

**Ежемесячный журнал о рынке лекарственных средств
и медицинских изделий**

№3 (224) март • Издаётся с 2001 г.

**РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы
лекарственных средств и медицинских изделий» МЗ РК**

WWW.NDDA.KZ

Редакционный совет

Р.М. Абдуллабекова (Казахстан)
Виталис Бриедис (Литва)
А.И. Гризодуб (Украина)
Н.Т. Джайнакбаев (Казахстан)
Милан Земличка (Чешская Республика)
Анна Мальм (Польша)
М.К. Мамедов (Азербайджан)
Е.В. Матвеева (Украина)
Б.К. Махатов (Казахстан)
И.А. Наркевич (Россия)
Т.М. Нургожин (Казахстан)
Д.А. Рождественский (Россия)
Росс Самир Анис (США)
В.Ю. Сергеев (Россия)
Э. Станкевичюс (Литва)
Елена Л. Хараб (США)
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)

Редакционная коллегия

У.М. Датхаев
М.И. Дурманова
П.Н. Дерябин
Н.А. Жуманазаров
И.Р. Кулмагамбетов
Р.С. Кузденбаева
В.Н. Локшин
А.И. Нуртаев
М.Т. Рахимжанова
А.У. Тулегенова
Ж.А. Сатыбалдиева

Координатор группы

«Редакция журнала
«Фармация Казахстана»
Ф.Э. Сулеева

Дизайн и верстка

А.В. Беккер



Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы,
пр. Абылай хана, 63, оф. 215,
тел.: +7 (727) 273 03 73,
+7 (747) 373 16 17 (whatsapp).
E-mail: pharmkaz@dari.kz;
www.pharmkaz.kz

Отпечатано в типографии

корпоративного фонда
«Каратальская первичная организация»
ОО «Казахское общество слепых».
РК, Алматинская область, Каратальский район,
г. Уштобе, проспект Абылай хана, 5.
Контактные телефоны: 8 (707) 431 48 41, 8 (707) 158 88 81.
E-mail: dalaprint@mail.ru.
Дата выхода: 30.03.2020 г.
Тираж: 600 экземпляров. Заказ №2.
Периодичность: 1 выход в месяц.

Территория распространения

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан, Латвия,
Литва, Пакистан, Турция

Журнал зарегистрирован Министерством
культуры, информации и общественного согласия
Республики Казахстан.
Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж
от 19.03.2003 г.

Контактные телефоны:

+7 (727) 273 03 73, +7 (747) 373 16 17.

Подписной индекс: 75888

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности, индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки eLibrary.ru).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых Интернет источников.

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	4
--------------------------------	---

ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ

МУЛЬКИБАЕВА Ш.Ш. Гистофункциональные особенности строения слизистой оболочки полости рта.....	7
---	---

ИЗЗАТУЛЛАЕВА Г.А., АЗИМХАНОВА Г.К. Новые возможности лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью.....	11
--	----

СУРАМИСОВА А.Т. Эффективность сеансов кардиобиологической обратной связи (БОС) для коррекции физиологического и психологического состояния человека.....	16
--	----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

СУЛЕЙМАНОВ А.Ф., САДУАКАСОВА А.Б., ВИННИКОВ Д.В. Анализ результатов ПЭТ/КТ исследований с 18F-фтордезоксиглюкозой у онкологических больных.....	22
---	----

АЯЗБЕКОВ А.К., НУРХАСИМОВА Р.Г. Сравнительный анализ эффективности методов индукции мизопростолом у первородящих юных женщин.....	30
---	----

ЕСМАКОВА Л.Е., ЖУМАНАЗАРОВ Н.А., ШАБДАРБАЕВА Д.М. Жедел респираторлы вирусты инфекция әсеріндегі ұйқы безіне иммуногистохимиялық талдау жүргізу.....	34
--	----

САДЫКОВА Г.С., ДАТКАЕВА Г.М., БЕКМУРЗАЕВА Э.К., ТУЛЕГЕНОВА Н.Ж., САРКУЛОВА И.С. Жүктілердегі темір анемия тапшылықты репродуктивті жастағы әйелдерде.....	37
---	----

ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

ПАРХАТКЫЗЫ Н., САКИПОВА З.Б., ЖУМАШОВА Г.Т. Разработка состава и технологии производства таблеток «Слабитаб» с экстрактом ревеня сердцевидного (<i>Rheum Cordatum Losinsk.</i>).....	42
--	----

ОМАРКУЛОВА Ж.К., УСТЕНОВА Г.О., НУРМУХАМБЕТОВА А.Б. Разработка технологии и параметров качества раневых покрытий.....	43
---	----

ФАРМАЭКОНОМИКА

ДЮСЕМБИНОВА Г.А., ИСКАКОВА Б.З., СЕРИКБАЕВА Э.А., ДОШМАНОВА С.Д. Фармацевтический рынок Казахстана в условиях внедряемой политики нормативного правового регулирования.....	45
---	----

МРНТИ: 76.29.49

СУЛЕЙМАНОВ А.Ф.¹, САДУАКАСОВА А.Б.², ВИННИКОВ Д.В.¹,¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы,²Больница медицинского центра Управления делами Президента, г. Нур-Султан

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЭТ/КТ ИССЛЕДОВАНИЙ С 18F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Сегодня в медицине, особенно в онкологии, активно применяется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). На совмещенных аппаратах ПЭТ/КТ проводят последовательное сканирование, затем программное обеспечение создает анатомическую картину органов с наложенным на них изображением метаболических процессов.



АННОТАЦИЯ

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (КТ), сегодня наиболее современный и результативный метод визуализации молекулярных радионуклидов, обеспечивающий качественную и количественную оценку биохимических процессов, происходящих в живом организме. В статье приведена информация о том, как выполнить методику 18F-фтордезоксиглюкозы ПЭТ/КТ для обследования всего тела. Анализируются факторы, влияющие на точность полученных результатов, методы анализа изображений ПЭТ/КТ и причины возможных диагностических ошибок.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, 18F-фтордезоксиглюкоза, онкология, процедура, ПЭТ, КТ, скрининг, стандарты лечения, ПЭТ/КТ.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Преимущества использования этого диагностического вида исследования не могут быть реализованы без стандартизации методик обследования, что позволит проводить сравнительную оценку полученных результатов в целях гарантии воспроизводимости и диагностической точности в клинических целях.

ПЭТ/КТ исследование с применением радиофармацевтического препарата (РФП) – 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) – характеризуется установлен-

ной неинвазивной модальностью изображения для повышения метаболизма глюкозы в воспаленной ткани [1,2]. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ может быть использована для измерения повышенного воспалительного состояния активности висцеральной жировой ткани. Данный метод основан на совмещенном применении двух различных методик лучевой диагностики: позитронно-эмиссионной томографии для изучения функциональной активности тканей и органов и компьютерной томографии для исследования анатомо-морфологических особенностей органов, позволяющей изучать биохимические процессы организма в томографическом режиме на молекулярном уровне. Специфика последней заключается в возможности визуализации жизнеспособной опухолевой ткани и оценки ее биологической активности по степени интенсивности накопления в тканях метаболического радиофармпрепарата. [3]

Сейчас, при визуализации на ПЭТ/КТ для оценки функциональной активности висцеральной жировой ткани у пациентов с подозрением на опухоль, хорошо зарекомендовал себя 18F-ФДГ, позволяющий обнаружить рецидив на самой ранней стадии формирования злокачественного новообразования посредством гиперметаболического поглощения радиофармпрепарата (РФП). [4,5]

Преимущество радиоизотопной диагностики перед другими методами заключается в ее универсаль-

ности, основанной на качественной и количественной регистрации излучений от РФП.

Публикация подготовлена нами на основе методических рекомендаций Онкологического [6] и Педиатрического [7] комитетов Европейской ассоциации ядерной медицины, консенсуса Американского национального института рака [8], а также опыта применения ПЭТ/КТ в отделении ядерной медицины Центра диагностики больницы медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, в котором регулярно проводятся радиоизотопные исследования в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) и системы обязательного медицинского страхования.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение литературных источников, систематизация и анализ основных показаний, противопоказаний, ограничений к применению ПЭТ/КТ у онкологических больных, видов диагностических ПЭТ/КТ аппаратов, производства и контроля качества РФП, подготовки пациентов к исследованию и протоколов выполнения ПЭТ/КТ исследований, особенностей подготовки больных с сопутствующей патологией при ПЭТ/КТ исследовании и интерпретаций изображений, корректировки тактики лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Показания к применению ПЭТ/КТ у онкологических больных:

- диагностика и дифференциальная диагностика опухолей различной локализации;
- определение распространенности опухолевого заболевания (определение стадии, рестадирование);
- оценка реакции опухоли на проводимое лечение (химио- и лучевую терапию, включая раннюю оценку ответа на начатую химиотерапию);
- выявление продолженного роста и местного рецидива заболевания, включая дифференциальную диагностику рецидива или резидуальной активности опухоли и изменений, индуцированных противоопухолевой терапией;
- поиск первичного очага;
- биохимический рецидив опухоли (увеличение уровня опухолевых маркеров при отсутствии других признаков рецидива);
- выявление наиболее агрессивной части опухоли при планировании участка выполнения биопсии;
- планирование проведения лучевой терапии [9].

Противопоказания и ограничения к применению ПЭТ/КТ у онкологических больных:

- Беременность, являющаяся абсолютным противопоказанием для выполнения всех лучевых диагностических и лечебных процедур [10].
- Кормление грудью считается относительным противопоказанием, однако должно быть прекращено не менее, чем на 6 часов после введения препарата 18F-ФДГ [6].
- Наличие сахарного диабета (СД) 1,2 степени или метаболического синдрома, так как высокий уровень глюкозы в крови пациента может препятствовать накоплению 18F-ФДГ в опухоли за счет конкурентного

ингибирования накопления D-глюкозой. Концентрация глюкозы в крови в диапазоне нормальных значений (<6,7 ммоль/л) не влияет на показатель количественной оценки изображения SUV (Standard Uptake Value) [11]). У больных СД нарушается физиологическое распределение 18F-ФДГ, что приводит к изменению интенсивности накопления препарата в патологическом очаге и снижению значения SUV (большинство авторов считает, что при выявленном уровне глюкозы в крови >11,1 ммоль/л выполнять ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ нецелесообразно). [12]

• Нарушение функций почек снижает качество изображения, поскольку вызывает значительное увеличение фоновой активности.

Диагностическая точность ПЭТ/КТ определяется комплексом следующих факторов:

- типом используемого диагностического оборудования и его состоянием;
- качеством используемого РФП;
- правильностью подготовки пациента и соблюдением протокола исследования;
- качеством интерпретации полученного диагностического изображения.

Тип диагностического медицинского оборудования и контроль над его состоянием

ПЭТ/КТ сейчас признана инновационной технологией, объединяющей два современных метода обследования – ПЭТ и КТ. Метод ПЭТ позволяет изучать биохимические процессы организма в томографическом режиме на молекулярном уровне. Специфика ПЭТ/КТ заключается в возможности визуализации жизнеспособной опухолевой ткани и оценки ее биологической активности по степени интенсивности накопления в тканях метаболического РФП.

Анализ сделан на основании зарегистрированного в Государственном реестре медицинских изделий Республики Казахстан медицинской техники класса 2б с повышенной степенью потенциального риска применения позитронно-эмиссионного томографа, совмещенного с компьютерной томографией Biograph TruePoint PET-CT, производства Siemens Medical Solutions USA, Inc. (США).

Аппарат обладает функциями получения изображений и проведения измерений распределения введенных позитронно-излучающих РФП для изучения различных метаболических (молекулярных) и физиологических функций в организме человека, получения изображений поперечного сечения тканей тела с помощью компьютерной реконструкции данных рентгеновского просвечивания, либо одной аксиальной плоскости под различными углами, либо спиральной плоскости под различными углами. Имеется также возможность системы позиционирования пациента (PHS) и использования деки для подготовки к лучевой терапии (RTP). Также наличествует рабочая станция с системой оценки изображения (IES) Wizard. [13].

Производство и контроль качества 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ)

Производство позитрон-излучающих радиофармпрепаратов включает в себя три основных этапа:

- наработку позитрон-излучающего изотопа;
- синтез радиофармпрепарата (РФП) на его основе (введение изотопа в биологически активную молекулу);
- осуществление контроля качества за полученным РФП.

Синтез 18F-ФДГ осуществляется в день обследования в каждом ПЭТ/КТ-центре (стабильность препарата, определяющего срок его годности, может сохраняться от 8 до 12 ч с момента приготовления). Это важный фактор, так как качество, подбор компонентов и эффективность приготовленного сложнейшего препарата имеет большое диагностическое значение.

В целях контроля качества РФП используются тонкослойная радиохроматография, высокоэффективные жидкостная и газовая хроматография и потенциометрия. При этом должны быть учтены и оценены следующие обязательные параметры:

- подлинность по радионуклиду и действующему веществу;
- кислотность и объемная активность;
- радиохимическая чистота;
- содержание натрия хлорида и нерадиоактивных химических примесей;
- стерильность и апиrogenность по установленным национальным и международным методикам (например, фармакопейным статьям и методикам и/или международным стандартам по оценке биологического действия лекарственных средств или медицинских изделий).

Контролируемые параметры, их допустимые уровни и реальные значения, измеренные в готовом препарате, фиксируются в аналитическом паспорте, составляемом после каждого синтеза РФП. [14]

Подготовка пациента к исследованию и протокол выполнения ПЭТ/КТ

При проведении опроса пациента или сборе данных для написания анамнеза следует зафиксировать всю необходимую информацию, которая может негативно повлиять на результаты ПЭТ/КТ, и в первую очередь:

- уточнить время последнего приема пищи;
- наличие СД или транзиторного повышения сахара крови в анамнезе;
- рост и массу тела пациента, результаты уже проведенных диагностических исследований;
- предшествующие хирургические вмешательства и другие инвазивные процедуры;
- предыдущие результаты лечения (с рекомендациями узких специалистов) и сроки его завершения.

Также фиксируются данные о приеме медикаментов, влияющих на распределение 18F-ФДГ (гемостимулирующая, кортикостероидная, нефротоксичная терапия), наличие воспалительных (инфекции, абсцессы, туберкулез) или доброкачественных новообразований, характеризующихся высокой скоростью клеточной пролиферации, ведущей к рецидивам (в частности, фиброзной дисплазии, саркоидоза и прочему).

Для меньшего накопления лекарств в мышцах за сутки до исследования пациенту следует избегать физических нагрузок. Наилучшие условия для визуализации злокачественных опухолей создаются при легкой гипогликемии, достигаемой голоданием в течение че-

тырех-шести часов перед введением РФП и водной нагрузкой. Голодание способствует повышенному захвату глюкозы клетками, а гидратация с одновременной дегидратацией ускоряет выведение препарата из нормальных здоровых тканей с мочой. [15,16]

18F-ФДГ вводится натощак, не ранее чем после 6 часов голодания. Для достижения адекватной гидратации и дегидратации пациенту рекомендуется обильное питье (обычно, 500-1000 мл воды, в зависимости от массы тела) и, при отсутствии противопоказаний, внутривенно вводится 20-40 мг фуросемида (непосредственно до или после введения 18F-ФДГ).

При необходимости четкой визуализации структур таза больному предварительно устанавливается уретральный катетер с последующим введением в мочевого пузыря физиологического раствора для обеспечения вымывания 18F-ФДГ уже из мочевого пузыря. В рутинной практике катетеризация мочевого пузыря используется редко, так как болезненная и травматичная процедура является дополнительным фактором стресса для пациента, увеличивающего риск инфицирования мочевыделительной системы.

Релаксация также является одним из факторов, влияющих на качество диагностического изображения при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. Для уменьшения накопления 18F-ФДГ в буром жире, мышцах полости рта, шеи и грудной клетки перед введением РФП пациентам рекомендуется находиться в тихом теплом помещении, сидя или лежа в удобной позе, и сократить общение с окружающими. Период релаксации должен продолжаться до начала сканирования.

Пациентам с выраженным болевым синдромом, а также детям для обеспечения полноценной релаксации и возможности иммобилизации в ходе сканирования показано введение обезболивающих и/или седативных препаратов.

Вопрос о времени и способе их введения решается индивидуально. Пациентам астенического сложения, детям и подросткам для уменьшения накопления препарата в буром жире за 60-90 мин до введения 18F-ФДГ (при отсутствии противопоказаний) рекомендовано пероральное назначение пропранолола из расчета 1 мг/кг, максимумально – 40 мг. [17]

У всех пациентов перед введением 18F-ФДГ определяется уровень глюкозы в крови, который не должен превышать 6,6 ммоль/л. При уровне со значением глюкозы >11,1 ммоль/л исследование должно быть перенесено на другой день. При выполнении ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ больным с гипергликемией использование инсулина с целью понижения уровня глюкозы в крови категорически запрещается. [18]

Особенности подготовки к скринингу больных с метаболическим синдромом

Пациентов с СД обязательно информируют о вероятности получения ложных отрицательных результатов ПЭТ/КТ исследования. При предварительной записи на исследование больного информируют также о необходимости соблюдения строгой диеты и регулярного использования гипогликемических препаратов для стабилизации уровня глюкозы в крови перед исследованием.

Пациентам с СД, принимающим перорально гипогликемические препараты, исследования назначаются, в первую очередь, утром, после ночного голодания. Прием пищи и гипогликемических препаратов разрешается лишь по завершении сканирования. У больных СД выполнение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ считается обоснованным при уровне глюкозы в крови, находящемся в диапазоне от 8,3 до 11,1 ммоль/л. [8]

Исследования о выполнении ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ пациентам с инсулинозависимым СД единичны [19]. В Центре (в Нур-Султане) вопросы целесообразности выполнения ПЭТ и оптимально эффективной подготовки к исследованию больных, принимающих инсулин, решаются индивидуально, в зависимости от цели исследования, гистологического типа опухоли, ее размера и локализации, степени компенсации СД, дозировки и видов используемых инсулиновых препаратов, с учетом лишнего веса у пациента и прочего. Больным с инсулинозависимым СД утром в день исследования вводится половина утренней дозы инсулина и разрешается легкий безуглеводный завтрак, время которого определяется, исходя из расчета минимального четырехчасового периода голодания перед введением 18F-ФДГ.

Уровень вводимой активности зависит от диагностических целей, используемого диагностического оборудования и регламентируется нормативными документами [10]. Для получения качественного изображения на ПЭТ/КТ-сканере с кристаллами типа BGO в режиме записи 2D при ПЭТ/КТ всего тела вводимая активность определяется из расчета 5-7 МБк на 1 кг массы тела пациента. Уровни вводимой активности для взрослых варьируют в диапазоне от 300 до 555 (в среднем, 370) МБк. Эффективная доза для пациента определяется, исходя из расчета: 0,019 мЗв на 1 МБк [19], что составляет от 5,7 до 10,5 (в среднем 7) мЗв. При записи данных в 3D-режиме уровень вводимой активности снижается, по сравнению с 2D-режимом, на 25-40%. [22]

Уровни вводимой активности и лучевые нагрузки для детей определяются с учетом коэффициентов, в зависимости от массы тела и используемого режима сбора данных, то есть 2D или 3D (таблицы 1,2). В соответствии с последними рекомендациями Комитета по дозиметрии и Педиатрического комитета Европейской ассоциации ядерной медицины, минимальная

вводимая активность 18F-ФДГ составляет 26 МБк для 2D-режима и 14 МБк для режима 3D (для младенцев с массой тела до 3 кг) [7]. Стремление к использованию низкой активности (менее 70 МБк) не должно приводить к потере диагностической информации.

Максимальной лучевой нагрузке при ПЭТ/КТ исследовании с 18F-ФДГ подвергается мочевой пузырь. Для уменьшения лучевой нагрузки пациентам рекомендуется обильное питье и частое опорожнение мочевого пузыря в течение шести или восьми часов после исследования.

18F-ФДГ вводится внутривенно, через предварительно установленный катетер, с последующим добавлением 10-15 мл физиологического раствора. В случае экстравазального введения препарата 18F-ФДГ может сконцентрироваться в региональных лимфоузлах путем реадсорбции из межклеточного пространства. Для исключения сомнительных или ложноположительных результатов препарат следует вводить в контралатеральную по отношению к очагу поражения конечность. Считается, что оптимальный участок тела для введения ЛП – поверхностная вена тыльной стороны стопы. Детям для уменьшения стресса при проведении исследования целесообразно обеспечить внутривенный доступ заранее.

Необходимо точно регистрировать время введения РФП и введенную активность (определяется она, как разница между измеренной на дозкалибраторе активностью: уровнем активности в шприце до введения пациенту и остаточной активностью в шприце после введения). Полученные данные используются при последующем анализе изображения с помощью полуколичественного метода.

Непосредственно перед началом сканирования для обеспечения комфортного состояния пациенту следует обязательно опорожнить мочевой пузырь. В большинстве случаев сканирование начинается через 60-90 мин после введения 18F-ФДГ, то есть по истечении времени, необходимого для адекватного распределения препарата в организме. Однако в зависимости от целей исследования и гистологического типа опухоли продолжительность накопления РФП (то есть интервал времени от момента введения препарата до начала сканирования) может увеличиваться [23]. Время накопления РФП также является одним из факторов, влияющих на значение SUV, поэтому

Таблица 1 – Рекомендуемые уровни вводимой активности для 2D и 3D режимов при ПЭТ/КТ исследовании с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) всего тела

Активность (МБк)	Масса тела (кг)							
	3	10	20	30	40	50	60-62	68
2D	26	70	126	178	229	277	329	363
3D	14	38	68	96	124	150	178	196

Таблица 2 – Коэффициенты для расчета эффективных доз облучения пациентов при ПЭТ/КТ исследованиях с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ)

Лекарственный препарат	Коэффициенты дозы (мЗв/МБк)				
	Взрослые	Дети			
		1-2 года	3-7 лет	8-12 лет	13-15 лет
18F-Фтордезоксиглюкоза	0.019	0.095	0.05	0.036	0.025

его необходимо фиксировать в протоколе и точно соблюдать при повторном исследовании. [24]

Сканирование

Стандартом выполнения ПЭТ/КТ для онкологических больных является обследование по протоколу исследования всего тела (whole body). В протокол включено обследование от мочки уха до верхней трети бедра. Необоснованное сокращение объема обследования может привести к потере важной диагностической информации. Известно, что ПЭТ/КТ позволяет выявлять очаги заболевания, которые не манифестируются клинически и не могут быть обнаружены с помощью других методов диагностики [25]. В определенных клинических ситуациях в протокол может быть включен головной мозг (при обследовании больных раком легкого, меланомой кожи) и нижние конечности (у больных с меланомой кожи, саркомами). При оценке эффективности лечения оптимальным является выполнение ПЭТ/КТ исследований до и после лечения на одном и том же сканере. Точное повторение протокола первоначального ПЭТ/КТ исследования (уровень вводимой активности, время накопления препарата, направление сканирования – от головы к ногам или наоборот, режим сбора данных, параметры реконструкции изображения) позволяет повысить диагностическую точность метода при сравнении полуколичественных показателей SUV первичного и повторного исследований. [26]

Сканирование выполняется в положении лежа на спине, с опущенными или поднятыми руками, продолжается 50-70 мин. Аксиальное поле видения большинства ПЭТ/КТ-сканеров составляет 15-20 см, поэтому для получения качественного изображения всего тела требуется от 5 до 7 перемещений стола сканера относительно гентри.

Изображение всего тела можно получить в совокупности последовательных статичных изображений отдельных его участков. При этом длина каждого отдельного изображения несколько меньше аксиального поля видения сканера, что исключает появление краевых дефектов изображения при его реконструкции.

Сканирование состоит из эмиссионного и трансмиссионного сканов. Последовательность и режимы протоколов сканирования различны и зависят от технических параметров используемой аппаратуры. Время сбора данных для эмиссионного скана определяется введенной активностью и массой тела пациента. При исследовании всего тела в 2D-режиме оно составляет 5-10, в 3D-режиме – 3-8 мин. Трансмиссия обеспечивает коррекцию эмиссионных данных на поглощение и рассеивание излучения (attenuation) окружающими тканями. Для получения трансмиссионного скана в большинстве сканеров используются вращающиеся стержневые источники германия-68. Длительность трансмиссионного сканирования определяется активностью трансмиссионных источников и составляет около 1/3 продолжительности эмиссионного скана. Выполнение коррекции аттенуации является обязательным при использовании количественного или полуколичественного анализа диагностического изображения, проводится автоматически при сопоставлении параметров последнего DQC- и трансмиссионно-

го сканов каждого пациента для каждого, определенного заранее, положения стола сканера.

В целях реконструкции изображения всего тела в настоящее время применяют итерационный алгоритм OSEM [28]. Параметры OSEM (число итераций и подмножеств) подбирают индивидуально для каждого сканера. Все реконструированные аксиальные изображения реориентируются по корональным и сагиттальным осям, количество и толщина которых определяются, исходя из целей диагностики.

Анализ изображения

Для интерпретации ПЭТ/КТ-изображения с 18F-ФДГ используется три основных метода: визуальная (качественная), полуколичественная и количественная оценка. [23,24,26]

Визуальный анализ изображения осуществляется по всем трем проекциям, направлен на выявление очагов или зон патологического накопления 18F-ФДГ (гипер- или аметаболизма) и основан на сравнении интенсивности накопления препарата в патологическом очаге и окружающих тканях. Недостатком метода является субъективизм в интерпретации данных. Применяется как в качестве самостоятельного способа анализа изображения, так и в комплексе с другими методами, особенно в случаях повторного выполнения ПЭТ/КТ для оценки эффективности ранее проведенного лечения. [8,20,29]

Полуколичественный метод анализа изображения используется для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений, также для оценки эффективности лечения при повторном выполнении ПЭТ/КТ исследования.

При анализе изображения всего тела наиболее распространенным полуколичественным показателем служит стандартизированное значение накопления – SUV. Величина SUV в патологическом очаге отражает интенсивность накопления препарата в определенной области, зависит от уровня введенной активности и объема распределения данной активности. Так, применяется несколько методов расчета SUV, зависящих от массы и площади поверхности тела пациента или от так называемой массы сухого тела (последние 2 метода являются наиболее точными). [29]

На значение SUV существенно влияют такие факторы, как уровень глюкозы в крови при введении 18F-ФДГ, продолжительность накопления препарата от момента его введения до времени сканирования выбранной области интереса, протокол сканирования, алгоритм реконструкции изображения, точность выбора и очерчивания области интереса. Кроме того, уровень SUV зависит от фоновой активности. Поэтому считается целесообразным подсчет SUV в референтном органе или ткани. Сравнение уровней SUV в референтном органе и патологическом очаге при первичном и последующем сканировании, а также точное воспроизведение всех вышеперечисленных параметров позволяет корректно оценить динамику SUV в области интереса при оценке эффективности схемы лечения. [8,20,29]

При выборе области интереса необходимо учитывать: интенсивность накопления препарата, воз-

возможность ограничения патологического очага от прилежащих структур и гетерогенность структуры очага. Область интереса для расчета SUV выбирается на аксиальном срезе изображения. Для ее выделения используется любой из существующих способов (ручной, автоматический по заданному пороговому значению накопления и так далее) [30]. Важно, чтобы выбранный метод выделения области интереса применялся стандартно относительно всех пациентов и точно воспроизводился при последующих исследованиях. Оценке подлежат все значения SUV (максимальное, среднее, минимальное) и объем области интереса, так как каждый из этих показателей может оказать влияние на определение динамики метаболических изменений в патологическом очаге. [31]

Количественный метод анализа изображения позволяет получить абсолютные значения концентрации ^{18}F -ФДГ в выбранных областях интереса в определенные моменты времени. Метод требует выполнения ПЭТ/КТ в динамичном режиме записи информации, серийного забора образцов артериальной крови, применяется только в научных целях. [32]

Результаты исследований с использованием количественного анализа изображения доказали, что накопление препарата в опухоли, ее метастазах и нормальных тканях – процессы меняющиеся, имеющие пики и плато, наступающие в различные временные промежутки после внутривенного введения ^{18}F -ФДГ [33]. Кинетика накопления ^{18}F -ФДГ зависит от комплекса изученных и не изученных факторов. При исследовании больных с односторонними опухолями выяснилось, что время максимального накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли (или время появления плато на кривых активность/время) существенно отличалось у различных пациентов. В большинстве случаев оно превышало 60 и 90 мин, то есть временной интервал, признанный оптимальным для начала сканирования при ПЭТ/КТ исследовании всего тела с ^{18}F -ФДГ [34]. Представленные кривые свидетельствуют о том, что при выполнении исследования через 60-90 мин после введения РФП в большинстве случаев анализируется патологический очаг в определенное время, когда накопление препарата в нем продолжает увеличиваться. Другие исследования показали, что значение SUV может существенно изменяться даже в течение 10-15 минут [23,24]. Знание вышеназванных фактов подчеркивает необходимость точного воспроизведения при повторении первичного протокола ПЭТ/КТ исследования у каждого конкретного больного при последующих исследованиях, с соблюдением временных интервалов сканирования определенных областей интереса.

Критерии интерпретации ПЭТ/КТ изображения

При оценке ПЭТ/КТ-изображения необходимо учитывать следующую информацию:

- историю болезни пациента;
- схемы проводимого лечения;
- предполагаемую информативность результатов (с учетом степени достоверности) ПЭТ/КТ в конкретной клинической ситуации;
- протокол сканирования;

- физиологическое распределения радиофармпрепарата ^{18}F -ФДГ в организме;
- определение локализации патологических очагов накопления ^{18}F -ФДГ в соответствии с параметрами методов структурной визуализации;
- интенсивность накопления радиофармпрепарата в патологических очагах;
- полуколичественную оценку патологических очагов, включенных в область интереса;
- корреляцию выявленных изменений с клинико-лабораторными данными и результатами других методов диагностики.

Ложноотрицательные результаты данного вида обследования могут быть обусловлены:

- небольшим размером патологического образования (с учетом разрешающей способности сканера) [35,11,33];
- низким уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ в определенных гистологических типах опухолей [36];
- использованием лекарственных средств, снижающих интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли (кортикостероидов и химиопрепаратов);
- применением препаратов, увеличивающих интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге и селезенке (гемостимулирующая терапия);
- высоким уровнем глюкозы в крови во время исследования (по состоянию здоровья пациента) [37];
- наличием смежных с опухолью областей активного физиологического накопления ^{18}F -ФДГ (это бурый жир, желудок, тонкий и/или толстый кишечник, лимфоидное кольцо Вальдейера) или примененного ранее терапевтического воздействия, маскирующего накопление введенного ранее препарата в опухоли (постлучевой фиброз, послеоперационное воспаление). [38]

Ложноположительные результаты, часто встречающиеся при проведении данного вида скрининга, могут быть обусловлены:

- артефактами изображения (преимущественно при анализе изображения без коррекции аттенуации, зачастую из-за смещения ПЭТ-и КТ-сканов) [40];
- особенностями физиологического накопления ^{18}F -ФДГ (в яичниках у женщин репродуктивного возраста, в кишечнике, буром жире, при фрагментарном накоплении препарата в миокарде, мышцах шейно-надключичных областей, мочеточниках, местах физиологических сужений пищевода);
- индивидуальными особенностями физиологического накопления препарата у детей (в тимусе, зонах роста в костях) [40];
- изменениями, связанными с проводимым лечением (при накоплении препарата в областях постлучевого фиброза, в кишечнике после химиотерапии, диффузно повышенном накоплении вводимого вещества в тимусе после химиотерапии или костном мозге и селезенке после гемостимулирующей терапии);
- наличием сопутствующих инфекционных и воспалительных заболеваний (при абсцессе, туберкулезе, саркоидозе, активном гранулематозе, тиреоидите, требующих соответствующего лечения). [41]

Планируя проведения ПЭТ/КТ, необходимо учесть целый ряд факторов: целесообразность ее выпол-

нения на определенном этапе лечения, вид проведенного лечения и его объем. В случае обследования на этапе лечения – сроки продолжения лечения, гистологический тип опухоли, локализацию опухолевого процесса и его распространенность, наличие клинически манифестированных осложнений после лечения, затрудняющих корректную интерпретацию результатов ПЭТ/КТ исследования (после пневмонии, воспалительных изменений в области интереса, включая обнаруженные после лучевой терапии, и послеоперационные изменения). [42]

Общепринятыми являются установленные соответствующими протоколами лечения сроки выполнения ПЭТ/КТ исследования: не ранее чем через 2 недели после окончания курса химиотерапии (с учетом сроков проведения последующего лечения указанный срок целесообразно продлить до четырех недель) и не ранее чем через три месяца после завершения курса лучевой терапии. После оперативного лечения сроки выполнения ПЭТ/КТ исследования зависят от объема проведенного ранее хирургического вмешательства (после полостных операций, к примеру, через три месяца).

Во врачебном заключении должна быть зафиксирована (в полном объеме и объективно) следующая информация:

- вид исследования, дата выполнения, введенный РФП, активность, место введения РФП, лучевая нагрузка, подготовка пациента (то есть введение диуретиков, седативных средств и и других лекарственных препаратов), уровень глюкозы перед введением 18F-ФДГ, цель проведения ПЭТ/КТ исследования;
- процедура выполнения ПЭТ/КТ исследования (продолжительность накопления РФП, тип сканера, режим сканирования, длительность сканирования);
- результаты исследования: анатомическая локализация выявленных изменений, интенсивность накопления в них 18F-ФДГ (при необходимости, с подробным перечислением значений SUV);
- сопоставление полученных результатов ПЭТ/КТ исследования с данными имеющихся методов диагностики или предшествующими ПЭТ/КТ исследованиями;
- в резюме, по возможности, следует дать четкую интерпретацию доброкачественного или злокачественного генеза выявленных изменений, указывать

обстоятельства, которые могут ограничить возможности применения метода сканирования в конкретной клинической ситуации, при необходимости следует обосновать необходимость проведения дополнительных исследований или динамическое ПЭТ/КТ-наблюдение. [6,42,33,20]

ВЫВОДЫ

Проведенный нами анализ показал, что ПЭТ/КТ исследование (скрининг) с 18F-ФДГ играет важную роль, несмотря на ряд недостатков, в обследовании онкологических больных. В последние годы метод стал широко использоваться для сокращения или интенсификации предварительно запланированного специфического лечения. Следовательно, стандартизация методики выполнения анализируемого нами высокотехнологичного исследования с применением радиофармпрепарата 18F-ФДГ обеспечит оптимально возможную точность ПЭТ/КТ при рутинном использовании.

SUMMARY

SULEIMANOV A.¹,

SADUAKASOVA A.², VINNIKOV D.¹,

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty c.,

²Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of The Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan c.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF PET/CT RESEARCHES WITH 18F-FLUORODESOXYGLUCOSE IN ONCOLOGIC PATIENTS

Positron emission tomography (PET) with computed tomography (CT) is one of the current techniques of molecular radionuclide imaging, which provides a qualitative and quantitative assessment of biochemical processes occurring in a living organism. The article contains information on how to perform 18-F-fluorodeoxyglucose PET/CT for whole-body examination. It analyzes factors that influence the accuracy of obtained results, methods for PET image analysis, and reasons for possible diagnostic errors.

Keywords: positron emission tomography, computed tomography, 18F-fluorodeoxyglucose, oncology, procedure, PET, CT, screening, treatment standards.

Литература:

1. Tarkin J.M., Joshi F.R., Rudd J.H. PET imaging of inflammation in atherosclerosis. – Nature Reviews Cardiology. – 2014. – №11. – P. 443-457.
2. Bucerius J., Vijgen G.H., Brans B., Bouvy N.D., Bauwens M., Rudd J.H., et al. Impact of bariatric surgery on carotid artery inflammation and the metabolic activity in different adipose tissues. – Medicine (Baltimore). – 2015. – №94. – P. 72-75.
3. The official website of the International Atomic Energy Agency dedicated to Professionals in Radiation Medicine. // Human Health Campus. [Электронный ресурс]: <https://humanhealth.iaea.org/hhw>.
4. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. – CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2011. – №6. – P. 69-90.
5. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Glimelius B., Haustermans K., et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. – Ann Oncol. – 2012. – №223. – P. 2479-2516.
6. Bombardieri E., Aktolun C., Baum R.P. et al. FDG-PET procedure guidelines for tumor imaging. – Eur J Nucl Med Mol Imag. – 2003. – №30(12). – P. 115-24.
7. Stauss J., Franzius C., Pfluger T., et al. Guidelines for 18F-FDG-PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. – Eur J Nucl Med Mol Imag. – 2008. – №35(8). – P. 1581-8.

8. Shankar L.K., Hoffman J.M., Bacharach S., et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG-PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. – *J Nucl Med.* – 2006. – №47(6). – P. 1059-66.
9. Delbeke D. Oncological applications of FDG-PET imaging. – *J Nucl Med.* – 1999. – №40. – P. 1706-15.
10. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 июня 2019 года №ҚР ДСМ-97 «Об утверждении санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности». [Электронный ресурс]: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1900018920>.
11. Wahl R.L., Henry C.A., Ethier S.P. Serum glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in rodents with mammary carcinoma. – *Radiology.* – 1992. – №183(6). – P. 43-7.
12. Thie J.A., Smith G.T., Hubner K.F. 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography sensitivity to serum glucose: a survey and diagnostic applications. – *Mol Imag Biol.* – 2005. – №7. – P. 361-8.
13. Руководство по эксплуатации Biograph TruePoint PET-CT, syngo MI.PET/CT 2009A. [Электронный ресурс]: www.usa.siemens.com/healthcare.
14. Fludeoxyglucose (18F) Injection. – *Eur Pharmacop*, 2002, 4:2316-9.
15. Margery J., Bonaerdel G., Vaylet F. et al. New dietary guidelines before FDG-PET, or how to simply improve validity. – *Rev Pneumol Clin.* – 2002. – №58. – 359 p.
16. Moran J.K., Lee B.K., Blaufox M.D. Optimization of urinary FDG excretion during PET imaging. – *Journal of Nuclear Medicine.* – 1999. – №40. – P. 1352-7.
17. Söderlund V., Larsson S.A., Jacobsson H. Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol. – *Eur J Nucl Med Mol Imag.* – 2007;34:1018-22.
18. Lindholm P., Minn H., Leskinen-Kallio S. et al. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer – a PET study. – *J Nucl Med.* – 1993;34:1-6.
19. Zhao S., Kuge Y., Tsukamoto E. et al. Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions. – *Eur J Nucl Med.* – 2001;28:730-5.
20. ICRP 80 – radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Annals of the ICRP volume 28/3 (ICRP)*. [Электронный ресурс]: <https://www.icrp.org/docs>.
21. Lartizen C., Comtat C., Kinahan P.E., et al. Optimization of injected dose based on noise equivalent count rates for 2- and 3-dimensional whole body PET. – *Nucl Med.* – 2002;43:1268-78.
22. Thie J.A., Hubner K.F., Smith G.T. Optimizing imaging time for improved performance in oncology PET studies. – *Molecular Biology Reports.* – 2002;4:238-44.
23. Beaulieu S., Kinahan P., Tseng J., et al. SUV varies with time after injection in (18)F-FDG-PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences. – *J Nucl Med.* – 2003;44:1044-50.
24. Bombardieri E., Crippa F. The increasing impact of PET in the diagnostic work-up of cancer patients – *Journal of Nuclear Medicine.* – Philadelphia: Lippincott, 2002, p. 75-121.
25. Weber W.A., Ziegler S.I., Thodtmann R., et al. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG-PET. – *J Nucl Med.* – 1999;40:1771-7.
26. Ramos C.D., Erdi Y., Gonen M., et al. FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered backprojection. – *Eur J Nucl Med.* – 2001;28:155-64.
27. Sugawara Y., Zasadny K.R., Neuhoff A.W., Wahl R.L. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. – *Radiology.* – 1999;213:521-5.
28. Boellaard R., Krak N.C., Hoekstra O.S., Lammertsma A.A. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. – *J Nucl Med.* – 2004;45:1519-27.
29. Stahl A., Ott K., Schwaiger M., Weber W.A. Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET. – *Eur J Nucl Med Mol Imag.* – 2004;31:1471-8.
30. Sundaram S.K., Freedman N.M., Carrasquillo J.A., et al. Simplified kinetic analysis of tumor 18F-FDG uptake: a dynamic approach. – *J Nucl Med.* – 2004;45:1328-33.
31. Graham M.M., Peterson L.M., Hayward R.M. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. – *Nuclear Medicine and Biology.* – 2000;27:647-55.
32. Lowe V.J., Delong D.M., Hoffman J.M., Coleman R.E. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. – *J Nucl Med.* – 1995;36:883-7.
33. Chen C.H., Muzie R.F., Nelson A.D. Jr. et al. Simultaneous recovery of size and radioactivity concentration of small spheroids with PET data. – *J Nucl Med.* – 1999;40:118-30.
34. Faulhaber P.F., Mehta L., Echt E.A., et al. Perfecting the practice of FDGPET: Pitfalls and artifacts 149-214. *Nucl Med Annual L.M. Freeman Ed. Lippincott Philadelphia*, 2002.
35. Diederichs C.G., Staib L., Glatting G., et al. FDG-PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. – *J Nucl Med.* – 1998;39:1030-3.
36. Engel H., Steinert H., Buck A., et al. Whole-body PET: physiologic and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. – *The Journal of Nuclear Medicine.* – 1996;37:441-6.
37. Bleckmann C.B., Dose J., Bohuslavizki K.H., et al. Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG-PET of breast cancer. – *J Nucl Med.* – 1999;40:2021-4.
38. Cook G.J., Maisey M.N., Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. – *Eur J Nucl Med.* – 1999;26:1363-78.
39. Stumpe K.D.M., Dazzi H., Schaffner A., et al. Infection imaging using whole-body FDG-PET. – *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2000. – №27. – P. 822-30.
40. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P., et al. 18F-FDG-PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does 18F-FDG uptake correlated with the viable tumour cell fraction? – *Eur J Nucl Med Mol Imag.* – 2003;30:682-8.
41. Castellucci P., Zinzani P., Nanni C., et al. 18F-FDG-PET early after radiotherapy in lymphoma patients. – *Cancer Biother Radiopharm.* – 2004;19:606-12.
42. Avril N.E., Weber W.A., Schwaiger M., Patel P.V., Pannu H.K., Jacene H.A., Fishman E.K., Wahl R.L. Monitoring response to treatment in patients utilizing PET. – *Radiol Clin North Am.* – 2005. – №43. – P. 189-204.