ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616-07.127.124.3:612.1:616.12-008.331

Позитронная эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда правого желудочка и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения при легочной артериальной гипертензии

Е. Р. Молокова, Д. В. Рыжкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Молокова Евгения Руслановна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: jmolokov@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
12.06.20 и принята к печати 23.06.20.*

Резюме

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редкой и клинически неблагоприятной формой легочной гипертензии, для которой характерны ремоделирование сосудов малого круга кровообращения, а также обменные и функциональные нарушения в миокарде правого желудочка. Доказанная смена путей метаболизма на анаэробный гликолиз в сердце и легких может быть количественно и качественно оценена с помощью метода молекулярной визуализации — позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). В настоящей статье проведен анализ зарубежной литературы, представлены результаты исследований, подтверждающих диагностическую значимость выполнения процедуры ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (КТ), с ^{18}F -ФДГ и другими перспективными радиофармацевтическими препаратами у пациентов с ЛАГ. Данная методика позволяет оценить тяжесть заболевания, определить клинический прогноз и сделать вывод об эффективности проводимого лечения в каждом конкретном случае. Кроме того, методы молекулярной визуализации предоставляют возможность проанализировать патогенетическую основу ЛАГ и рассмотреть новые биологические мишени, такие как факторы развития эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, легочная гипертензия, ремоделирование легочных сосудов, компьютерная томография, фтордезоксиглюкоза, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, метаболизм правого желудочка

Для цитирования: Молокова Е. Р., Рыжкова Д. В. Позитронная эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда правого желудочка и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения при легочной артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):501–508. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-501-508

Evaluation of right ventricular myocardial metabolism and pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension by positron emission tomography

E. R. Molokova, D. V. Ryzhkova
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Evgeniia R. Molokova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: jmolokov@mail.ru

Received 12 June 2020;
accepted 23 June 2020.

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and severe form of pulmonary hypertension, which is characterized by pulmonary vascular remodeling, as well as metabolic and functional alterations in the right ventricular myocardium. The proven metabolic shift towards anaerobic glycolysis in the heart and lungs can be quantitatively and qualitatively evaluated with a molecular imaging technique — 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET). This review is devoted to the analysis of foreign scientific publications. There are presented research results that prove the diagnostic value of fused PET/computer tomography (CT) (PET/CT) images with FDG and other promising radiopharmaceuticals in patients with PAH. This tool allows estimation of the severity of the disease, to determine the clinical prognosis and monitor the effectiveness of treatment in each case. Furthermore, the methods of molecular visualization allow the analysis of the PAH pathogenesis and description of the new biologic targets, such as development factors of endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary vasculature.

Key words: positron emission tomography, pulmonary hypertension, pulmonary vascular remodeling, 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose, computer tomography, right ventricular metabolism

For citation: Molokova ER, Ryzhkova DV. Evaluation of right ventricular myocardial metabolism and pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension by positron emission tomography. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):501–508. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-501-508

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редкой формой легочной гипертензии, в основе патогенеза которой лежат первичное поражение микрососудистого русла и прогрессирующая облитерация просвета дистальных легочных артерий и артериол [1]. Патологические изменения в легочных сосудах при ЛАГ характеризуются ремоделированием стенок мелких артерий и артериол вследствие пролиферации клеток эндотелия и гладкой мускулатуры, что приводит к утолщению

среднего слоя сосудистой стенки за счет отложения в нем коллагеновых волокон и инфильтрации макрофагами. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ведет к увеличению нагрузки на правый желудочек с последующим развитием правожелудочковой недостаточности — основной причины смерти больных ЛАГ.

Морфологические изменения в правом желудочке при ЛАГ характеризуются гипертрофией миокарда, увеличением систолического давления

и конечно-диастолического объема с последующей дилатацией, что сопровождается снижением коронарной перфузии и изменением энергетического обмена кардиомиоцитов за счет повышения метаболизма глюкозы [2, 3]. Вследствие развивающейся ишемии происходит смена более энергетически выгодного пути окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, что влечет за собой нарушение функции правого желудочка, снижение его сократимости и фракции выброса [4, 5]. Следует отметить, что существует и альтернативная точка зрения, согласно которой патологические метаболические сдвиги у пациентов с ЛАГ развиваются и в отсутствие признаков ишемии [6, 7].

Метаболический сдвиг к менее энергетически выгодному процессу гликолиза и гиперэкспрессия транспортера GLUT1 приводят к компенсаторному повышению захвата глюкозы поврежденными клетками, что может быть определено количественно с помощью метода молекулярной визуализации — позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) (ПЭТ с ^{18}F -ФДГ).

В экспериментальном исследовании J. L. Izquierdo-García с соавторами (2018) продемонстрировано повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в легочной паренхиме, правом и левом желудочках при ЛАГ по сравнению с контрольной группой. Процедура ПЭТ выполнялась на подопытных мышях после ночного периода голодания, а для количественной оценки захвата радиофармацевтического препарата (РФП) в миокарде обоих желудочков и в легочной паренхиме исследователями были выделены трехмерные области интереса с последующим количественным подсчетом максимального показателя стандартизированного захвата РФП (SUVmax) [8]. С помощью ПЭТ ранее изучали метаболические изменения в миокарде и легочной паренхиме при ЛАГ *in vivo* в экспериментальных моделях на животных [9] и у пациентов с данным заболеванием [5, 10]. Предварительные данные демонстрируют корреляцию между повышенным захватом ^{18}F -ФДГ в правом желудочке и тяжестью заболевания [11]. В исследовании D. Saugin с соавторами (2017) на основании результатов ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (КТ) (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -ФДГ и синхронизированной с электрокардиограммой, были количественно определены метаболические и функциональные изменения в правом желудочке, а также метаболические изменения в легочной паренхиме у пациентов с легочной гипертензией по сравнению с группой контроля, представленной здоровыми добровольцами. В данной работе большая часть пациентов с легочной гипертензией имела

подтвержденную ЛАГ наследственной или идиопатической формы. Согласно дизайну исследования, процедура ПЭТ/КТ выполнялась после периода голодания длительностью 8 часов, область исследования включала в себя сердце и большую часть легочной паренхимы. С помощью специализированного программного обеспечения рабочей станции высчитывалась фракция выброса правого желудочка. На статических изображениях ПЭТ/КТ сердца исследователем выделялись области интереса с последующим количественным определением показателей SUVmax в стенке правого и левого желудочков и их отношения $\text{SUVmax}_{\text{RV}}/\text{SUVmax}_{\text{LV}}$, а также в стенке правого предсердия и межжелудочковой перегородке. В легочной паренхиме также был выполнен подсчет среднего показателя стандартизированного захвата РФП (SUVmean) в 24 зонах интереса. Полученные значения захвата ^{18}F -ФДГ в легких и сердце, отражающие уровень метаболизма глюкозы, а также функциональные показатели правого желудочка были значимо выше у пациентов с легочной гипертензией по сравнению с контрольной группой [12]. Более того, объемные характеристики правого желудочка, определенные с помощью метода ПЭТ/КТ, и относительный показатель углеводного метаболизма миокарда $\text{SUVmax}_{\text{RV}}/\text{SUVmax}_{\text{LV}}$ коррелировали с уровнем мозгового натрийуретического пептида и параметрами эхокардиографического исследования, такими как: конечно-диастолическая и конечно-систолическая площади правого желудочка, TAPSE (систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана), систолическое давление в правом желудочке, Tei-индекс (индекс производительности правого желудочка) и продольная глобальная пиковая систолическая деформация правого желудочка.

В работе R. Kluge с соавторами (2005) изучалась связь между относительным показателем метаболизма миокарда правого желудочка $\text{SUV}_{\text{RV}}/\text{SUV}_{\text{LV}}$ и тяжестью легочной гипертензии (из исследования были исключены пациенты с легочной гипертензией вследствие патологии левых камер сердца). Авторами была установлена корреляция между показателем SUV_{RV} и функциональным классом легочной гипертензии, а также индексом производительности правого желудочка (Tei-индекс). Следует отметить, что в этом исследовании ПЭТ сердца выполняли после перорального приема глюкозы с целью подавления окисления жирных кислот в кардиомиоцитах, поэтому увеличение отношения $\text{SUV}_{\text{RV}}/\text{SUV}_{\text{LV}}$ было связано преимущественно со снижением захвата ^{18}F -ФДГ в миокарде левого желудочка вследствие более низкой преднагрузки [13].

Противоположные выводы о причинах повышения показателя $\text{SUV}_{\text{RV}}/\text{SUV}_{\text{LV}}$ были сделаны G. Hagan

с соавторами (2011): исследователи предполагали, что этот показатель увеличивается за счет интенсификации углеводного обмена в миокарде правого желудочка [10]. В другом исследовании М. М. Сап с соавторами (2011) были получены похожие результаты: значение отношения SUV_{RV}/SUV_{LV} было существенно выше у пациентов с ЛАГ по сравнению с контрольной группой и коррелировало с показателями эхокардиографии и теста с 6-минутной ходьбой [14]. S. Vokhari с соавторами (2011) также продемонстрировали связь показателей SUV_{RV} отношения SUV_{RV}/SUV_{LV} со значением давления в легочной артерии, измеренного при катетеризации правых камер сердца [15]. В работе Н. Ohira с соавторами (2016) было показано, что отношение SUV_{RV}/SUV_{LV} связано со степенью повышения давления при ЛАГ следующим образом: у пациентов со средним давлением в легочной артерии (срДЛА) менее 35 мм рт. ст. отношение RV/LV было меньше 1, а у пациентов со срДЛА более 50 мм рт. ст. данное отношение было больше 1. Авторы объясняли свое наблюдение повышением нагрузки давлением на правый желудочек у пациентов с ЛАГ [16].

Интересные выводы были сделаны так же в работе М. Oguz с соавторами (2019), посвященной изучению диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). В данном исследовании была выявлена отрицательная корреляция между показателями теста с 6-минутной ходьбой и отношением SUV_{RV}/SUV_{LV} [17]. Следовательно, авторы предположили, что методика ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может стать альтернативой классической клинической пробе в случаях, когда выполнение теста невозможно ввиду снижения толерантности к физической нагрузке, возрастных ограничений, патологии опорно-двигательной системы и тяжелых сопутствующих заболеваний. Также в данной работе была выявлена статистически значимая связь между значением SUV_{RV}/SUV_{LV} и индексом поражения артериального русла (Qanadli score), который количественно отражает обструкцию легочных артерий посттромботическим материалом. Таким образом, авторами сделан вывод о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является еще и ценным методом для косвенной оценки степени эмболизации легочного сосудистого русла и прогнозирования количества фибрированных хронических тромбов, которое может быть эффективно удалено во время тромбэндартерэктомии.

В зарубежной литературе представлен целый ряд научных публикаций, посвященных оценке метаболизма правого желудочка с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с ЛАГ после лекарственной терапии

заболевания. В исследовании М. Oikawa с соавторами (2005) было доказано снижение накопления РФП в правом желудочке у пациентов, прошедших трехмесячный курс терапии эпопростенолом — аналогом простациклина, препаратом для лечения ЛАГ [11]. По данным W. Fang с соавторами (2012), после шести месяцев приема силденафила (ингибитора ФДЭ-5) также наблюдалось значительное снижение отношения SUV_{RV}/SUV_{LV} [18].

Так как прогноз заболевания во многом определяется функциональным статусом правого желудочка и темпами развития сердечной недостаточности, несколько зарубежных исследований было посвящено изучению прогностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с ЛАГ. S. Tatebe с соавторами (2014) рассматривали уровень захвата ^{18}F -ФДГ миокардом правого желудочка в качестве прогностического маркера, отражающего тяжесть заболевания и эффективность проводимого лечения [19]. В недавнем исследовании W. Li с соавторами (2015) был установлен факт, что повышенное значение SUV_{RV} как и SUV_{RV}/SUV_{LV} является независимым предиктором неблагоприятного исхода болезни [20].

Метаболические изменения в кардиомиоцитах правого желудочка происходят в том числе вследствие ишемии кардиомиоцитов из-за снижения перфузионного давления в правой коронарной артерии [21]. Недостаточное поступление кислорода к миокарду приводит к стимуляции процесса анаэробного гликолиза как источника АТФ и снижению скорости бета-окисления жирных кислот. Однако данный метаболический путь выработки АТФ менее эффективен, чем окислительное фосфорилирование, и не способен длительно поддерживать состояние компенсации при тяжелой гипертрофии миокарда, в результате чего кардиомиоциты правого желудочка переходят в состояние гибернации. Это было подтверждено в исследовании Н. Ohira с соавторами (2016), которое проводилось в два этапа: сначала выполнялась процедура ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием или ^{82}Rb -хлоридом для оценки перфузии миокарда в покое, вторым этапом — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после периода голодания для изучения метаболического статуса миокарда правого и левого желудочков. Авторами был обнаружен паттерн «перфузионно-метаболического несоответствия» в миокарде правого желудочка у всех пациентов с тяжелой ЛАГ, что подтверждает наличие гибернации как результата гипоксии кардиомиоцитов [16].

Кроме ^{18}F -ФДГ, для более детального и глубокого изучения метаболических изменений в миокарде правого желудочка при ЛАГ было предложено использование $^{15}O_2$ и $C^{15}O$ в качестве биомаркеров

окислительного метаболизма [22]. В исследовании Y. Wong с соавторами (2011) с помощью данных РФП было продемонстрировано снижение эффективности использования кислорода при его повышенном поглощении кардиомиоцитами правого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью III функционального класса (NYHA), что подтверждает гипотезу о развитии митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов в патогенезе ЛАГ. Также перспективными РФП представляются меченые антагонисты альфа-бета-3-интегринина — ^{18}F -RDG для исследования процесса ангиогенеза [23] и препарат ^{11}C -гидроксиэфедрин для оценки изменений симпатической иннервации правого желудочка [24].

Противоречивые результаты были получены в двух работах по изучению липидного обмена в кардиомиоцитах правого желудочка при ЛАГ с помощью РФП ^{18}F -фтортиагептадекановой кислоты (^{18}F -FTНА). В исследовании В. В. Graham с соавторами (2015) было продемонстрировано снижение накопления ^{18}F -FTНА в правом желудочке экспериментального животного с классической моделью ЛАГ, и авторы объяснили этот феномен уменьшением активности ферментов и числа переносчиков свободных жирных кислот в кардиомиоцитах, в частности липопротеинлипазы. В результате ингибирования ферментов липидного обмена авторы наблюдали переход с липидных на углеводные энергетические источники [7]. Уже по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ были зарегистрированы повышение скорости утилизации глюкозы и усиление процесса анаэробного гликолиза в миокарде правого желудочка. Альтернативные результаты были получены в исследовании Н. Ohira с соавторами (2016), в котором были установлены прямая корреляция между уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в миокарде правого желудочка и степенью тяжести ЛАГ и взаимосвязь между повышением аккумуляции ^{18}F -FTНА в кардиомиоцитах и тяжестью дисфункции правого желудочка у пациентов с ЛАГ. Исследователями был сделан вывод об усилении процессов утилизации свободных жирных кислот в кардиомиоцитах при снижении фракции выброса правого желудочка [16]. Взаимосвязь между повышенным захватом ^{18}F -FTНА и ухудшением сократительной функции правых отделов сердца, по представлению авторов, могла свидетельствовать о вкладе процесса окисления свободных жирных кислот в развитие дезадаптации гипертрофированного правого желудочка. Тем не менее авторами отмечен факт, что по мере увеличения срДЛА показатель накопления ^{18}F -ФДГ в сердечной мышце становился непропорционально выше значения аккумуляции ^{18}F -FTНА в миокарде, что указывало на метаболический сдвиг в сторону

анаэробного гликолиза при прогрессировании заболевания.

Важную роль в патогенезе ЛАГ играет митохондриальная дисфункция, развивающаяся в эндотелиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов малого круга кровообращения [25, 26]. Как и в кардиомиоцитах, в них происходит смена клеточного метаболизма глюкозы с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, так называемый «эффект Варбурга» [27]. Метаболические изменения в легочных сосудах предположительно связаны с активацией фактора HIF-1 α , который в свою очередь индуцируется гипоксией [28]. Как было показано в исследовании J. W. Kim с соавторами (2006), также происходит нарушение в работе пируватдегидрогеназного комплекса, в результате чего молекулы пирувата не поступают в цикл Кребса для последующего окисления [29].

При выполнении ПЭТ/КТ А. Frille с соавторами (2016) отмечено повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в легких, как у пациентов с ЛАГ (идиопатическая ЛАГ, наследственная, вследствие системных заболеваний соединительной ткани, врожденных пороков сердца и так далее), так и у больных с легочной гипертензией вследствие заболеваний легких и ХТЭЛГ [30]. Однако у больных вторичной легочной гипертензией на фоне патологии левых камер сердца значения SUV статистически не отличались от контрольной группы [31].

В работе А. Frille с соавторами (2016) также было проведено исследование показателей захвата ^{18}F -ФДГ в сердце и легких у пациентов с тяжелой легочной гипертензией разных этиологических групп. У всех больных со срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. уровни накопления РФП в легочной паренхиме, правой и левой легочных артериях, а также в миокарде правого желудочка были значительно выше, чем у пациентов со срДЛА < 25 мм рт. ст. Те же результаты были получены при сравнении больных с ЛСС ≥ 6 ед. Вуда и ЛСС < 6 ед. Вуда [30]. Указанные значения SUV значимо коррелировали с показателями катетеризации правых камер сердца (срДЛА, ЛСС) и уровнем натрийуретического мозгового пропептида. По итогам исследования авторы сделали выводы о том, что легочная гипертензия независимо от этиологии представляет собой ангиопролиферативное заболевание, развивающееся первично (при ЛАГ) или вторично при прогрессировании основного заболевания (тяжелая патология легких, ХТЭЛГ). Также было показано, что пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток с утолщением интимы и среднего слоя стенки легочных артерий происходит в рамках ремоделирования легочных сосудов у пациентов с хронической обструктивной болезнью

нию легких и интерстициальными заболеваниями легких [32, 33]. Кроме того, был сделан вывод, что при прогрессировании легочной гипертензии любой этиологии метаболические изменения в легочной паренхиме, легочных артериях и правом желудочке, определенные с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, зависят от тяжести развивающейся гипертензии.

Еще одной биологической мишенью молекулярной визуализации при ЛАГ следует рассматривать исследование эндотелиальной дисфункции как раннего и ключевого события в развитии патологии легочных сосудов [34]. Для изучения функции эндотелия сосудов малого круга кровообращения были предложены несколько РФП для ПЭТ — это антагонисты к эндотелиновым рецепторам типа ET_B ^{18}F -BQ-3020 [35] и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ^{18}F -каптоприл и ^{18}F -лизиноприл [36]. Важным научным направлением представляется разработка меченых лигандов к потенциальным терапевтическим мишеням, таким как фермент фосфодиэстераза 5. В своей работе S. Jakobsen с соавторами (2006) продемонстрировали специфичность связывания РФП ^{11}C -RAL-01PDE с ФДЭ-5 в сердце и легких, количественно отражая экспрессию данного фермента и возможность эффективного использования его ингибиторов с терапевтической целью [37].

Изучение пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов как звена патогенеза ЛАГ может быть реализовано с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Однако этот метод имеет ограничения в оценке состояния легочного сосудистого русла, так как снижение перфузии в системе малого круга кровообращения препятствует достижению РФП дистальных отделов легочных артерий. Кроме того, ^{18}F -ФДГ не обладает специфической тропностью к легочным сосудам и может накапливаться в пораженных участках легочной ткани иной этиологии, например, в воспалительных очагах при инфильтративных заболеваниях легких [38].

Многообещающие результаты были представлены в работе по изучению сосудистого ремоделирования при ЛАГ с помощью другого меченого индикатора ^{18}F -фтор-L-тимидина — маркера клеточной пролиферации [39]. Ранее было доказано, что накопление данного РФП строго коррелирует с гистологическими маркерами клеточной пролиферации, такими как Ki 67 [40]. С помощью метода динамической ПЭТ/КТ A. Ashk с соавторами (2018) продемонстрировали высокую аккумуляцию ^{18}F -фтор-L-тимидина в легких у пациентов с идиопатической ЛАГ по сравнению с контрольной группой. Была отмечена гетерогенность захвата РФП как между пациентами, так и у каждого больного в отдельности, что совпа-

дало с результатами гистологических исследований легочной ткани у пациентов с ИЛАГ: по данным иммуногистохимического анализа, в легочных артериях, подвергшихся ремоделированию, у этой группы больных идиопатической ЛАГ была определена повышенная продукция тимидинкиназы 1, а в клеточных культурах сосудистых фибробластов с помощью полимеразной цепной реакции отмечена гиперэкспрессия генов тимидинкиназы 1, тимидинфосфорилазы и переносчика тимидина ENT1 [39].

Такие же результаты были получены этой же группой авторов на экспериментальных моделях ЛАГ. Были установлены повышенное накопление ^{18}F -фтор-L-тимидина в легких экспериментальных животных и корреляция с уровнем Ki67, а также последующее снижение захвата РФП легочными сосудами после проведенного лечения антипролиферативными таргетными препаратами. По итогам данного исследования были сделаны выводы о высокой диагностической ценности ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтор-L-тимидином для неинвазивной оценки гиперпролиферации эндотелия и гладкомышечной мускулатуры сосудов малого круга кровообращения при ЛАГ. Кроме того, авторы предлагают применять ^{18}F -фтор-L-тимидин для оценки ответа на новые методы лечения, направленные на восстановление структурных изменений в легочных артериях, и в перспективе для индивидуального подбора антипролиферативных таргетных препаратов. По сравнению с ^{18}F -ФДГ, существенным преимуществом ^{18}F -фтор-L-тимидина являются низкое фоновое накопление и возможность точной дифференцировки клеточной пролиферации от воспалительной реакции [41].

Заключение

Таким образом, на основании анализа литературы следует признать, что проблема изучения метаболизма миокарда правого желудочка и пролиферации эндотелия и гладкомышечной ткани стенок сосудов малого круга кровообращения с помощью ПЭТ/КТ с различными РФП у пациентов с ЛАГ не потеряла своей актуальности. ПЭТ предоставляет возможность стратифицировать пациентов по тяжести заболевания и точнее определить прогноз. В дальнейшем требуется разработка новых радиоизотопных методик не только для оценки изменений в легочных артериях, но и для исследования функции правого желудочка, так как именно правожелудочковая недостаточность является ведущей причиной смерти больных легочной гипертензией. В целом использование методов молекулярной визуализации раскрывает новые возможности в изучении разнообразных биологических процессов в норме и при патологии, в том числе у такой сложной с клинической точки

зрения группы больных, как пациенты с ЛАГ. В будущем необходимы научные исследования, посвященные динамическому наблюдению за состоянием пациентов с ЛАГ и мониторингу эффективности новых таргетных препаратов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1655–1665. doi:10.1056/NEJMra035488
- Mielniczuk LM, Birnie D, Ziadi MC, deKemp RA, DaSilva JN, Burwash I et al. Relation between right ventricular function and increased right ventricular [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(1):59–66. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.905984
- van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, Spreeuwenberg MD, Marques KM, Bronzwaer JG et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2008;29(1):120–127. doi:10.1093/eurheartj/ehm567
- Ruiter G, Ying Wong Y, de Man FS, Louis Handoko M, Jaspers RT, Postmus PE et al. Right ventricular oxygen supply parameters are decreased in human and experimental pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(2):231–240. doi:10.1016/j.healun.2012.09.025
- Lundgrin EL, Park MM, Sharp J, Tang WH, Thomas JD, Asosingh K et al. Fasting 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography to detect metabolic changes in pulmonary arterial hypertension hearts over 1 year. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(1):1–9. doi:10.1513/AnnalsATS.201206-029OC
- Sutendra G, Dromparis P, Paulin R, Zervopoulos S, Haromy A, Nagendran J et al. A metabolic remodeling in right ventricular hypertrophy is associated with decreased angiogenesis and a transition from a compensated to a decompensated state in pulmonary hypertension. *J Mod Med (Berl).* 2013;91(11):1315–1327. doi:10.1007/s00109-013-1059-4
- Graham BB, Kumar R, Mickael C, Sanders L, Gebreab L, Huber KM et al. Severe pulmonary hypertension is associated with altered right ventricle metabolic substrate uptake. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(5):L435–L440. doi:10.1152/ajplung.00169.2015
- Izquierdo-Garcia JL, Arias T, Rojas Y, Garcia-Ruiz V, Santos A, Martin-Puig S et al. Metabolic reprogramming in the heart and lung in a murine model of pulmonary arterial hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:110. doi:10.3389/fcvm.2018.00110
- Marsboom G, Wietholt C, Haney CR, Toth PT, Ryan JJ, Morrow E et al. Lung (1)(8) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis and monitoring of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(6):670–679. doi:10.1164/rccm.201108-1562OC
- Hagan G, Southwood M, Treacy C, Ross RM, Soon E, Coulson J et al. (18)FDG PET imaging can quantify increased cellular metabolism in pulmonary arterial hypertension: a proof-of-principle study. *Pulm Circ.* 2011;1(4):448–455. doi:10.4103/2045-8932.93543
- 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):1849–1855. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.065
- Saygin D, Highland KB, Farha S, Park M, Sharp J, Roach EC et al. Metabolic and functional evaluation of the heart and lungs in pulmonary hypertension by gated 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography. *Pulm Circ.* 2017;7(2):428–438. doi:10.1177/2045893217701917
- Kluge R, Barthel H, Pankau H, Seese A, Schauer J, Wirtz H et al. Different mechanisms for changes in glucose uptake of the right and left ventricular myocardium in pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2005;46(1):25–31.
- Can MM, Kaymaz C, Tanboga IH, Tokgoz HC, Canpolat N, Turkyilmaz E et al. Increased right ventricular glucose metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Nucl Med.* 2011;36(9):743–748. doi:10.1097/RLU.0b013e3182177389
- Bokhari S, Raina A, Rosenweig EB, Schulze PC, Bokhari J, Einstein AJ et al. PET imaging may provide a novel biomarker and understanding of right ventricular dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):641–647. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.963207
- 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
- Oguz M, Kivrak T, Sunbul M, Dede F, Yildizeli 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
- Fang W, Zhao L, Xiong CM, Ni XH, He ZX, He JG et al. Comparison of 18F FDG uptake by right ventricular myocardium in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ.* 2012;2(3):365–372. doi:10.4103/2045-8932.101651
- 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):666–672. doi:10.1093/ehjci/jet276
- Li W, Wang L, Xiong C-M, Yang T, Zhang Y, Gu Q et al. The prognostic value of 18F-FDG uptake ratio between the right and left ventricles in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Nucl Med.* 2015;40(11):859–863. doi:10.1097/RLU.0000000000000956
- Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, Santos E, Palomar A, Martinez ML et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1137–1142.
- Wong YY, Ruiter G, Lubberink M, Raijmakers PG, Knaapen P, Marcus JT et al. Right ventricular failure in idiopathic pulmonary arterial hypertension is associated with inefficient myocardial oxygen utilization. *Circ Heart Fail.* 2011;4(6):700–706. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962381
- Higuchi T, Bengel FM, Seidl S, Watzlowik P, Kessler H, Hegenloh R et al. Assessment of alphavbeta3 integrin expression after myocardial infarction by positron emission tomography. *Cardiovasc Res.* 2008;78(2):395–403. doi:10.1093/cvr/cvn033
- Pietila M, Malminiemi K, Ukkonen H, Saraste M, Nagren K, Lehtikoinen P et al. Reduced myocardial carbon-11 hydroxyephedrine retention is associated with poor prognosis in chronic heart failure. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(3):373–376.
- Freund-Michel V, Khoyrattee N, Savineau JP, Muller B, Guibert C. Mitochondria: roles in pulmonary hypertension. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;55:93–97. doi:10.1016/j.biocel.2014.08.012
- Zhao L, Ashek A, Wang L, Fang W, Dabral S, Dubois O et al. Heterogeneity in lung (18) FDG uptake in pulmonary arterial

hypertension: potential of dynamic (18) FDG positron emission tomography with kinetic analysis as a bridging biomarker for pulmonary vascular remodeling targeted treatments. *Circulation*. 2013;128(11):1214–1224. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004136

27. Rehman J, Archer SL. A proposed mitochondrial-metabolic mechanism for initiation and maintenance of pulmonary arterial hypertension in fawn-hooded rats: the Warburg model of pulmonary arterial hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2010;661:171–185. doi:10.1007/978-1-60761-500-2_11

28. Ryan JJ, Archer SL. Emerging concepts in the molecular basis of pulmonary arterial hypertension: part I: metabolic plasticity and mitochondrial dynamics in the pulmonary circulation and right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015;131(19):1691–1702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006979

29. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*. 2006;3(3):177–185. doi:10.1016/j.cmet.2006.02.002

30. 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

31. Ohira H, Beanlands R, McArdle B, deKemp R, Renaud J, Klein R et al. Evaluation of lung glucose uptake with fluorine-18 fluorodeoxy glucose Positron Emission Tomography/CT in patients with pulmonary artery hypertension and pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Col Cardiol*. 2015;65:10S. doi:10.1016/S0735-1097(15)61150-0

32. Farkas L, Gaudie J, Voelkel NF, Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(1):1–15. doi:10.1165/rcmb.2010-0365TR

33. Barbera JA. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension. *Pulmon Circ*. 2013;3(1):160–164. doi:10.4103/2045-8932.109949

34. Dupuis J, Harel F, Nguyen QT. Molecular imaging of the pulmonary circulation in health and disease. *Clin Transl Imaging*. 2014;2(5):415–426. doi:10.1007/s40336-014-0076-9

35. Johnstrom P, Richards HK, Fryer TD, Clark JC, Weissberg PL, Rudd JH et al. Imaging endothelin ET(B) receptors using [18 F]-BQ3020: in vitro characterization and positron emission tomography (microPET). *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006;231(6):736–740.

36. Qing F, McCarthy TJ, Markham J, Schuster DP. Pulmonary angiotensin-converting enzyme (ACE) binding and inhibition in humans. A positron emission tomography study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):2019–2025.

37. Jakobsen S, Kodahl GM, Olsen AK, Cumming P. Synthesis, radiolabeling and in vivo evaluation of [11C]RAL-01, a potential phosphodiesterase 5 radioligand. *Nucl Med Biol*. 2006;33(5):593–597.

38. Groves AM, Win T, Sreaton NJ, Berovic M, Endozo R, Booth H et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with 18 F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2009;50(4):538–545. doi:10.2967/jnumed.108.057901

39. Ashek A, Spruijt OA, Harms HJ, Lammertsma AA, Cupitt J, Dubois O et al. 3'-Deoxy-3'-[18F] Fluorothymidine Positron Emission Tomography depicts heterogeneous proliferation pathology in idiopathic pulmonary arterial hypertension patient lung. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):e007402. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007402

40. Vesselle H, Grierson J, Muzi M, Pugsley JM, Schmidt RA, Rabinowitz P et al. In vivo validation of 3'-deoxy-3'-[(18) F] fluorothymidine ([18) F]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [(18) F]FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors. *Clin Cancer Res*. 2002;8(11):3315–3323.

41. van Waarde A, Cobben DC, Suurmeijer AJ, Maas B, Vaalburg W, de Vries EF et al. Selectivity of 18F-FLT and 18F-FDG for differentiating tumor from inflammation in a rodent model. *J Nucl Med*. 2004;45(4):695–700.

Информация об авторах

Молокова Евгения Руслановна — клинический ординатор кафедры ядерной медицины и радиационных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: jmolokov@mail.ru;

Рыжкова Дарья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и терапии института онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: ryzhkova_dv@almazovcentre.ru.

Author information

Evgeniia R. Molokova, MD, Resident (Radiology), Department of Nuclear Medicine and Radiation Technology, Almazov National Medical Research Centre; e-mail: jmolokov@mail.ru;

Daria V. Ryzhkova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Clinical Research Department of Nuclear Medicine, Head, Department of Nuclear Medicine and Radiation Technology, Researcher, Department of the Nuclear Medicine and Theranostics, Almazov National Medical Research Centre; e-mail: ryzhkova_dv@almazovcentre.ru.