183/16000617.0108-2016.