



А.В. Леонтьев<sup>1</sup>   
М.М. Ходжибекова<sup>1</sup>   
А.И. Халимон<sup>1</sup>   
М.Т. Кулиев<sup>1</sup>   
Г.Ф. Хамадеева<sup>1</sup>   
Т.Л. Антонеvская<sup>1</sup>   
Т.Н. Лазутина<sup>1</sup>   
А.Д. Каприн<sup>2</sup>

## Роль ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в диагностике рака шейки матки

<sup>1</sup> Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-й Боткинский проезд, д. 3, Москва, 125284, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Королева, д. 4, Обнинск, 249031, Российская Федерация

✉ Ходжибекова Малика Маратовна; [malika\\_25@mail.ru](mailto:malika_25@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), доказала свою высокую информативность в диагностике различных злокачественных опухолей. При ПЭТ/КТ исследовании учитываются биологические и морфологические данные, что позволяет точно локализовать распространенность процесса и, соответственно, полноценно определить стадию заболевания. Одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин является характеризующийся высокой смертностью рак шейки матки (РШМ). Эффективность лечения РШМ зависит от ранней диагностики, которая непосредственно связана с оценкой местной распространенности опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов до лечения, а также выявлением рецидива заболевания. Цель работы — анализ возможностей метода ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ и другими радиофармацевтическими лекарственными средствами (РФЛС) в диагностике РШМ, оценке эффективности терапии, а также рассмотрение перспектив применения других РФЛС в качестве биомаркеров ответа опухоли на терапию. Злокачественные новообразования шейки матки обладают высокой гликолитической активностью, поэтому применение ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в комплексной диагностике пациентов с РШМ превосходит другие традиционные методы визуализации, в особенности в выявлении поражения лимфатических узлов, обнаружении отдаленных метастазов. Кроме того, доказана важная роль ПЭТ/КТ в оценке эффективности лечения РШМ. Дальнейшие перспективы развития ПЭТ/КТ в визуализации злокачественного поражения шейки матки связаны с изучением возможностей применения других специфических радиофармацевтических лекарственных средств для получения информации о биологических процессах, являющихся основой роста опухолевой клетки — метаболизме, пролиферативной активности, оксигенации.

**Ключевые слова:** ПЭТ/КТ; <sup>18</sup>F-ФДГ; радиофармацевтическое лекарственное средство; рак шейки матки

**Для цитирования:** Леонтьев А.В., Ходжибекова М.М., Халимон А.И., Кулиев М.Т., Хамадеева Г.Ф., Антонеvская Т.Л., Лазутина Т.Н., Каприн А.Д. Роль ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в диагностике рака шейки матки. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):444–454. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-444-454>

A.V. Leontyev<sup>1</sup>   
M.M. Khodzhbekova<sup>1</sup>   
A.I. Khalimon<sup>1</sup>   
M.T. Kuliev<sup>1</sup>   
G.F. Khamadeeva<sup>1</sup>   
T.L. Antonevskaya<sup>1</sup>   
T.N. Lazutina<sup>1</sup>   
A.D. Kaprin<sup>2</sup> 

## $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the Diagnosis of Cervical Cancer

<sup>1</sup> P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Centre,  
3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Radiological Centre,  
4 Korolev St., Obninsk 249031, Russian Federation

✉ **Malika M. Khodzhbekova**; [malika\\_25@mail.ru](mailto:malika_25@mail.ru)

### ABSTRACT

Positron emission tomography coupled with computed tomography (PET/CT) has proven to be highly informative in the diagnosis of various malignant tumours. PET/CT examination takes into account biological and morphological data, which allow accurate tumour localisation and full staging of the disease, respectively. Cervical cancer (CC) is one of the most common, high-mortality cancers in women. The effectiveness of CC treatment depends on early diagnosis, which is connected to the assessment of local tumour spread and metastatic lymph node involvement and to the detection of disease recurrence. The aim of the study was to analyse the possibility of using PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG for the diagnosis of CC and the evaluation of treatment effectiveness. Additionally, the study aimed to analyse the potential of using other radiopharmaceuticals as biomarkers for the assessment of tumour response. Cervical malignancies are characterised by high glycolytic activity, which explains the superiority of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT over other traditional imaging methods in comprehensive diagnosis of patients with CC and, especially, in detecting nodal involvement and distant metastases. Also,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT plays an important part in the assessment of treatment effectiveness in CC patients. Further development of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT potential in the visualisation of malignant cervical lesions is associated with investigating the possibilities of using other specific radiopharmaceuticals to obtain information about the biological processes that support tumour cell growth: metabolism, proliferative activity, and oxygenation.

**Key words:** PET/CT;  $^{18}\text{F}$ -FDG; radiopharmaceutical product; cervical cancer

**For citation:** Leontyev A.V., Khodzhbekova M.M., Khalimon A.I., Kuliev M.T., Khamadeeva G.F., Antonevskaya T.L., Lazutina T.N., Kaprin A.D.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the diagnosis of cervical cancer. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):444–454. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-444-454>

### Введение

Рак шейки матки (РШМ) является наиболее распространенной онкологической патологией органов репродуктивной системы женщин, занимающей 5-е место в структуре всех злокачественных новообразований (6,4%) и 2-е место после рака тела матки среди онкологической патологии у женщин. Анализ эпидемиологических данных показывает, что заболеваемость РШМ среди женщин репродуктивного возраста увеличивается, III–IV стадии диагностируются в 38,9% случаев [1, 2]. Несмотря на широкое внедрение в практику теста Папаниколау для скрининга РШМ, а также вакцинации против вируса папилломы человека, заболевание остается

основной угрозой здоровью женщин [3] и приводит примерно к 150 000 смертей в год во всем мире [4]. Примерно у трети больных РШМ заболевание рецидивирует в течение первых 2 лет после завершения основного лечения [5]. В связи с этим точное стадирование заболевания и оценка прогностических факторов необходимы для выбора междисциплинарного подхода к терапии.

Ведущую роль в диагностике, оценке эффективности лечения и наблюдении больных РШМ играют магнитная резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ). Согласно клиническим рекомендациям «Рак шейки матки»<sup>1</sup> (далее — клинические рекомендации

<sup>1</sup> Рак шейки матки. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak\\_shejki\\_matki.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf)

Минздрава России (2020 г.)) в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения рекомендуется выполнять МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием всем пациенткам с РШМ. КТ органов малого таза и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием показана в тех ситуациях, когда проведение МРТ невозможно. Анализ данных литературы демонстрирует, что МРТ информативнее КТ при оценке глубины инвазии и перехода опухоли на параметрий и смежные органы и составляет 71–97% [6]. Европейское общество урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) в 2019 г. (далее — рекомендации ESUR (2019 г.)) проанализировало пересмотренную систему стадирования РШМ — FIGO (классификация Международной федерации гинекологов и акушеров) 2018 г., обновленные клинические рекомендации и последние данные научной литературы<sup>2</sup>. В рекомендациях ESUR МРТ также названа основным методом установления стадии заболевания, мониторинга и оценки ответа на выполненное лечение и выявления рецидива заболевания.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) всего тела, в соответствии как с клиническими рекомендациями Минздрава России (2020 г.), так и с руководством ESUR, играет важную роль в обнаружении метастатически измененных лимфатических узлов, а также отдаленных метастазов. Преимуществом ПЭТ/КТ перед другими традиционными методами лучевой диагностики, которые оценивают поражение органов и систем главным образом по изменению их размеров и структуры, является принцип функциональной визуализации опухолей. Данная особенность метода позволяет использовать его для выявления опухолевых поражений в ситуациях, когда структурные изменения не определяются или неспецифичны, а также для оценки раннего ответа злокачественного новообразования на противоопухолевую терапию [7–10].

Радиофармацевтические лекарственные средства (РФЛС), применяемые при ПЭТ/КТ, позволяют получить информацию об активности опухолевых клеток, их биологической природе. При выполнении ПЭТ/КТ исследования с целью оценки эффективности лечения изменение уровня аккумуляции РФЛС в опу-

холи и метастатических очагах помогает оценить ответ на полученную терапию. Основным препаратом, используемым в ПЭТ/КТ диагностике РШМ, является 2-(<sup>18</sup>F)-фтор-2-дезоксид-глюкоза (<sup>18</sup>F-ФДГ). Интенсивное накопление <sup>18</sup>F-ФДГ в опухоли и в метастатических лимфатических узлах свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания [11]. Применение других РФЛС, обладающих определенной специфичностью к различным биологическим процессам в опухолевых клетках, способствует выявлению более агрессивных опухолей, определению резистентности или чувствительности опухоли к тому или иному виду лечения. Например, <sup>64</sup>Cu-диацетил-бис-N-метилтиосемикарбазон (<sup>64</sup>Cu-АТСМ) имеет способность накапливаться в участках гипоксии опухоли, что может быть использовано для прогнозирования и планирования лучевой терапии [12, 13].

Цель работы — анализ возможностей метода ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ и другими РФЛС в диагностике РШМ, оценке эффективности терапии, а также рассмотрение перспектив применения других РФЛС в качестве биомаркеров ответа опухоли на терапию.

#### **ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в диагностике рака шейки матки**

ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ является основным методом радионуклидной диагностики, применяемым при РШМ. Высокий уровень гликолитической активности опухолевых клеток способствует повышенному захвату <sup>18</sup>F-ФДГ злокачественными новообразованиями, так как происходит интенсивное потребление глюкозы в больших количествах в качестве энергетического субстрата для быстрого деления и размножения злокачественных клеток. Таким образом, чем агрессивнее опухоль, тем в больших количествах она накапливает <sup>18</sup>F-ФДГ [11]. Интенсивность накопления <sup>18</sup>F-ФДГ в опухоли также зависит от уровня глюкозы в плазме крови. При гипергликемических состояниях накопление <sup>18</sup>F-ФДГ в опухоли может быть снижено и отображение реального уровня активности опухолевых клеток затруднено [11, 14].

Гистологические исследования различных образцов ткани из шейки матки, включая доброкачественный эпителий, диспластические формы с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени (CIN1, CIN2, CIN3) и РШМ, показали значительную

<sup>2</sup> ESUR Guidelines on contrast agents 10.0.

гиперэкспрессию GLUT-1 транспортеров глюкозы при тяжелой дисплазии CIN3 (уровень статистической значимости  $p < 0,01$ ) и раке шейки матки ( $p < 0,001$ ) в сравнении с доброкачественными процессами в шейке матки [15, 16]. Кроме того, при РШМ отмечается гиперэкспрессия ключевых ферментов гликолитического пути, особенно гексокиназы I и II типов. Также крупные опухоли характеризуются повышенной пролиферативной активностью, неоваскуляризацией и наличием участков с выраженной гипоксией [17]. Все эти факторы способствуют повышенному захвату  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухоли у больных с РШМ.

Дополнительной и очень важной характеристикой ПЭТ/КТ в оценке опухолевого поражения шейки матки является полуколичественная оценка уровня аккумуляции РФЛС в патологических очагах. С этой целью применяется показатель стандартизированного уровня захвата препарата SUV (standardised uptake value), отражающий уровень концентрации РФЛС в опухолевом очаге с учетом площади поверхности тела пациента, введенной активности и поправки на период полураспада радиоактивного изотопа. Максимальное значение показателя SUV ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) отображает максимальную активность РФЛС в наиболее метаболически активной части очага. Однако данный метод имеет свои недостатки, например сравнение показателей  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , полученных на разных томографах, затруднено ввиду широкой вариабельности методов сбора данных, реконструкции изображений и анализа информации. В связи с этим сравнение показателей  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , полученных на различных системах ПЭТ/КТ, требует строгого выполнения стандартных протоколов и тщательного контроля качества изображений [18, 19].

Низкодифференцированные опухоли, а также опухоли с гистологической картиной плоскоклеточного рака имеют наиболее высокий уровень метаболизма глюкозы. Высокая метаболическая активность опухолевых очагов ассоциирована с худшим прогнозом течения заболевания [20, 21]. Вместе с тем выполнение ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в рамках скрининга РШМ нецелесообразно ввиду ее низкой эффективности при выявлении ранних стадий и высокой стоимости процедуры. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может применяться при первичном стадировании РШМ для выявления пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, с целью планирования лучевой

терапии и оценки эффективности лечения, а также для выявления рецидивов.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2020 г.) ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ на этапе первичного стадирования рекомендуется выполнять пациенткам с подозрением на отдаленное метастазирование заболевания в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения. В рекомендациях ESUR (2019 г.) присутствует точное указание стадии РШМ: стадия T1b2 по классификации TNM (стадия IB3, FIGO), когда применение ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является целесообразным и помогает ответить на вопросы, касающиеся оценки распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения. При планировании лучевой терапии (ЛТ) и химиолучевой терапии (ХЛТ) рекомендуется включение ПЭТ/КТ в диагностический алгоритм с целью коррекции плана лучевого лечения (изменение поля облучения, определение необходимости применения дополнительной дозы). Следующим этапом применения ПЭТ/КТ является оценка эффективности лечения – выполняется через 3–6 мес. после окончания ХЛТ. В постоперационном периоде ПЭТ/КТ рекомендуется применять при наличии факторов риска прогрессирования (критерии Peters, Sedlis) перед адъювантной терапией (ХЛТ, химиотерапия (ХТ), ЛТ) и далее с соблюдением сроков выполнения ПЭТ/КТ (не менее 4 нед. после ХТ, не менее 12 нед. после ХЛТ, ЛТ) [22, 23]. Также на отдаленных этапах наблюдения за пациентами с РШМ при наличии результатов, полученных традиционными методами лучевой диагностики, которые позволяют предположить рецидив заболевания, регионарное и отдаленное метастазирование, и при повышении уровня онкомаркеров, целесообразно выполнение ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ<sup>3</sup>.

#### **Первичное стадирование рака шейки матки.**

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не применяется для стадирования РШМ по T-критерию из-за ограниченного пространственного разрешения метода. МРТ на настоящий момент является методом выбора для визуализации первичной опухоли, в том числе ее местного распространения. Однако рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ у пациентов с размером опухоли более 4 см (стадия IB3) в связи с высоким риском метастатического поражения лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов [24, 25]. Согласно данным ряда исследований ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ,

<sup>3</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Cervical cancer. Version 1.2022.



в сравнении с МРТ и КТ, является наиболее информативным методом диагностики (показатели чувствительности и специфичности 72 и 96% соответственно) [6, 26]. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ рутинно не используется для оценки поражения лимфатических узлов на ранних стадиях РШМ. При ранних стадиях заболевания поражение лимфатических узлов встречается редко и проявляется в виде микрометастазов, которые невозможно визуализировать в связи с ограниченным пространственным разрешением метода. Так, в исследовании [27] у пациенток с РШМ на ранних стадиях (IA–IIA) показатели чувствительности ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ при выявлении пораженных лимфатических узлов таза и парааортальной группы были низкими – 53 и 25% соответственно. Однако при местно-распространенном РШМ диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ выше, чем МРТ или КТ, как ввиду возможности выявления поражения забрюшинных лимфатических узлов (встречается у 15–30% пациенток из этой группы), что позволяет скорректировать поля облучения при ЛТ, так и визуализации отдаленных метастазов [28]. Важным преимуществом ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в сравнении с традиционными методами визуализации является возможность выявления с высокой точностью (до 94%) не только метастатического поражения неувеличенных лимфатических узлов, но и отдаленных метастазов, которые не были обнаружены при стандартном алгоритме обследования [29]. Такие результаты достигаются, в том числе, благодаря возможности сканирования всего тела в рамках одного исследования. Наличие отдаленных метастазов, особенно за пределами парааортальной области, обычно подразумевает изменение стратегии лечения. У 40% пациентов с метастазами в парааортальные лимфоузлы при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ диагностируются также метастазы в надключичные лимфоузлы [30].

При гранулематозных и реактивных изменениях в шейных, подмышечных, внутригрудных и паховых лимфатических узлах могут быть получены ложноположительные результаты [31]. Метастатическое поражение лимфатических узлов этих групп, за исключением средостения, не является типичным для РШМ, и, следовательно, положительные результаты ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ на этих уровнях следует интерпретировать с осторожностью. Метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов при отсутствии метастазов на уровне тазовых лимфатических узлов нетипично для РШМ.

### Оценка результатов лечения рака шейки матки с использованием ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ

**Оценка эффективности лечения.** Применение ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ для ранней оценки эффективности лечения может быть предпочтительнее анатомической визуализации (КТ, МРТ) ввиду того, что метаболические изменения предшествуют анатомическим.

Несоблюдение временных интервалов может приводить как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам [32]. Оптимальные сроки для оценки эффективности проведенного лечения составляют не менее 8 нед. после хирургического вмешательства и 12 нед. после ХЛТ [33]. Наличие резидуальной метаболически активной опухолевой ткани после завершения ХЛТ выступает отрицательным прогностическим фактором 5-летней выживаемости. Например, в серии работ показано, что 5-летняя выживаемость составила 92% у пациенток при отсутствии очагов гиперфиксации <sup>18</sup>F-ФДГ, 46% – при наличии резидуальной опухолевой ткани и 0% – при появлении новых очагов патологического накопления <sup>18</sup>F-ФДГ со средней продолжительностью жизни 3 мес. [34, 35]. У пациенток с местно-распространенным РШМ рекомендуется проводить ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ через 3–6 мес. после ХЛТ для выявления бессимптомного прогрессирования опухолевого процесса/раннего рецидива, а также при планировании терапии спасения – в объеме экзисцерации малого таза или дистанционной лучевой терапии, ввиду высокой чувствительности метода в выявлении отдаленных метастазов.

**Рецидив рака шейки матки.** Раннее обнаружение рецидива РШМ коррелирует с большей выживаемостью пациенток. Проведение ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ позволяет определить группу пациенток с высоким риском локорегионального рецидива и в ранние сроки выявить рецидив или продолженный рост, а также метастатическое поражение с высокой диагностической эффективностью. В метаанализе, проведенном Y. Chu и соавт., определены чувствительность и специфичность этого метода в определении местного рецидива – 82 и 98% соответственно, в определении отдаленных метастазов – 87 и 97% соответственно [36]. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ может использоваться для обнаружения рецидива заболевания у пациенток с возрастающими значениями показателей онкомаркеров. Так, в работе R.A. Brooks и соавт. у пациенток с повышением уровня антигена плоскоклеточной карциномы чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в выявлении

рецидива составили 100 и 83,3% соответственно [37]. Кроме того, проведение ПЭТ/КТ рекомендовано у пациенток при подозрении на рецидив с неоднозначными результатами других методов визуализации.

### Демонстрация возможностей ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ (собственные результаты)

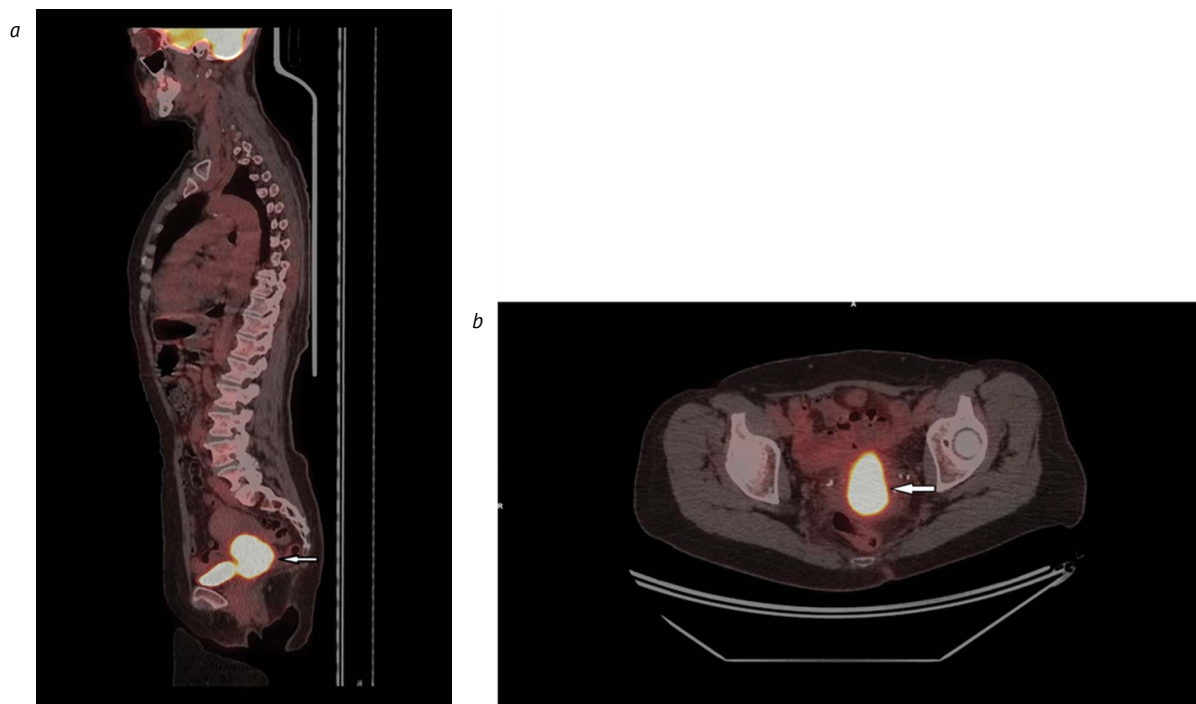
Возможности ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для визуализации РШМ продемонстрированы нами на примере двух клинических случаев пациентов, прошедших исследование в отделении радионуклидной диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена. На данный момент целью научных исследований по оценке значимости роли ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике РШМ является определение распространенности заболевания (регионарное и отдаленное метастазирование), оценка эффективности лечения и выявление рецидива заболевания при сомнительных результатах традиционных методов лучевой диагностики и/или повышении уровня онкомаркеров.

Обследование пациентов с диагнозом РШМ выполняли до лечения и после проведения противоопухолевой терапии (ЛТ, ХЛТ, ХТ). Исследование выполнено на ПЭТ/КТ томографе GE Discovery IQ 5r через 60 мин после внутривенного введения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в режиме обследования туловища «torso imaging» — от орбито-меатальной линии до проксимальной трети бедра с укладкой пациента в положении на спине с поднятыми над головой руками. Для повышения диагностической информативности исследования проводили с внутривенным болюсным введением рентгеноконтрастного препарата при отсутствии противопоказаний. Необходимым условием является выполнение исследования строго натощак (минимум за 6 ч требуется исключить прием пищи, разрешается пить несладкую негазированную воду), запрещено употребление алкогольных напитков, следует избегать физических нагрузок в течение 24 ч до исследования. Разрешен прием лекарственных препаратов, употребление натурального кофе без сахара. Перед введением РФЛС необходимо измерение уровня глюкозы плазмы крови, при превышении концентрации 11 ммоль/л следует отменить исследование и сообщить лечащему врачу о необходимости нормализации уровня гликемии. С целью количественной характеристики результатов ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ использовали показатели стандартизованного уровня захвата ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ), метаболический объем (MTV) и гликолитический индекс (TLG), которые вычислялись автоматически с помощью специализированной программы.

**Пример 1.** Пациентка Е., 1961 г. р., обратилась к онкологу с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. Выполнена биопсия шейки матки, гистологически верифицирован инвазивный плоскоклеточный неороговевающий рак. По данным МРТ малого таза обнаружена опухоль шейки матки размером до 52 мм с распространением в параметрий, подрастанием к задней стенке мочевого пузыря и распространением на верхнюю треть влагалища. С целью оценки распространенности опухолевого процесса было выполнено ПЭТ/КТ. По данным ПЭТ/КТ исследования (рис. 1) выявлено метаболически активное образование в шейке матки с распространением на тело матки и стенки верхней трети влагалища, а также частичное прилегание опухолевого образования к задней стенке мочевого пузыря. Достоверных признаков тазовых и забрюшинных лимфатических узлов с патологической гиперфиксацией РФЛС, свидетельствующих об их метастатическом поражении, выявлено не было.

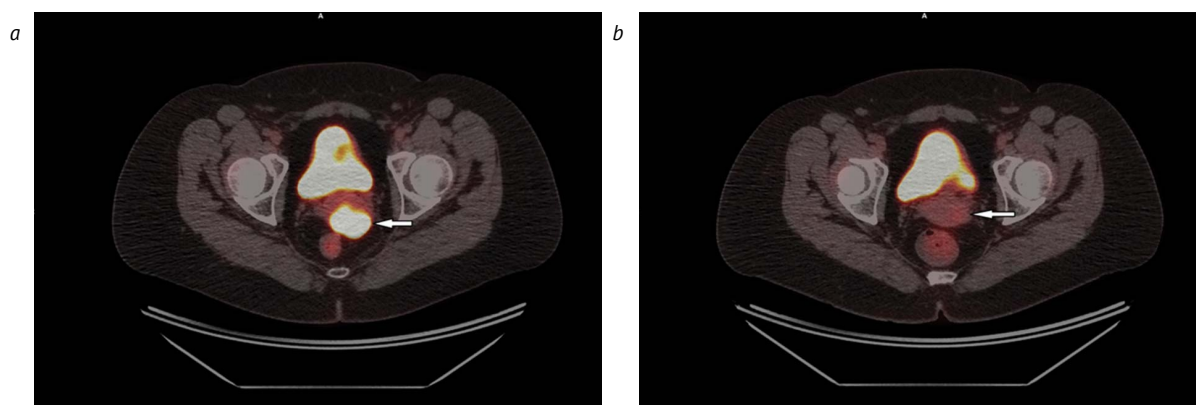
**Пример 2.** Пациентке П., 1983 г. р., было выполнено ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ до и после лечения РШМ с целью оценки эффективности регионарной химиотерапии. При исходном исследовании (рис. 2а), выполненном с целью оценки распространенности опухолевого процесса, в шейке матки с распространением на стенки верхней трети влагалища обнаружено опухолевое образование шейки матки с интенсивным патологическим захватом РФЛС, признаков регионарного и отдаленного метастазирования опухоли не определялось. Пациентке выполнено два курса селективной химиоэмболизации опухолевых сосудов. Через 1 мес. после терапии было выполнено контрольное ПЭТ/КТ исследование для оценки эффекта выполненного лечения (рис. 2б). При исследовании в динамике отмечалось выраженное снижение гиперметаболизма  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухолевом очаге, а также значимое уменьшение размеров образования, что свидетельствует о положительном эффекте полученного лечения и частичном метаболическом ответе опухоли на терапию.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что злокачественные опухоли шейки матки имеют высокое патологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, что позволяет определить метаболически активный объем опухолевой ткани в шейке матки, ее распространенность, а также оценить эффективность выполненного лечения в зависимости от уровня аккумуляции РФЛС в остаточной опухолевой ткани относительно исходных данных.



**Рис. 1.** Пациентка Е., 61 год, диагноз: РШМ cT3bNxMx, специализированное лечение не проводилось. В шейке матки с распространением на тело матки и верхнюю треть влагалища визуализируется метаболически активное образование (белые стрелки), с  $SUV_{max}$  11,0 ( $MTV_{41}$  56,35  $cm^3$ ,  $TLG_{41}$  439,8). Образование частично интимно прилежит к задней стенке мочевого пузыря

**Fig. 1.** PET/CT images of a 61-year-old female with stage cT3bNxMx CC before treatment, showing a metabolically active cervical neoplasm involving the uterus and the upper third of the vagina (white arrow) with the  $SUV_{max}$  of 11.0 ( $MTV_{41}$  56.35  $cm^3$ ,  $TLG_{41}$  439.8). The tumour mass is partially adjacent to the posterior wall of the bladder



**Рис. 2.** Пациентка П., 39 лет, диагноз: РШМ cT2bN0M0, IIB ст. Представлены аксиальные томограммы ПЭТ/КТ, полученные до (а) и после лечения — двух курсов регионарной терапии (б). До лечения (а) в шейке матки с распространением на стенки верхней трети влагалища визуализируется метаболически активное образование (белая стрелка), с  $SUV_{max}$  14,3 ( $MTV_{41}$  12,7  $cm^3$ ,  $TLG_{41}$  109). После лечения (б) в теле матки гиперфиксации РФП не отмечено; в шейке матки (в области задней губы слева) сохраняется образование с невысоким уровнем накопления РФП (белая стрелка), с  $SUV_{max}$  2,35 ( $MTV_{41}$  2,6  $cm^3$ ,  $TLG_{41}$  4,7)

**Fig. 2.** Axial PET/CT images of a 39-year-old female with stage cT2bN0M0 (IIB) CC before treatment (a) and after two cycles of regional chemotherapy (b). The image made before treatment shows a metabolically active cervical tumour involving the walls of the upper third of the vagina (white arrow) with  $SUV_{max}$  of 14.3 ( $MTV_{41}$  12.7  $cm^3$ ,  $TLG_{41}$  109). The image made after treatment shows no hyperuptake of the radiopharmaceutical in the uterus, but there is a minimal uptake (white arrow) in the residual tumour tissue in the cervix (posterior lip) with  $SUV_{max}$  of 2.35 ( $MTV_{41}$  2.6  $cm^3$ ,  $TLG_{41}$  4.7)

### Другие РФЛС в диагностике и оценке эффективности лечения рака шейки матки

На всех стадиях развития неопластического процесса опухолевые клетки находятся

в условиях гипоксии, при этом гипоксические и аноксические участки располагаются в опухоли гетерогенно [38]. Учитывая эти наблюдения, оценка гипоксии злокачественных клеток имеет важное значение при лечении РШМ, особенно

для местно-распространенных стадий и местных рецидивов, которые встречаются чаще при этом виде патологии.

Основными категориями РФЛС для визуализации гипоксии являются производные нитроимидазола и аналоги диацетил-бис-4-N-этилтиосемикарбазона (ATSM). Среди нитроимидазолов широкое применение получил препарат  $^{18}\text{F}$ -фтормисонидазол ( $^{18}\text{F}$ -FMISO), путем диффузии проникающий внутрь клетки за счет липофильных свойств молекулы, образуя в условиях гипоксии ряд промежуточных продуктов окисления [39]. Эти метаболиты не выводятся из организма, а связываются с компонентами клетки и фиксируются интрацеллюлярно. В исследовании К. Pinker и соавт. были проанализированы результаты позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с магнитной резонансной томографией (ПЭТ/МРТ) с  $^{18}\text{F}$ -FMISO и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, выполненной 16 пациентам с гистологически верифицированным местнораспространенным РШМ [40]. Результаты показали, что применение двух РФЛС может предоставить дополнительную информацию о свойствах и гетерогенности опухоли при выявлении ее гипоксических участков, которые могут быть резистентны к ЛТ и ХЛТ [40].  $^{18}\text{F}$ -FMISO характеризуется высокой липофильностью, что позволяет нитроимидазолу распространяться через клеточные мембраны посредством пассивной диффузии. Однако пассивная диффузия вызывает медленный клиренс препарата и, соответственно, низкое соотношение накопления РФЛС в опухоли и нормальной ткани [12].  $^{18}\text{F}$ -фторазомицин-арабинозид ( $^{18}\text{F}$ -FAZA) является РФЛС с менее выраженными липофильными свойствами, этот препарат прошел клинические испытания и также может быть использован для визуализации гипоксии. Выполнение ПЭТ/КТ с применением двух РФЛС,  $^{18}\text{F}$ -FMISO и  $^{18}\text{F}$ -FAZA, показало высокую их корреляцию в обнаружении гипоксических участков опухоли.

Другим РФЛС, тропным к гипоксии, является  $^{64}\text{Cu}$ -диацетил-бис-N-метилтиосемикарбазон ( $^{64}\text{Cu}$ -ATSM).  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM имеет ряд преимуществ

по сравнению с вышеупомянутыми препаратами: более удобные методы синтеза, которые делают доступными производные ATSM с радиоактивной меткой; высокая гидрофильность, которая позволяет проводить исследование за более короткий период времени за счет быстрого выведения РФЛС из тканей; более простой метод количественного определения [13]. Благодаря этим факторам  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM имеет большой потенциал в выявлении участков гипоксии опухоли и, соответственно, определении ее резистентности к различным методам лечения. Результаты клинических исследований  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM и  $^{60}\text{Cu}$ -ATSM продемонстрировали лучшее качество изображений ПЭТ/КТ при использовании  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM, что, вероятно, связано с уникальными физическими свойствами  $^{64}\text{Cu}$ , позволяющими получить более высокое соотношение сигнал/шум в полученных изображениях.

### Заключение

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ играет важную роль в стадировании пациентов с местнораспространенным РШМ благодаря высокой информативности метода в выявлении метастатически измененных лимфатических узлов и более эффективна, чем МРТ или КТ. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является наиболее информативным из применяемых методов для выявления отдаленных метастазов. Кроме того, метод с высокой точностью позволяет как выявить локорегионарные рецидивы, так и обнаружить отдаленные метастазы после проведенного лечения, что крайне важно для планирования терапии спасения. Ввиду неспецифического характера  $^{18}\text{F}$ -ФДГ необходимо учитывать возможность регистрации при ПЭТ/КТ ложноположительных и ложноотрицательных результатов, в том числе связанных с физиологическим распределением РФЛС. Применение различных РФЛС в диагностике РШМ методом ПЭТ/КТ позволит получать дополнительную информацию о свойствах опухоли и ее гетерогенности, что расширит область применения метода, прежде всего в ранней оценке эффективности лучевой и лекарственной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012;(1):18–23. [Aksel EM. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Onkoginekologiya* = *Oncogynecology*. 2012;(1):18–23 (In Russ.)]
2. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical cancer, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(4):395–404. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0055>
3. Stanley M. Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening. *Clin*



- Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(6):388–94. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2008.04.006>
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58(2):71–96. <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0010>
5. Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):146–55. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.0022>
6. Liu B, Gao S, Li S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis based on 67 studies. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(3):209–22. <https://doi.org/10.1159/000456006>
7. Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(1):28–50. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04553-8>
8. Unterrainer M, Eze C, Ilhan H, Marschner S, Rongvoraphoj O, Schmidt-Hegemann NS, et al. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01519-1>
9. Zytoon AA, Elsayed EE, Nassar AI, Koji M. Pivotal role of PET/CT in characterization of occult metastasis with undetermined origin. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2020;51: 240. <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00357-1>
10. Jadvar H, Colletti PM, Delgado-Bolton R, Esposito G, Krause BJ, Iagaru AH, et al. Appropriate use criteria for <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in restaging and treatment response assessment of malignant disease. *J Nucl Med*. 2017;58(12):2026–37. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197988>
11. Shahhosseini S. PET Radiopharmaceuticals. *Iran J Pharm Res*. 2011;10(1):1–2. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2010.890>
12. Rajendran J, Mankoff D. Positron emission tomography imaging of hypoxia and blood flow in tumors. *Cancer Drug Discovery and Development. In Vivo Imaging of Cancer Therapy*. 2006;(4):47–71.
13. Lewis JS, Laforest R, Dehdashti F, Grigsby PW, Welch MJ, Siegel BA. An imaging comparison of <sup>64</sup>Cu-ATSM and <sup>60</sup>Cu-ATSM in cancer of the uterine cervix. *J Nucl Med*. 2008;49(7):1177–82. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.051326>
14. Wadsak W, Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur J Radiol*. 2010;73(3): 461–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.12.022>
15. Yen TC, See LC, Lai CH, Yah-Huei CW, Ng KK, Ma SY, et al. 18F-FDG uptake in squamous cell carcinoma of the cervix is correlated with glucose transporter 1 expression. *J Nucl Med*. 2004;45(1):22–9. PMID: 14734665
16. Rudlowski C, Becker AJ, Schroder W, Rath W, Büttner R, Moser M. GLUT1 messenger RNA and protein induction relates to the malignant transformation of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(5):691–8. <https://doi.org/10.1309/4KYN-QM58-62JW-2GD7>
17. Bar JK, Harłózińska A, Sedlaczek P, Kasiak J, Markowska J. Relations between the expression of p53, c-erbB-2, Ki-67 and HPV infection in cervical carcinomas and cervical dysplasias. *Anticancer Res*. 2001;21(2A):1001–6. PMID: 11396132
18. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(12):2320–33. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0874-2>
19. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Motlaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):181–200. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1297-4>
20. Herrera F, Prior J. The role of PET/CT in cervical cancer. *Front Oncol*. 2013;3:34. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00034>
21. Mirpour S, Mhlanga J, Logeswaran P, Russo G, Mercier G, Subramaniam RM. The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201(2):W192–205. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.9830>
22. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>
23. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177–83. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5387>
24. Nogami Y, Iida M, Banno K, Kisu I, Adachi M, Nakamura K, et al. Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects. *Anticancer Res*. 2014;34(2):585–92. PMID: 24510987
25. Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P, Russo G, Mercier G, Subramaniam RM. The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(2):W192–205. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.9830>
26. Ruan J, Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of PET/CT detect lymph nodes metastases of cervical cancer. *Open Med (Wars)*. 2018;13:436–42. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0065>
27. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, Mutch DG, Huettner PC, Rader JS, et al. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer*. 2005;104(11):2484–91. <https://doi.org/10.1002/cncr.21527>
28. Magné N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Mes-sai T, Magné J, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(8):671–81. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.08.003>

29. Wong TZ, Jones EL, Coleman RE. Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer. *Mol Imaging Biol.* 2004;6(1):55–62. <https://doi.org/10.1016/j.mibio.2003.12.004>
30. Tran BN, Grigsby PW, Dehdashti F, Herzog TJ, Siegel BA. Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):572–6. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00402-5](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00402-5)
31. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.03.027>
32. Wang X, Koch S. Positron emission tomography/computed tomography potential pitfalls and artifacts. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009;38(4):156–69. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2008.01.001>
33. Amit A, Person O, Keidar Z. FDG PET/CT in monitoring response to treatment in gynecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(1):17–22. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835a7e96>
34. Schwarz JK, Grigsby PW, Dehdashti F, Delbeke D. The role of 18F-FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries. *J Nucl Med.* 2009;50(Suppl 1):645–735. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057257>
35. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I. Posttherapy [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2167–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.035>
36. Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2014;35(2):144–50. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000026>
37. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):104–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.028>
38. Emami NA, Najafgholian S, Rostami A, Sistani A, Shojaeifar S, Esparvarinha M, et al. The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01719-5>
39. Nordmark M, Lancaster J, Aquino-Parsons C, Chou SC, Gebiski V, West C, et al. The prognostic value of pimonidazole and tumour pO<sub>2</sub> in human cervix carcinomas after radiation therapy: a prospective international multi-center study. *Radiother Oncol.* 2006;80(2):123–31. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.07.010>
40. Pinker K, Andrzejewski P, Baltzer P, Polanec SH, Sturdza A, Georg D, et al. Multiparametric [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose/[<sup>18</sup>F]fluoromisonidazole positron emission tomography/magnetic resonance imaging of locally advanced cervical cancer for the non-invasive detection of tumor heterogeneity: a pilot study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155333>

**Согласие пациентов.** Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

**Вклад авторов.** А.В. Леонтьев – сбор и обобщение данных литературы; М.М. Ходжибекова – написание текста рукописи и критический пересмотр его содержания; А.И. Халимон – редактирование и переработка текста рукописи; М.Т. Кулиев – сбор и обобщение данных литературы; Г.Ф. Хамадеева – сбор и систематизация данных литературы; Т.Л. Антонеvская – работа с графическим материалом; Т.Н. Лазутина – идея, дизайн работы; А.Д. Каприн – ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Informed consent.** The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

**Authors' contributions.** Alexey V. Leontyev – collection and consolidation of literature data; Malika M. Khodzhibekova – writing of the text of the manuscript and critical revision of its contents; Aleksandr I. Khalimon – editing and revision of the text of the manuscript; Magomed T. Kuliev – collection and consolidation of literature data; Gulnara F. Khama-deeva – collection and systematisation of literature data; Tamara L. Antonevskaya – work with graphic material; Tatyana N. Lazutina – elaboration of the study idea and design; Andrey D. Kaprin – responsibility for all aspects of the study, approval of the final version of the manuscript for publication.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Леонтьев Алексей Викторович**, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>  
[aleksleont@yandex.ru](mailto:aleksleont@yandex.ru)

**Ходжибекова Малика Маратовна**, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>  
[malika\\_25@mail.ru](mailto:malika_25@mail.ru)

**Халимон Александр Игоревич**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>  
[markyhaws@gmail.com](mailto:markyhaws@gmail.com)

**Кулиев Магомед Темирланович**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>  
[kul502@yandex.ru](mailto:kul502@yandex.ru)

**Хамадеева Гульнара Фаридовна**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>  
[gulnara116@yandex.ru](mailto:gulnara116@yandex.ru)

**Антоневская Тамара Леонтьевна**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>  
[dtamara.doc@gmail.com](mailto:dtamara.doc@gmail.com)

**Лазутина Татьяна Николаевна**, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>  
[t.n.lazutina@yandex.ru](mailto:t.n.lazutina@yandex.ru)

**Каприн Андрей Дмитриевич**, д-р мед. наук,  
профессор, академик РАН

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>  
[kaprin@mail.ru](mailto:kaprin@mail.ru)

**Alexey V. Leontyev**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>  
[aleksleont@yandex.ru](mailto:aleksleont@yandex.ru)

**Malika M. Khodzhbekova**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>  
[malika\\_25@mail.ru](mailto:malika_25@mail.ru)

**Aleksandr I. Khalimon**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>  
[markyhaws@gmail.com](mailto:markyhaws@gmail.com)

**Magomed T. Kuliev**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>  
[kul502@yandex.ru](mailto:kul502@yandex.ru)

**Gulnara F. Khamadeeva**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>  
[gulnara116@yandex.ru](mailto:gulnara116@yandex.ru)

**Tamara L. Antonevskaya**.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>  
[dtamara.doc@gmail.com](mailto:dtamara.doc@gmail.com)

**Tatyana N. Lazutina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>  
[t.n.lazutina@yandex.ru](mailto:t.n.lazutina@yandex.ru)

**Andrey D. Kaprin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>  
[kaprin@mail.ru](mailto:kaprin@mail.ru)

Статья поступила 10.10.2022

После доработки 30.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Article was received 10 October 2022

Revised 30 October 2022

Accepted for publication 21 November 2022