УДК 616-072.7:612.112

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ
РАДИОФАРМАПРЕПАРАТОМ «18-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА»
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРИ ПЭТ/КТ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

**Ахетов А.А., Шаназаров Н.А., Садуакасова А.Б., Тлеулесова И.К.,
Душняк Л.В., Люгай Е.А., Фет М.М., Сейдалин Н.К.**

*Больница Медицинского Центра управления делами Президента РК, Астана,
e-mail: nasrulla@inbox.ru*

Проведен анализ применения методики проведения ПЭТ/КТ исследования с мечеными 18F-FDG лейкоцитами с целью дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний и злокачественных новообразований. Проведен анализ причинно-следственной зависимости накопления меченных 18F-FDG лейкоцитов в ткани селезенки с эквивалентной дозой радиоактивности. Отмечено повышение накопления РФП в случае мечения лейкоцитов в паренхиме селезенки в среднем на 57,1 %, что подтверждает связывание лейкоцитов крови с РФП. Установлено повышение накопления меченных лейкоцитов в ткани селезенки с одновременным снижением накопления в паренхиме печени. Проведен корреляционный анализ зависимости накопления РФП в паренхиме селезенки. Отмечена средняя отрицательная корреляция между накоплением РФП в ткани селезенки и введенной дозой радиоактивности препарата, это свидетельствует о том, что количественное накопление РФП в ткани селезенки достоверно не зависит от дозы введенного препарата. Количественное накопление РФП в ткани селезенки не зависит от дозы введенного препарата, отмечается корреляция дозы меченных 18F-FDG лейкоцитов, с накоплением препарата в паренхиме селезенки. Методика мечения РФП – 18 FDG лейкоцитов дает основу для разработки критериев дифференциальной диагностики между злокачественными и воспалительными заболеваниями.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, меченые лейкоциты, 18-фтордезоксиглюкоза (18-ФДГ)

**THE USAGE OF TECHNOLOGY OF LABELING LEUKOCYTES
BY «18-FLUORODEOXYGLUCOSE» RADIOPHARMACEUTICAL
FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MALIGNANT
AND INFLAMMATORY DISEASES IN PET/CT STUDIES**

**Akhetov A.A., Shanazarov N.A., Saduakasova A.B., Tleulesova I.K.,
Dushnyak L.V., Lyugay E.A., Fet M.M., Seydalin N.K.**

*Medical centre hospital of President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan, Astana,
e-mail: nasrulla@inbox.ru*

An analysis of the application of the PET / CT technique to 18F-FDG-labeled leukocytes has been performed with the purpose of differential diagnosis of inflammatory diseases and malignant neoplasms. An analysis of the cause-effect dependence of the accumulation of 18F-FDG-labeled leukocytes in spleen tissues with an equivalent dose of radioactivity was carried out. An increase in accumulation of RFP in the case of labeling of leukocytes in the parenchyma of the spleen was observed on average by 57.1 %, which confirms the binding of blood leukocytes to RFP. An increase in the accumulation of labeled leukocytes in the tissue of the spleen with a simultaneous decrease in accumulation in the parenchyma of the liver has been established. The correlation analysis of the RFP accumulation in the parenchyma of the spleen was carried out. The average negative correlation between the accumulation of RFP in the spleen tissue and the administered dose of radioactivity of the preparation is noted, this indicates that the quantitative accumulation of RFP in the spleen tissue is not significantly dependent on the dose of the drug administered. The quantitative accumulation of RFP in the spleen tissue does not depend on the dose of the drug administered, there is a correlation of the dose of 18F-FDG-labeled leukocytes with the accumulation of the drug in the spleen parenchyma. The procedure for labeling RFP – 18 FDG leukocytes provides the basis for developing criteria for differential diagnosis between malignant and inflammatory diseases.

Keywords: PET/CT, labeled leukocytes, 18-fluorodeoxyglucose (18-FDH)

Среди всех методов ядерной диагностики только позитронная эмиссионная томография дает возможность визуализации хода биологических процессов *in vivo* [1], с высоким топометрическим разрешением. Технически это осуществляется помещением в поле зрения ПЭТ-камеры, объекта с введенным радиоактивным изотопом для определения локальной

концентрации следовых количеств этого вещества [1, 2].

Цель работы: отработать методику проведения ПЭТ/КТ исследований с мечеными лейкоцитами радиофармпрепаратом «18-фтордезоксиглюкоза» (далее – 18F-FDG) для проведения дифференциальной диагностики воспалительных и злокачественных заболеваний [2–4].

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали здоровые добровольцы после ознакомления с целью исследования и подписания информированного согласия на проведение диагностической процедуры.

ПЭТ/КТ исследование проводили дважды одному и тому же пациенту. Вначале с внутривенным введением ^{18}F -FDG, через 3–5 дней с введением меченых лейкоцитов ^{18}F -FDG.

Синтез радиофармпрепарата ^{18}F -FDG осуществлялся на специализированной производственной линии с контролем качества в каждой партии.

Радиоизотопное исследование проводили на позитронном эмиссионном томографе, совмещенном с компьютерным томографом в режиме «Total body». Из радиофармпрепаратов использовали ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (ФДГ), которую вводили медленно внутривенно в дозе 370–420 МБк. Исследование проводится натощак (не меньше 6 часов после приема пищи), с проведением гипергидратации (1,0–1,5 л воды перорально в течение 1 часа после введения радиофармпрепарата) для уменьшения уровня фоновой активности. После инъекции пациент находился в тихом затемненном помещении не менее 60 минут в состоянии покоя, с целью предотвращения накопления ФДГ в активированных мышцах. Перед выполнением исследования пациент опорожнял мочевой пузырь.

Для получения абсолютных значений уровня потребления глюкозы необходимы данные по мгновенному значению распределения активности радиофармпрепарата в тканях, которые исследуются, а также данные по уровню активности препарата в плазме артериальной крови в процессе исследования – «входной функции». Однако при практическом проведении ПЭТ-исследования невозможно получить объективные данные по мгновенному значению концентрации РФП в органах и тканях, поэтому проводится измерение накопленной во время сканирования активности и математически высчитывается среднее значение концентрации. Определение

артериальной входной функции обычно осуществляется забором проб крови из катетера, установленного в лучевой артерии в течение всего исследования с наиболее возможной частотой. Эта процедура представляет дополнительные сложности при проведении исследования: во-первых, она является инвазивной и имеет определенные риски развития осложнений, во-вторых, концентрация РФП в крови, полученной из лучевой артерии, отражает не истинную входную функцию (концентрацию препарата в капиллярах ткани) – а относительную и имеет отличия от истинной, во временном сдвиге и в форме, что может являться источником ошибки [1, 2].

В нашем исследовании мы использовали упрощенную оценку метаболизма. Она высчитывалась по формуле: величина метаболизма равна пропорциональной концентрации накопления РФП в интересующей области. Этот полуколичественный метод оценки standardized uptake value (SUV – стандартизированный уровень накопления), является наиболее распространенным и представляет индекс накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в тканях, вычисляемый путем нормализации концентрации ФДГ к введенной активности на грамм массы тела [1, 2].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено обследовано 15 здоровых лиц, из них 12 (80%) женщин и 3 (20%) мужчин. Возраст пациентов варьировал от 34 до 65 лет. Каждому пациенту присвоен порядковый код исследования. Список пациентов с введенными дозами РФП представлен в табл. 1.

Одной из задач нашего исследования явилось проведение анализа причинно-следственной зависимости накопления меченных ^{18}F -FDG лейкоцитов в ткани селезенки с эквивалентной дозой радиоактивности [5, 6].

Таблица 1

Список пациентов с введенными дозами РФП

№ п/п	Код	Дата рождения	Доза РФП, мКи	Вес тела, кг
1	Код 1	03.01.1966	10	75
2	Код 2	14.05.1967	14	100
3	Код 3	19.10.1977	9	65
4	Код 4	14.04.1979	8	59
5	Код 5	29.05.1969	13	97
6	Код 6	14.08.1962	12	85
7	Код 7	13.09.1950	10	75
8	Код 8	29.08.1973	7	48
9	Код 9	25.11.1950	5	103
10	Код 10	18.04.1958	10	75
11	Код 11	20.06.1961	12	87
12	Код 12	08.06.1970	11	80
13	Код 13	10.03.1951	7	55
14	Код 14	21.07.1959	9	70
15	Код 15	30.09.1948	10	74

Теоретически мы предполагали накопление меченных ^{18}F -FDG лейкоцитов в селезенке, как показатель активного скопления клеток белой крови в данном органе. Поэтому всем пациентам прицельно измеряли показатель накопления РФП (SUV max) в паренхиме селезенки, как один из достоверных данных о соединении лейкоцитарной массы с радиофармпрепаратом. На основании этого проведен сравнительный анализ количественного соотношения индекса накопления ^{18}F -FDG и меченных лейкоцитов в тканях печени и селезенки у здоровых лиц при ПЭТ/КТ исследовании [5, 6].

Количественное соотношение индекса накопления меченных ^{18}F -FDG лейкоцитов в тканях печени и селезенки у здоровых лиц при ПЭТ/КТ исследовании с 18 -фтордезок-

сиглюкозой и меченных ^{18}F -FDG лейкоцитов представлено в табл. 2.

Как видно из приведенной выше таблицы, отмечается повышение накопления РФП в случае мечения лейкоцитов в паренхиме селезенки в среднем на 57,1%. На рис. 1 представлены кривые накопления ^{18}F -FDG и ^{18}F -FDG меченных лейкоцитов в паренхиме селезенки.

На рис. 2 представлена диаграмма в сравнительном аспекте индексов накопления ^{18}F -FDG и меченных лейкоцитов ^{18}F -DG в паренхиме селезенки.

Анализируя полученные данные, наглядно демонстрируется повышение накопления РФП в случае с меченными лейкоцитами, что подтверждает факт связывания лейкоцитов крови с РФП.

Таблица 2

Сводная таблица накопления РФП в ткани печени и селезенки

Код пациента	18-фтордезоксиглюкоза		Меченые лейкоциты 18-фтордезоксиглюкозой	
	в ткани печени	в ткани селезенки	в ткани печени	в ткани селезенки
Код 1	2,0	1,0	1,4	4,4
Код 2	2,0	1,0	1,2	1,6
Код 3	2,0	1,4	2,0	1,9
Код 4	2,0	1,0	1,3	1,6
Код 5	2,4	1,2	2,0	5,3
Код 6	2,3	1,4	1,0	1,2
Код 7	3,4	2,0	1,8	3,8
Код 8	2,0	1,7	1,7	2,0
Код 9	6,5	1,5	2,0	1,6
Код 10	2,6	1,7	4,0	8,3
Код 11	2,5	1,7	5,2	8,2
Код 12	2,1	1,9	4,2	6,7
Код 13	2,5	2,3	2,7	2,3
Код 14	2,0	1,4	2,0	2,6
Код 15	2,0	1,8	1,8	2,3

Рис. 1. Кривые накопления (SUV max) в ткани селезенки

Рис. 2. Гистограмма индексов накопления (SUV max) 18-FDG и меченных лейкоцитов 18-FDG в паренхиме селезенки

Рис. 3. ПЭТ/КТ-картина (код 5) с введением 18F-FDG

Клинический пример. Код пациента 5. На рис. 3 представлены данные ПЭТ/КТ исследования с измерением SUV max в паренхиме селезенки и печени.

Отмечается визуальное повышенное накопление РФП меченных лейкоцитов в паренхиме селезенки. Индексы накопления РФП в паренхиме печени и селезенки представлены на рис. 4, они достоверно свидетельствуют о гиперфиксации РФП в ткани селезенки.

При исследовании с мечеными лейкоцитами РФП с одновременным повышением накопления РФП в ткани селезенки отмечается снижение в среднем на 10–12% накопления РФП в ткани печени. Клинический пример – код пациента 1 на рис. 5, а, б.

На рис. 6 представлена диаграмма в сравнительном аспекте индексов накопления 18-FDG и меченных лейкоцитов 18-FDG в паренхиме печени.

Таким образом, нами установлено повышение накопления меченых лейкоцитов в ткани селезенки с одновременным снижением накопления в паренхиме печени. Полученные путем выделения лейкоцитарной массы из крови больного и соединенные с 18-FDG, лейкоциты связываются с препаратом и устремляются с током крови в ткань селезенки. Данные, полученные в ходе исследования дают надежду на эффективность использования меченных 18-FDG лейкоцитов для дифференциальной диагностики между воспалением и злокачественным поражением.

При анализе исследований нас заинтересовал вопрос о связи накопления 18-FDG и меченных лейкоцитов 18-FDG с дозой введенного РФП. Мы провели корреляционный анализ зависимости накопления РФП в паренхиме селезенки.

Рис. 4. ПЭТ/КТ-картина всего тела (код 5) с введением ^{18}F -FDG меченных лейкоцитов

а)

б)

Рис. 5. Код пациента 1: а – ПЭТ/КТ-картина с введением ^{18}F -FDG, б – ПЭТ/КТ-картина с введением меченных ^{18}F -FDG лейкоцитов

Рис. 6. Гистограмма индексов накопления (SUV max) ^{18}F -FDG и меченных лейкоцитов ^{18}F -FDG в паренхиме печени

Корреляционная зависимость накопления $^{18}\text{-FDG}$ в ткани селезенки с количественным соотношением дозы РФП представлена в табл. 3.

Из приведенных данных видно, что отмечена средняя отрицательная корреляция между накоплением РФП в ткани селезенки и введенной дозой радиоактивности препарата, которая свидетельствует о том, что количественное накопление РФП в ткани

селезенки достоверно не зависит от дозы введенного препарата.

При определении корреляционной зависимости накопления РФП мечеными лейкоцитами в ткани селезенки мы наблюдали обратную картину.

Корреляционная зависимость накопления меченных лейкоцитов РФП в ткани селезенки с дозой введенного РФП представлена в табл. 4.

Таблица 3

Корреляционная зависимость накопления $^{18}\text{-FDG}$ в ткани селезенки с дозой введенного РФП

Код пациента	Доза РФП	Накопление в ткани селезенки (SUV max)	Коэффициент корреляции
Код 1	10	1,0	-0,53
Код 2	14	1,0	-0,62
Код 3	9	1,4	-0,63
Код 4	8	1,0	-0,59
Код 5	13	1,2	-0,54
Код 6	12	1,4	-0,57
Код 7	10	2,0	-0,62
Код 8	7	1,7	-0,52
Код 9	5	10,5	-0,56
Код 10	10	1,7	-0,57
Код 11	12	1,7	-0,56
Код 12	11	1,9	-0,42
Код 13	7	2,3	-0,51
Код 14	9	1,4	-0,50
Код 15	10	1,8	-0,58

Таблица 4

Корреляционная зависимость накопления меченных лейкоцитов $^{18}\text{-FDG}$ в ткани селезенки с дозой введенного РФП

Код пациента	Доза РФП	Накопление в ткани селезенки (SUV max)	Коэффициент корреляции
Код 1	10	4,4	0,37
Код 2	14	1,6	0,33
Код 3	9	1,9	0,38
Код 4	8	1,6	0,37
Код 5	13	5,3	0,33
Код 6	12	1,2	0,39
Код 7	10	3,8	0,34
Код 8	7	2	0,38
Код 9	5	1,6	0,41
Код 10	10	8,3	0,36
Код 11	12	8,2	0,37
Код 12	11	6,7	0,35
Код 13	7	2,3	0,33
Код 14	9	2,6	0,33
Код 15	10	2,3	0,34

Как видно из табл. 4, отмечается умеренная положительная корреляционная зависимость между количественным накоплением меченных лейкоцитов РФП в ткани селезенки с введенной дозой препарата.

Вывод – чем больше доза радиофармпрепарата с мечеными лейкоцитами, тем больше накопление препарата в паренхиме селезенки.

Туморотропность испытанных к настоящему времени радиофармацевтических препаратов определяется различными факторами. Часть этих веществ избирательно поступает в опухоль метаболическим путем, в связи с большой утилизацией в опухоли определенных веществ, вследствие изменения ее обмена веществ и более высокой по сравнению с нормальными тканями потребности в этих продуктах (аминокислоты, некоторые белки, микроэлементы и, др.). Другие препараты могут задерживаться в опухоли механическим путем, вследствие известного изменения опухолевых сосудов, в частности нарушения их проницаемости, наряду с большой васкуляриностью некоторых опухолей. Возможно также поступление изотопа в опухоль с использованием меченых антител к известным опухолевым антигенам. Использование известных туморотропных веществ для положительного сканирования в значительной мере повышает диагностическую информацию. Однако отсутствие специфического вещества, тропного только к злокачественным опухолям или воспалительным изменениям, обуславливает определенный процент диагностических ошибок. Ложноположительные результаты бывают значительно реже, чем ложноотрицательные. Это объясняется

тем, что туморотропные вещества, как правило, не поступают в доброкачественные опухоли, кисты, рубцовые ткани, но в то же время они не накапливаются в некротизирующихся участках опухоли и, наоборот, способны фиксироваться в активных воспалительных очагах. Последние два момента и таят в себе возможность ошибочных заключений. Данная методика мечения лейкоцитов РФП – 18-FDG дает нам надежду для разработки критериев дифференциальной диагностики между злокачественными и воспалительными заболеваниями, тем самым можно повысить процент истинно положительных заключений при ПЭТ/КТ исследованиях.

Список литературы

1. Basu S., Zhuang H., Torigian D.A., Rosenbaum J., Chen W., Alavi A. Functional imaging of inflammatory diseases using nuclear medicine techniques // *Semin. Nucl. Med.* 2009 Mar; 39(2):124-45. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2008.10.006.
2. Yilmaz S et. al. Comparison of FDG and FDG-labeled leukocytes PET/CT in diagnosis of infection // *Nuklearmedizin*. 2015; 54(6):262-71. DOI: 10.3413/Nukmed-0724-15-02.
3. Bhattacharya A et. al. Segmental hepatic concentration of 18F-FDG-labeled autologous leukocytes causing a «pseudo-lesion» on PET/CT in a patient with transient hepatic attenuation difference // *Clin. Nucl. Med.* 2013 Oct;38(10):e399-401. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318279ec84.
4. Bhattacharya A, et al. PET/CT with 18F-FDG-labeled autologous leukocytes for the diagnosis of infected fluid collections in acute pancreatitis // *J. Nucl. Med.* 2014 Aug; 55(8):1267-72. DOI: 10.2967/jnumed.114.137232.
5. Yilmaz S., Asa S., Ozhan M., Halac M. Graft infection imaging with FDG and FDG-labeled leukocytes // *Intern. Med.* 2013;52(9):1009-10.
6. Aarntzen EH. Et al. Early identification of antigen-specific immune responses in vivo by [18F]-labeled 3'-fluoro-3'-deoxy-thymidine ([18F]FLT) PET imaging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011 Nov 8; 108(45):18396-9. DOI: 10.1073/pnas.1113045108.