

УДК 616-073.7:616-006:616-036.22:616.22-08

КТ-ПЕРФУЗИЯ И ПЭТ С ^{18}F -ФДГ И ^{18}F -ФХ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

П. Е. Тулин, М. Б. Долгушин, А. А. Оджарова, М. А. Меньков, Б. М. Медведева, С. В. Ширяев,
Ю. И. Патютко, Б. И. Долгушин

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

PERFUSION CT AND PET WITH ^{18}F -FDG AND ^{18}F -FCHO IN THE COMPLEX DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

P. E. Tulin, M. B. Dolgushin, A. A. Odzharova, M. A. Menkov, B. M. Medvedeva, S. V. Shiryayev,
Yu. I. Patyutko, B. I. Dolgushin

Russian Cancer Research Center named N. N. Blokhin, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Цель: оценка возможностей КТ-перфузии и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фторхолином в комплексной диагностике гепатоцеллюлярного рака. **Материалы и методы исследования.** В исследование включены результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -фторхолином и КТ-перфузий печени 18 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). В зависимости от степени дифференцировки опухолей все пациенты были разделены на 3 группы: пациенты с высокодифференцированным (6 пациентов), умереннодифференцированным (4 пациента) и низкодифференцированным ГЦР (8 пациентов). ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выполнялась натощак с водной нагрузкой. Перед сканированием за 50–60 мин внутривенно вводилось, в зависимости от массы тела пациента, 308–501 МБк ^{18}F -ФДГ. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином выполнялась через 2–3 дня после исследования с ^{18}F -ФДГ. Время релаксации составляло 40 минут после введения РФП. Продолжительность каждого ПЭТ-исследования составила 3 минуты на одну «кровать» (slab). Уровни накопления РФП (maxSUV — standardized uptake value) измеряли в солидных участках опухолевых узлов, в зонах некроза (при их наличии) и в неизменной паренхиме печени. КТ-перфузия выполнялась после ПЭТ/КТ в режиме одного сканирования с внутривенным введением препарата омнипак 300 мг/мл — 50 мл, скорость введения 2,5–4 мл/с, время от момента введения контрастного вещества до начала сканирования 8 с, общее время сканирования 45 с. Обработка данных проводилась на рабочей станции Siemens Multy Modality Workplace. Количественный анализ проводился по следующим показателям: BV (blood volume) — мл/100 мл, BF (blood flow) — мл/100 мл/мин, ALP (arterial liver perfusion) — мл/100 мл/мин, PVP (portal liver perfusion) — мл/100 мл/мин с измерением значений в солидных участках опухолевых узлов, в зонах некроза и в неизменной паренхиме печени. **Результаты.** В группе пациентов с высокодифференцированным ГЦР средние значения показателей maxSUV при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и с ^{18}F -фторхолином в солидном компоненте опухоли составили 3,51 и 18,24, соответственно; в группе пациентов с умереннодифференцированным ГЦР — 3,91 и 12,32, соответственно; в группе пациентов с низкодифференцированным ГЦР — 9,58 и 9,70, соответственно. В группе пациентов с высокодифференцированным ГЦР средние значения показателей КТ-перфузии в солидном компоненте опухоли составили: BF — 55,33 мл/100 мл/мин, BV — 13,71 мл/100 мл, ALP — 52,41 мл/100 мл/мин, PVP — 10,81 мл/100 мл/мин ($p \leq 0,05$), в группе больных умереннодифференцированным ГЦР: BF — 52,78 мл/100 мл/мин, BV — 12,23 мл/100 мл, ALP — 47,26 мл/100 мл/мин, PVP — 9,10 мл/100 мл/мин ($p \leq 0,05$), в солидном компоненте низкодифференцированного ГЦР: BF — 46,96 мл/100 мл/мин, BV — 9,49 мл/100 мл, ALP — 40,54 мл/100 мл/мин, PVP — 7,66 мл/100 мл/мин ($p \leq 0,05$). **Выводы.** Комплексное использование ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -фторхолином и КТ-перфузии в режиме одного сканирования повышает дифференциально-диагностические возможности ПЭТ/КТ диагностики, позволяет предположить степень дифференцировки гепатоцеллюлярного рака, что может найти применение в планировании лечения и прогнозировании течения заболевания.

Ключевые слова: ПЭТ, ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ФХ, компьютерная томография, перфузия, опухоли печени, гепатоцеллюлярный рак.

Aim. To evaluate possibilities of CT-perfusion and PET methods with ^{18}F -FDG and ^{18}F -fitorholin in the complex diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Materials and Methods.** The study included the results of PET/CT with ^{18}F -FDG, ^{18}F -fitorholin and CT-perfusion of the liver in 18 patients with histologically confirmed diagnosis of hepatocellular carcinoma.

нома (HCC). Depending on the degree of tumor differentiation, all patients were divided into 3 groups — patients with highly differentiated (6 patients), moderately differentiated (4 patients), and poorly differentiated HCC (8 patients). PET/CT with ^{18}F -FDG was performed on an empty stomach with water load 308–501 MBq of ^{18}F -FDG was administered intravenously for 50–60 minutes before scanning, depending on the patient's weight. PET/CT with ^{18}F -florholin was performed 2–3 days after studies with ^{18}F -FDG. The relaxation time was 40 minutes after administration of the radiopharmaceutical. The duration of each PET analysis was 3 minutes per slab. The accumulation levels of the radiopharmaceutical (maxSUV — standardized uptake value) were measured in the solid areas of tumor nodules, in the areas of necrosis (if available) and in the unmodified liver parenchyma. CT-perfusion was performed after the PET/CT in the single scanning with intravenous administration of «Omnipak» 300 mg/ml — 50 ml, the rate of introduction — 2,5–4 ml/s, the time from the introduction of a contrast agent till the scanning — 8 seconds, total scan time — 45 seconds. Data processing was carried out at the Siemens Multy Modality Workplace. Quantitative analysis was performed on the following parameters: BV (blood volume) — ml/100 ml, BF (blood flow) — ml/100 ml/min, ALP (arterial liver perfusion) — ml/100 ml/min, PVP (portal vein liver perfusion) — ml/100 ml/min by measuring the values in the areas of solid tumor nodules, in the areas of necrosis and in the unmodified liver parenchyma. *Results.* Average values of maxSUV in the group of patients with highly differentiated HCC in PET/CT with ^{18}F -FDG and ^{18}F -florholin in a solid component of tumor reached 3,51 and 18,24, respectively; in patients with moderately differentiated HCC — 3,91 and 12,32, respectively; in patients with poorly differentiated HCC — 9,58 and 9,70, respectively. Average values of CT perfusion imaging in a solid component of the tumor in the group of patients with highly differentiated HCC were the following: BF — 55,33 ml/100 ml/min, BV — 13,71 ml/100ml, ALP — 52,41 ml/100 ml/min, PVP — 10,81 ml/100 ml/min ($p \leq 0,05$), in the group of patients with moderately differentiated HCC: BF — 52,78 ml/100 ml/min, BV — 12,23 ml/100 ml, ALP — 47,26 ml/100 ml/min, PVP — 9,10 ml/100 ml/min ($p \leq 0,05$), in the solid component of poorly differentiated HCC: BF — 46,96 ml/100 ml/min, BV — 9,49 ml/100 ml, ALP — 40,54 ml/100 ml/min, PVP — 7,66 ml/100 ml/min ($p \leq 0,05$). *Conclusions.* Integrated use of PET with ^{18}F -FDG and ^{18}F -florholin and CT-perfusion in the single scanning increases differential diagnostic capabilities PET/CT diagnosis, allows to suggest the degree of HCC differentiation that can be used in treatment planning and predicting the course of disease.

Key words: PET, ^{18}F -FDG, ^{18}F -FCho, computed tomography, perfusion, liver tumors, hepatocellular carcinoma.

Введение. Первичные опухоли печени составляют 0,7% от всех форм онкологических заболеваний. Рак печени находится на пятом месте по распространенности среди мужчин (7,5%) и на девятом — среди женщин (3,4%) [1, 2]. Высокий уровень смертности и неизменно растущий показатель заболеваемости злокачественными опухолями печени требуют постоянного совершенствования методов диагностики и лечения.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — злокачественная опухоль печени, развивающаяся из гепатоцитов. На долю гепатоцеллюлярного рака приходится 80–90% первичных злокачественных опухолей печени [3]. Мужчины болеют в 2 раза чаще — средний возраст больных 50 лет [4]. Летальность через год с момента выявления заболевания у мужчин составляет 75%, у женщин — 71,4% [5]. В 60–90% случаев ГЦР возникает на фоне цирроза печени, частой причиной которого являются гепатит В или С [6–8], при этом доля HCV-инфекции преобладает [9–11].

Согласно цитологическим признакам, выделяют шесть основных гистологических форм роста ГЦК: трабекулярную, псевдожелезистую, цирротическую, солидную, фиброламеллярную, веретенчатую [12]. В зависимости от степени дифференцировки опухоли различают высокодифференцированный, умеренно дифференцированный, низкодифференцированный и недифференцированный гепатоцеллюлярный рак [13].

Основными методами неинвазивной диагностики гепатоцеллюлярного рака в настоящее время являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Реже в диагностике новообразований печени применяются прямая ангиография и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ).

УЗИ, КТ и МРТ с введением контрастных веществ обладают различной специфичностью в определении природы опухолей печени [14–23]. Ведется активное внедрение в практику тканеспецифичных магнитно-резонансных контрастных веществ на основе гадоксетовой кислоты, которые избирательно поглощаются гепатоцитами, что в значительной степени повышает диагностическую ценность МРТ при ГЦР [24].

Известно, что различные гистологические типы новообразований печени характеризуются индивидуальными особенностями сосудистой архитектоники опухоли [25, 26]. Однако оценка свойств тканевого и клеточного матрикса опухоли, определение истинных границы ее распространения, степень васкуляризации опухоли и ее ангиогенез сегодня возможны только с помощью методов молекулярной визуализации [27]. Одной из методик количественной оценки гемодинамических свойств тканей является перфузия. Впервые метод перфузии был применен к оценке параметров мозгового кровотока (скорости (CBF) и объема (CBV) последнего) с помощью внутрисосудистого введения контрастного вещества (КВ) в начале 50-х годов XX века [28, 29].

С появлением метода компьютерной томографии, в 1980 г. была предложена методика оценки перфузии головного мозга с помощью динамической КТ, т. е. путем регистрации изменений плотностных характеристик ткани по мере прохождения йодорастворимого контрастного вещества по ее сосудистой сети [30, 31]. Методика позволила количественно исследовать гемодинамические параметры опухолевой ткани и окружающих ее анатомических структур. Первые результаты проведения КТ-перфузии (КТП) печени появились в конце 80-х — начале 90-х годов XX века, однако слабые возможности математической обработки данных и невысокая разрешающая способность томографов ограничивала их использование с указанной целью [32–35].

Другим методом молекулярной визуализации, способным оценить молекулярный и клеточный матрикс опухоли, является ПЭТ. Метод позитронной эмиссионной томографии отображает метаболизм опухолевой клетки. Как известно, клетки гепатоцеллюлярного рака, в зависимости от степени дифференцировки, обладают различной ферментативной активностью [13, 36–38], следовательно,

жиме одного сканирования при гепатоцеллюлярном раке. Основной **целью исследования** является сопоставление результатов позитронной эмиссионной томографии (с использованием ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФХ) и КТ-перфузии при гепатоцеллюлярном раке различной степени дифференцировки.

Материалы и методы исследования. В исследовании были включены данные КТ-перфузии и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФХ, выполненных 18 пациентам с диагнозом гепатоцеллюлярный рак. В зависимости от степени дифференцировки опухолей все пациенты были разделены на 3 группы: пациенты с высокодифференцированным (6 чел.), умереннодифференцированным (4 чел.) и низкодифференцированным (8 чел.) ГЦР. Всем пациентам была проведена пункционная биопсия и хирургическое удаление новообразований в печени с последующим гистологическим исследованием материала. У 3 пациентов был обнаружен гепатит С, у 6 больных — гепатит В. Цирроз печени выявлен у 7 пациентов (6 из них страдали гепатитами) с тяжестью течения, соответствующей классу А (Child A) по классификации Чайлд–Пью (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры исследованных образцов ткани печени и биохимических показателей состояния печени

Пациент	Степень дифференцировки ГЦР	Гепатит	Цирроз
1	Низкодифференцированный	С	Child A
2	Высокодифференцированный		
3	Умереннодифференцированный		
4	Низкодифференцированный	В	
5	Умереннодифференцированный	В	Child A
6	Низкодифференцированный		
7	Умереннодифференцированный		
8	Высокодифференцированный	В	Child A
9	Высокодифференцированный	С	Child A
10	Высокодифференцированный		
11	Низкодифференцированный	В	Child A
12	Низкодифференцированный		
13	Низкодифференцированный	В	
14	Умереннодифференцированный	В	Child A
15	Высокодифференцированный		
16	Высокодифференцированный		
17	Низкодифференцированный		
18	Низкодифференцированный	С	Child A

используя радиофармпрепараты (РФП), направленные на визуализацию и оценку основных цепей метаболизма гепатоцита — ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) и ^{18}F -фторхолин (^{18}F -ФХ), возможно провести дифференциальную диагностику ГЦР по степени дифференцировки [21, 38–40].

В данной работе впервые была проведена оценка диагностических возможностей комплекса методик ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФХ и КТ-перфузии в ре-

До момента включения в исследование пациенты не получали специального лечения.

Перед ПЭТ/КТ-исследованием каждому пациенту была проведена компьютерная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием 100 мл препарата омнипак (в режиме трехфазного сканирования), 12 пациентам выполнена МРТ в режимах: T1-взвешенное изображение (T1-ВИ), T2-взвешенное изображение (T2-ВИ), DWI (диффузионно-взве-

шенное изображение, $b=50, 600, 800$ с/мм²). По результатам КТ и МРТ у 9 пациентов наблюдалось поражение только правой доли печени, у 4 пациентов — только левой доли печени, поражение обеих долей печени было выявлено у 5 пациентов.

Каждому пациенту последовательно были выполнены ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФХ и КТ-перфузия печени (в режиме одного сканирования).

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ (Siemens Biograph mCT). Исследования выполнялись натощак (не менее 6 часов голодания) с водной нагрузкой (0,5 л воды). Внутривенно вводилось 308–501 МБк ¹⁸F-ФДГ (в зависимости от массы тела пациента). Сканирование проводилось через 60 минут. Продолжительность каждого ПЭТ-исследования с ¹⁸F-ФДГ составила 3 минуты на одну «кровать». На серии полученных томографических срезов были выявлены очаги патологического накопления РФП в солидных участках опухоли. Измерены уровни накопления РФП (maxSUV — standardized uptake value) в солидных участках опухолевых узлов, в зонах некроза (при их наличии) и в неизменной паренхиме печени.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФХ (Siemens Biograph mCT). Внутривенно вводилось 310–501 МБк ¹⁸F-ФХ, через 40 минут выполняли исследование с измерением уровней накопления РФП в солидных участках опухолей, зонах некроза, неизменной паренхиме печени.

КТ-перфузия всем пациентам осуществлялась на томографе Siemens Biographm CT в режиме одного сканирования с ПЭТ/КТ для соблюдения максимально схожих жизненных параметров пациента во время исследования (без изменения положения тела пациента после ПЭТ/КТ), с использованием следующих технических характеристик (табл. 2).

Рентгеноконтрастное вещество вводилось в кубитальную вену при положении рук пациента за головой. Предварительно с каждым пациентом был проведен инструктаж по методике выполнения исследования («репетиция» активности и глубины дыхательных движений) для минимизации артефактов от экскурсии диафрагмы. На область грудной клетки, диафрагмы и верхнего этажа брюшной полости пациента накладывался эластичный фиксатор для ограничения двигательной активности при дыхании. С учетом ограниченного объема включаемой зоны исследования при перфузии (толщина 1,3 см), для наиболее адекватного выбора области перфузии — захват в зону сканирования аорты, портальной вены, селезенки и опухолевой ткани — предварительно выполнялась КТ брюшной полости («шаг» спирали — 3 мм).

После получения серии КТП-изображений обработка данных проводилась на рабочей станции SiemensMultyModalityWorkplace в off-line-режиме. Проводилась корректировка качества изображений по дыханию и шуму гетерогенности плотностных параметров тканей. Для количественного анализа фиксировались базовые анатомические области

обсчета показателей перфузии — аорта (область определяется автоматически с формированием кривых «концентрация/время») при плотностных порогах (threshold) от –50 HU до +60 HU, воротная вена, селезенка и несколько участков интереса в опухолевой ткани (области выбираются вручную). Пик контрастирования (наиболее высокие значения ед. Хаунсфилда) в аорте достигался на 17-й секунде (± 2 с) (рис. 1). Пик контрастирования воротной вены, на 30-й секунде (± 4 с), пиковые значения контрастирования селезенки выявлялись несколько ранее — на 20–25-й секундах (вне зависимости от возраста и телосложения пациента).

Количественный анализ проводился по следующим показателям: BV (blood volume — объем крови в общей массе опухоли, единицы измерения: мл/100 мл), BF (blood flow — печеночный кровоток: мл/100 мл/мин), ALP (arterial liver perfusion — артериальная перфузия: мл/100 мл/мин), PVP (portal liver perfusion — портальная перфузия: мл/100 мл/мин). В структуре опухоли, на цветных параметрических картах, показатели измерялись в следующих зонах интереса: солидный компонент опухоли, область некроза и кистозные полости, если таковые имелись. Для корректировки полученных данных, определения погрешностей проведенного сканирования дополнительно анализировались показатели перфузии в непораженной паренхиме печени и в селезенке. Временной интервал сканирования не превышал 45 с.

Таблица 2

Технические параметры КТ-перфузии печени

Показатель	Значение
KVp	100
mAs	150
Количество КВ (омнипак, 300 мг/мл) при внутривенном введении	50 мл
Скорость введения КВ	2,5–4 мл/с
Концентрация КВ	300 мг/мл
Время от момента введения до начала сканирования	8 с
Время ротации рентгеновской трубки	1 с
Общее время сканирования	45 с
Толщина среза	2,0 мм
Питч	0

Результаты и их обсуждение. При ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ средние значения показателя уровня накопления РФП в солидных участках узлов низкодифференцированного ГЦР составили maxSUV 9,58, в зонах некроза — maxSUV 1,01, в неизменной паренхиме — maxSUV 2,61; в солидных участках узлов высокодифференцированного ГЦР — maxSUV 3,51, в зонах некроза — maxSUV 0,89, в неизменной паренхиме — maxSUV 2,53; в солидных участках узлов умереннодифференцированного ГЦР — maxSUV 3,91, в зонах некроза —

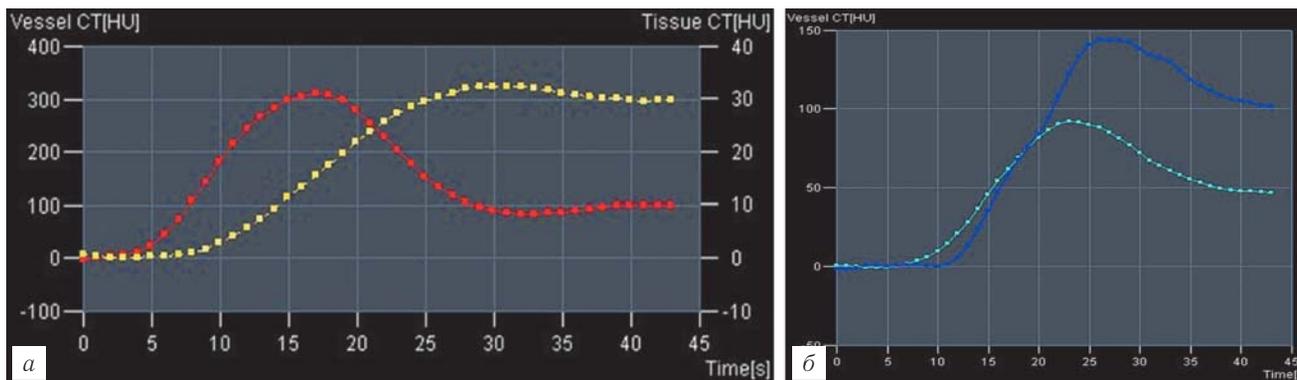


Рис. 1. Графики «концентрация/время»: *а* — значения артериального кровотока (красная кривая) ROI — брюшная аорта, окружающих тканей (желтая кривая); *б* — показатели кровотока в строме селезенки (голубая кривая) и воротной вене (синяя кривая).

maxSUV 1,00, в неизменной паренхиме — maxSUV 2,14 ($p \leq 0,05$).

При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФХ средние значения показателя уровня накопления РФП в солидных участках узлов низкодифференцированного ГЦР составили maxSUV 7,07, в зонах некроза — maxSUV 0,76, в неизменной паренхиме — maxSUV 9,70; в солидных участках узлов высокодифференцированного ГЦР — maxSUV 18,24, в зонах некроза — maxSUV 0,81, в неизменной паренхиме — maxSUV 8,58; в солидных участках узлов умереннодифференцированного ГЦР — maxSUV 12,32, в зонах некроза — maxSUV 0,94, в неизменной паренхиме — maxSUV 10,45 ($p \leq 0,05$) (табл. 3, рис. 2).

При количественном анализе полученных данных перфузии средние значения показателей перфузии в солидном компоненте высокодифференцированного ГЦР составили: BF — 55,33 мл/100 мл/мин, BV — 13,71 мл/100 мл, ALP — 52,41 мл/100 мл/мин, PVP — 10,81 мл/100 мл/мин; в солидном компоненте низкодифференцированного ГЦР: BF — 46,96 мл/100 мл/мин, BV — 9,49 мл/100 мл, ALP — 40,54 мл/100 мл/мин, PVP — 7,66 мл/100 мл/мин; в солидном компоненте умереннодифференцированного ГЦР: BF — 52,78 мл/100 мл/мин, BV — 12,23

риальной перфузии (высокие значения BF и ALP), в то время как объем крови (BV) и портальный кровоток (PVP) в них снижены.

Значения КТ-перфузии в солидных участках умереннодифференцированного ГЦР занимали промежуточное положение между высоко- и низкодифференцированными формами. Показатели портальной перфузии (PVP) были существенно снижены во всех типах дифференцировки рака относительно неизменной паренхимы печени, однако между собой выражено не различались (рис. 5).

Статистически значимых отклонений показателей перфузии в структуре непораженной опухолью ткани печени у пациентов с циррозом и без цирроза выявлено не было.

Клетки гепатоцеллюлярного рака характеризуются не только измененной структурой, но и патологическим метаболизмом. Биохимические процессы, а именно последовательности анаболизма и катаболизма веществ, контролируются ферментами, однако их концентрация на единицу объема (как во внеклеточной жидкости, так и в цитоплазме) значительно варьирует в зависимости от степени дифференцировки рака, и, следовательно, такие важнейшие для гепатоцита процессы, как метаболизм глюкозы

Таблица 3

Средние значения накопления ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФХ в опухолевых узлах и в нормальной печеночной паренхиме

Показатель	^{18}F -ФДГ	^{18}F -холин
Среднее maxSUV в неизменной паренхиме печени у всех пациентов	2,42	9,57
Среднее maxSUV в участке высокодифференцированного ГЦР	3,51	18,24
Среднее maxSUV в участке низкодифференцированного ГЦР	9,58	9,70
Среднее maxSUV в участке умереннодифференцированного ГЦР	3,91	12,32

мл/100 мл, ALP — 47,26 мл/100 мл/мин, PVP — 9,10 мл/100 мл/мин ($p \leq 0,05$) (табл. 4, рис. 3, 4).

Средние значения перфузии в неизменной паренхиме печени составили: BF — 29,22 мл/100 мл/мин, BV — 11,75 мл/100 мл, ALP — 21,06 мл/100 мл/мин, PVP — 90,44 мл/100 мл/мин.

При КТП обнаруживаются признаки высокой васкуляризации узлов ГЦР с преобладанием арте-

и холина, протекают по-разному. В норме транспортировка молекулы глюкозы в клетку происходит посредством глюкозного транспортера ГЛЮТ-2. Внутри клетки происходит фосфорилирование глюкозы ферментом гексокиназой 2 типа до глюкозо-6-фосфата. Основными конечными веществами цепочек метаболизма глюкозы в гепатоците являются гликоген, пентозы, жирные кислоты. Реакцию

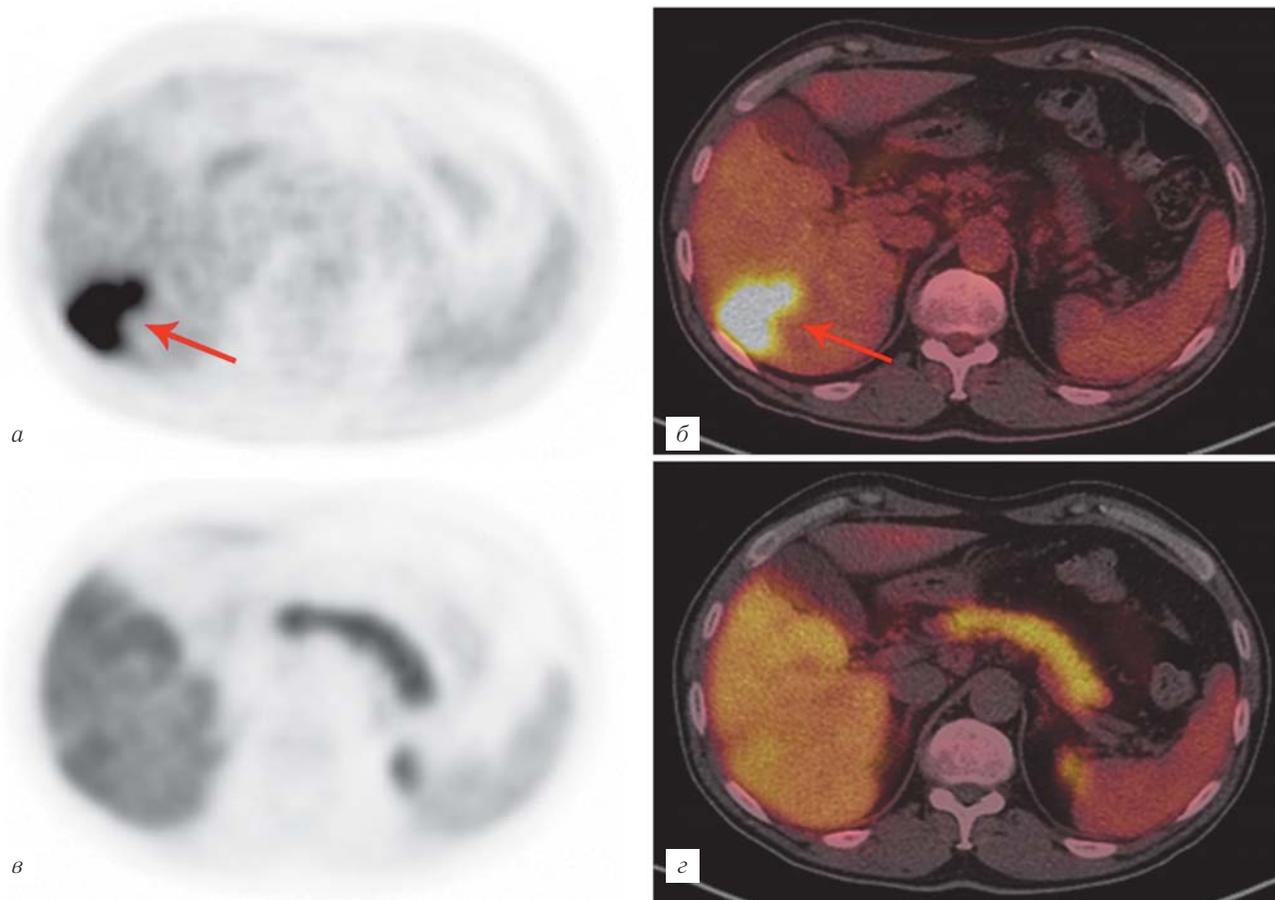


Рис. 2. Пациент А. Низкодифференцированный гепатоцеллюлярный рак. Изображения аксиальных проекций ПЭТ (а, в) и совмещенных изображений ПЭТ/КТ (б, г) с ¹⁸F-ФДГ (а, б) и с ¹⁸F-ФХ (в, г). При ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в правой доле печени визуализируется очаг патологического накопления РФП (стрелки). При ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФХ патологическое накопление РФП в печени не определяется.

Таблица 4

Средние значения показателей перфузии в опухолевых узлах и в нормальной печеночной паренхиме

Показатель	BF, мл/100 мл/мин	BV, мл/100 мл	ALP, мл/100 мл/мин	PVP, мл/100 мл/мин
Неизменная паренхима печени	29,22	11,75	21,06	90,44
Высокодифференцированный ГЦР	55,33	13,71	52,41	10,81
Низкодифференцированный ГЦР	46,96	9,49	40,54	7,66
Умереннодифференцированный ГЦР	52,78	12,23	47,26	9,10

дефосфорилирования катализирует глюкозо-6-фосфатаза. В клетке низкодифференцированного ГЦР наблюдается значительное снижение уровня глюкозо-6-фосфатазы, высокая концентрация ГЛЮТ-2 и мембранных рецепторов, с которыми взаимодействует фермент-транспортер. Следовательно, молекулы глюкозы в большом количестве поступают в клетку и подвергаются фосфорилированию, что отражается на ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в виде очагового патологического накопления РФП. В клетке высококодифференцированного гепатоцеллюлярного рака концентрация глюкозо-6-фосфатазы выше, чем в неизменном гепатоците, при этом количество молекул ГЛЮТ-2 снижено, что не позволяет молекулам глюкозы встраиваться в метаболические каскады в том объеме, который необходим для визуализации при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ [38, 39, 41–43].

Холин, входя в состав молекулы фосфатидилхолина, является основным структурным компонентом клеточной мембраны всех клеток. Молекула холина переносится внутрь клетки трансмембранным переносчиком — холинтрансферазой. Для формирования мембраны в гепатоците принципиален механизм образования фосфатидилхолина. Внутри клетки молекула холина подвергается фосфорилированию с образованием фосфохолина с помощью фермента-катализатора холинкиназы. Фосфохолин через ряд каскадных реакций трансформируется в молекулу фосфатидилхолина. Процесс дефосфорилирования (фосфохолин — холин) катализирует холинфосфатаза. Альтернативный путь трансформации молекулы холина в фосфатидилхолин — ряд окислительных реакций с образованием бетаина и метионина. В клетке высококодифференцированно-

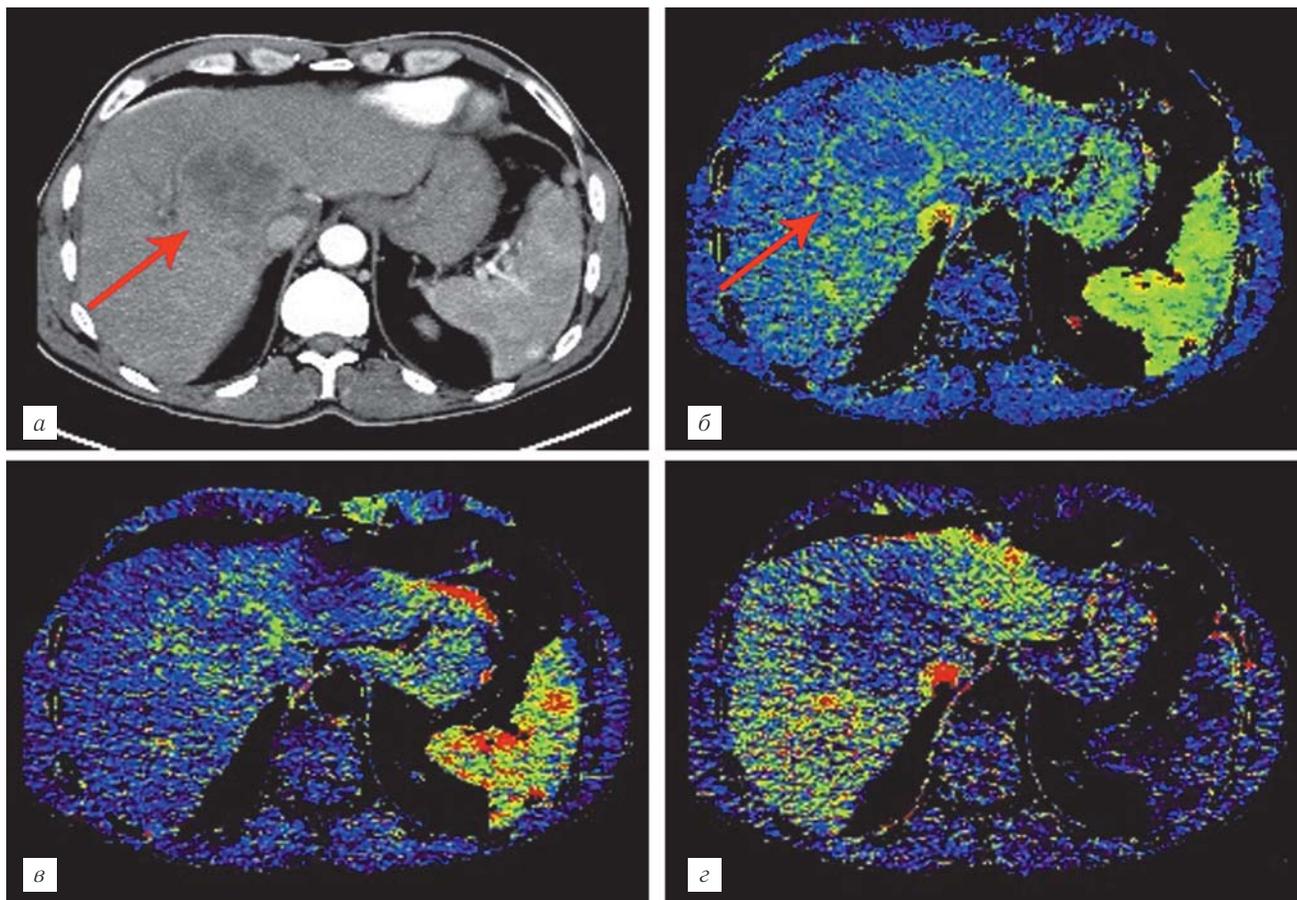


Рис. 3. Пациент П. Умереннодифференцированный гепатоцеллюлярный рак. Изображения аксиальных срезов КТ с внутривенным контрастированием (артериальная фаза) (*а*), перфузионных карт BV (*б*), ALP (*в*), PVP (*г*). Узловое образование в правой доле печени (стрелки) неравномерно накапливает рентгеноконтрастный препарат (*а*). По данным КТП определяется повышение объема артериального кровотока по периферии опухоли (*б*, *в*), снижение портального кровотока (*г*).

го ГЦР отмечаются повышенная концентрация холинкиназы и активные окислительные процессы, что приводит к интенсивному патологическому метаболизму холина, что отражается при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФХ в виде гиперметаболических очагов накопления РФП. Иные процессы отмечаются в клетке низкодифференцированного гепатоцеллюлярного рака — низкая концентрация холинкиназы и высокая концентрация холинфосфатазы приводят к выраженному снижению липидного обмена. Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФХ неинформативна у пациентов с низкодифференцированным ГЦР [37, 38, 44, 45].

Особенности взаимодействия портального и артериального кровотоков печени исследовались еще в середине XX века [40], впервые данные о динамическом контрастировании опухолей печени были опубликованы в 1980 г. Т. Araki [46, 47]. Первые результаты проведения КТ-перфузии печени появились в конце 80-х — начале 90-х годов XX века [48–51].

Наряду с измененным метаболическим профилем опухоли печени характеризуются патологической гемодинамикой, что отражается при КТ-перфузии. Активность роста опухоли определяется ее неопластическим при формировании новых крове-

носных сосудов или вовлечением существующих сосудов с последующей их опухолевой трансформацией. Сосуды опухолей обладают неравномерным диаметром просвета и аномальным характером ветвления, базальная мембрана определяется фрагментарно [52–54]. Данные специфические критерии оказывают влияние на диагностику и лечение. К примеру, отсутствие базальной мембраны ведет к снижению герметичности сосуда, а затем — к повышению интерстициального давления, что отражается в нарушении транспорта терапевтических агентов и контрастных веществ в опухолевую ткань [55].

При КТП обнаруживаются признаки высокой васкуляризации узлов ГЦР с преобладанием артериальной перфузии (высокие значения BF и ALP), в то время как объем крови (BV) и портальный кровоток (PVP) в них снижены. Высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак обладает невысоким количеством митозов, клетки его характеризуются высокоорганизованной мембраной, высокой концентрацией липопротеинов очень низкой плотности, сосудистая сеть и паренхиматозный компонент более структурированы. Данные особенности отражаются в виде высоких значений BF, BV, ALP, выраженным накоплением ^{18}F -ФХ.

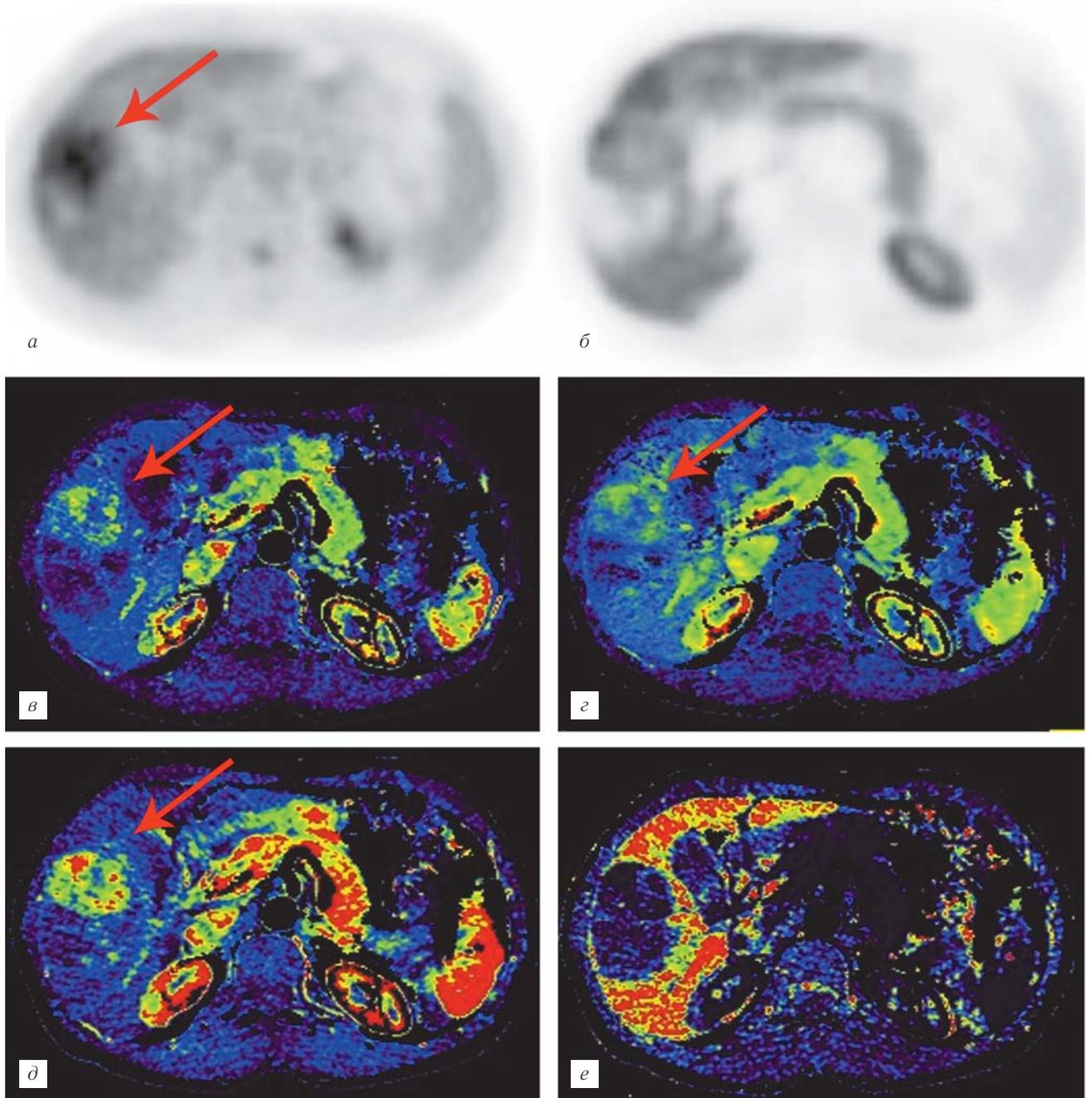


Рис. 4. Пациент Б. Низкодифференцированный гепатоцеллюлярный рак. Изображения аксиальных срезов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (а), ^{18}F -ФХ (б), перфузионных карт BF (в), BV (г), ALP (д), PVP (е). Узловое образование в правой доле печени (стрелки), интенсивно накапливающее ^{18}F -ФДГ (а), не накапливающее ^{18}F -ФХ (б). На перфузионных картах визуализируется повышенная интенсивность и объем артериального кровотока в опухоли (в, г, д), снижение портального компонента (е).

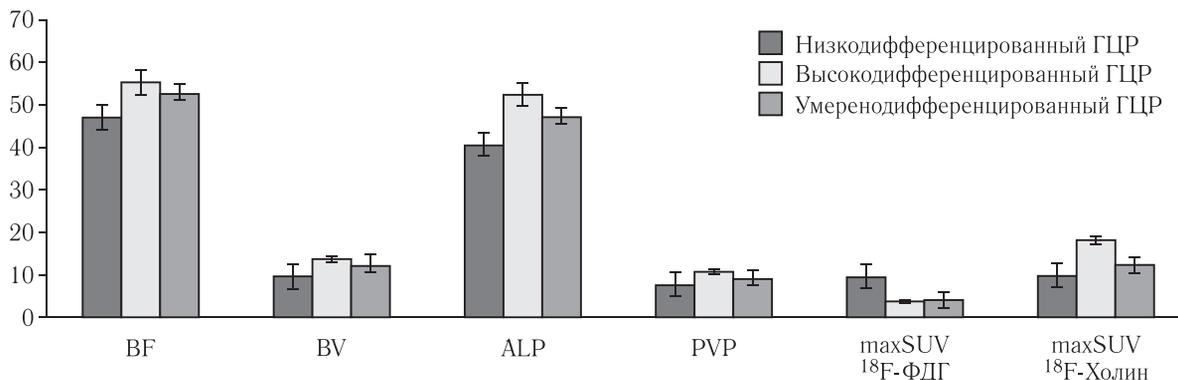


Рис. 5. Гистограмма значений показателей перфузии и значений maxSUV в гепатоцеллюлярном раке различных степеней дифференцировки.

Низкодифференцированный рак характеризуется повышенной митотической и ферментативной активностью, менее структурной клеточной мембраной, хаотичной сосудистой архитектоникой, увеличением стромального компонента, поэтому значения перфузии BF, BV и ALP существенно ниже таковых при высокодифференцированном ГЦР. В то же время клетка низкодифференцированного рака, благодаря ферментативным особенностям, интенсивно поглощает ^{18}F -ФДГ.

Выводы. КТ-перфузия в комплексе с ПЭТ (^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФХ) позволила выявить количественную и визуальную корреляцию между особенностями метаболизма и ангиогенеза гепатоцеллюлярного рака в зависимости от различных степеней его дифференцировки.

Наиболее высокие значения кровотока BF (55,33 мл/100 мл/мин), объем кровотока BV (13,71 мл/100 мл) и значения артериальной перфузии ALP (52,41 мл/100 мл/мин) выявлены в солидных участках высокодифференцированного рака. Показатели перфузии в солидных участках низкодифференцированного ГЦР были заметно ниже: BF — 46,96 мл/100 мл/мин, BV — 9,49 мл/100 мл, ALP — 40,54 мл/100 мл/мин.

Комплексное использование ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и с ^{18}F -ФХ и КТ-перфузии в режиме одного сканирования повышает дифференциально-диагностические возможности ПЭТ/КТ диагностики, что может найти применение в планировании лечения и прогнозировании течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. — IARC, 2014.
2. Bray F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study // *The lancet oncology*. — 2012. — Vol. 13, № 8. — P. 790–801.
3. Патютко Ю. И. и др. Гепатоцеллюлярный рак печени // *Бюллетень медицинских интернет-конференций. Общество с ограниченной ответственностью Наука и инновации*. — 2011. — Т. 1, № 6. — С. 6.
4. Чиссов В. И. Онкология: нац. руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 205–212.
5. Суконко О. Г. Гепатоцеллюлярный рак. Алгоритм диагностики и лечения злокачественных новообразований. — Минск, 2012. — С. 12–14.
6. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998.
7. Bosch F. X., Ribes J., Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer // *Seminars in liver disease*. — 1998. — Vol. 19, № 3. — P. 271–285.
8. Beasley R. P. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22707 men in Taiwan // *Lancet*. — 1981. — Vol. 318, № 8256. — P. 1129–1133.
9. Highleyman L. Does Hepatocellular Carcinoma Differ in People with Hepatitis B and C? // 2015 ASCO Annual Meeting. — 2015. — С. 1.
10. Miller K. D. et al. Global Cancer Epidemiology and the Cancer Divide // *Global Perspectives on Cancer: Incidence, Care, and Experience*. — 2015. — С. 5.
11. Зогот С. Р. и др. Гепатоцеллюлярный рак (эпидемиология, лучевая диагностика, современные аспекты лечения) // *Практическая медицина*. — 2013. — № 2 (67).
12. Salomao M., McMillen E., Lefkowitz J. H. Recent advances in the classification of hepatocellular carcinoma // *Diagnostic Histopathology*. — 2012. — Vol. 18, № 1. — P. 37–45.
13. Ершов В. А. Морфологические критерии первичного рака печени // *Медицина*. — 2009. — С. 204.
14. Matsui O. et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply // *Radiology*. — 1991. — Vol. 178, № 2. — С. 493–497.
15. Bartolotta T. V. et al. Focal liver lesions: contrast-enhanced ultrasound // *Abdominal imaging*. — 2009. — Vol. 34, № 2. — P. 193–209.
16. Tiferes D. A., D'Ippolito G. Liver neoplasms: imaging characterization // *Radiologia Brasileira*. — 2008. — Vol. 41, № 2. — P. 119–127.
17. Mirk P. et al. Ultrasonographic patterns in hepatic hemangiomas // *Journal of clinical ultrasound: JCU*. — 1982. — Vol. 10, № 8. — С. 373.
18. Терновой С. К., Шахиджанова С. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых заболеваний печени (обзор литературы) // *Медицинская визуализация*. — 1999.
19. Лукьянченко А. Б., Медведева Б. М. Магнитно-резонансная томография в диагностике и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. — 2004. — Т. 15, № 1–2.
20. Van den Esschert J. W. et al. Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia using ^{18}F -fluorocholine PET/CT // *Europ. J. of nuclear medicine and molecular imaging*. — 2011. — Vol. 38, № 3. — P. 436–440.
21. Talbot J. N. et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of ^{18}F -fluorocholine and ^{18}F -FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2010. — Vol. 51, № 11. — P. 1699–1706.
22. Delbeke D. et al. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography // *Archives of Surgery*. — 1998. — Vol. 133, № 5. — P. 510–516.
23. Тулин П. Е., Долгушин М. Б., Патютко Ю. И. и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холином в диагностике смешанного гепатоцеллюлярного рака. Клиническое наблюдение // *Диагностическая и интервенционная радиология*. — 2015. — Т. 9, № 1. — С. 91–99.
24. Кармазановский Г. Г., Шимановский Н. Л. Диагностическая эффективность нового магнитно-резонансного контрастного средства «Примовист» (гадоксетовая кислота) при выявлении первичных и вторичных опухолей печени // *Мед. визуализация*. — 2007. — № 6. — С. 135–143.
25. Pantoja E. Angiography in liver hemangioma // *Amer. J. of Roentgenology*. — 1968. — Vol. 104, № 4. — С. 874–879.

26. Zajko A. B. et al. Angiography of liver transplantation patients // Radiology.— 1985.— Vol. 157, № 2.— P. 305–311.
27. Долгушин М. Б., Пронин И. Н., Фадеева Л. М. и др. ИП SWAN (3.0 тесла МРТ) и КТ-перфузия в комплексной оценке структурных особенностей метастазов в головной мозг и злокачественных глиом // Лучевая диагностика и терапия.— 2012.— Т. 3.— С. 41–51.
28. Meier P., Zierler K. L. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume // Journal of applied physiology.— 1954.— Vol. 6, № 12.— P. 731–744.
29. Kety S. S., Schmidt C. F. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values // Journal of Clinical Investigation.— 1948.— Vol. 27, № 4.— P. 476.
30. Пронин И. Н. и др. Перфузионная КТ: исследование мозговой гемодинамики в норме // Медицинская визуализация.— 2007.— № 3.— P. 8–12.
31. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis // Radiology.— 1980.— Vol. 137, № 3.— P. 679–686.
32. Mathieu D. et al. Hepatic adenomas and focal nodular hyperplasia: dynamic CT study // Radiology.— 1986.— Vol. 160, № 1.— P. 53–58.
33. Miles K. A. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography // The British journal of radiology.— 1991.— Vol. 64, № 761.— P. 409–412.
34. Rees S. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography // The British journal of radiology.— 1992.— Vol. 65, № 774.— P. 554–555.
35. Miles K. A., Hayball M. P., Dixon A. K. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT // Radiology.— 1993.— Vol. 188, № 2.— P. 405–411.
36. Kuang Y. Positron emission tomography imaging of hepatocellular carcinoma with radiolabeled choline.— Case Western Reserve University, 2009.— P. 38–48.
37. Pritchard P. H., Vance D. E. Choline metabolism and phosphatidylcholine biosynthesis in cultured rat hepatocytes // Biochem. J.— 1981.— Vol. 196.— P. 261–267.
38. Yamamoto Y. et al. Detection of hepatocellular carcinoma using ^{11}C -choline PET: comparison with ^{18}F -FDG PET // Journal of Nuclear Medicine.— 2008.— Vol. 49, № 8.— С. 1245–1248.
39. Paudyal B. et al. Clinicopathological presentation of varying ^{18}F -FDG uptake and expression of glucose transporter 1 and hexokinase II in cases of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma // Annals of nuclear medicine.— 2008.— Vol. 22, № 1.— С. 83–86.
40. Hwang K. H. et al. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using ^{11}C acetate and ^{18}F FDG PET/CT: A preliminary study // Applied Radiation and Isotopes.— 2009.— Vol. 67, № 7.— P. 1195–1198.
41. Sorensen M. et al. The potential use of 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-galactose as a PET/CT tracer for detection of hepatocellular carcinoma // Europ. J. of nuclear medicine and molecular imaging.— 2011.— Vol. 38, № 9.— С. 1723–1731.
42. Lee J. D. et al. Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased ^{18}F -FDG uptake // Journal of Nuclear Medicine.— 2005.— Vol. 46, № 10.— С. 1753–1759.
43. Izuishi K. et al. Molecular mechanisms of ^{18}F fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer // Oncology reports.— 2014.— Vol. 31, № 2.— P. 701–706.
44. Zeisel S. H., Blusztajn J. K. Choline and human nutrition // Annual review of nutrition.— 1994.— Vol. 14, № 1.— P. 269–296.
45. Ackerstaff E., Glunde K., Bhujwalla Z. M. Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? // J. of cellular biochemistry.— 2003.— Vol. 90, № 3.— P. 525–533.
46. Araki T. et al. Dynamic CT densitometry of hepatic tumors // American Journal of Roentgenology.— 1980.— Vol. 135, № 5.— P. 1037–1043.
47. Foley W. D. et al. Contrast enhancement technique for dynamic hepatic computed tomographic scanning // Radiology.— 1983.— Vol. 147, № 3.— P. 797–803.
48. Mathieu D. et al. Hepatic adenomas and focal nodular hyperplasia: dynamic CT study // Radiology.— 1986.— Vol. 160, № 1.— P. 53–58.
49. Miles K. A. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography // The British journal of radiology.— 1991.— Vol. 64, № 761.— P. 409–412.
50. Rees S. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography // The British journal of radiology.— 1992.— Vol. 65, № 774.— P. 554–555.
51. Miles K. A., Hayball M. P., Dixon A. K. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT // Radiology.— 1993.— Vol. 188, № 2.— P. 405–411.
52. Дударев В. С., Анкифеев В. В. Современная интервенционная радиология // Новости лучевой диагностики.— 1997.— № 1.— С. 26–27.
53. Prokop M., Galanski M., Van Der Molen A. J. Spiral and multislice computed tomography of the body.— Thieme, 2003.— P. 234–237.
54. Asayama Y. et al. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation // Amer. J. of Roentgenology.— 2008.— Vol. 190, № 1.— P. W28–W34.
55. Tong R. T. et al. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors // Cancer research.— 2004.— Vol. 64, № 11.— P. 3731–3736.
56. Ternberg J. L., Butcher H. R. Blood-flow relation between hepatic artery and portal vein // Science.— 1965.— Vol. 150, № 3699.— P. 1030–1031.

Поступила в редакцию: 15.07.2015 г.

Контакт: Тулин Павел Евгеньевич, 480pol@mail.ru

Сведения об авторах:

Тулин Павел Евгеньевич — врач отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, тел.: +8 (916) 870-99-13, e-mail: 480pol@mail.ru;
 Долгушин Михаил Борисович — д-р мед. наук, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23;
 Оджарова Акгуль Атаевна — канд. мед. наук, в. н. с. отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23;

Меньков Михаил Александрович — инженер отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23;
Медведева Бэла Михайловна — д-р мед. наук, врач отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23;
Ширяев Сергей Вадимович — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии НИИ КиЭР ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23;
Патютко Юрий Иванович — д-р мед. наук, профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы НИИ КО ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23;
Долгушин Борис Иванович — д-р мед. наук, профессор, директор НИИ КиЭР ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.



Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета приглашает:

- на сертификационные циклы по ультразвуковой диагностике и по рентгенологии (рентгенодиагностика, КТ, МРТ, ПЭТ);
 - на циклы тематического усовершенствования различной тематики и продолжительности;
 - на профессиональную переподготовку по ультразвуковой диагностике с использованного специализированного симуляционного класса;
 - на профессиональную переподготовку по рентгенологии;
 - на обучение в интернатуре и ординатуре по специальностям «Рентгенология» и «Ультразвуковая диагностика»;
 - на обучение в аспирантуре и докторантуре по специальности «Лучевая диагностика, лучевая терапия»
- 14.01.13.

В центре работают опытные педагоги, практикующие в различных областях лучевой диагностики: лауреат премии Правительства РФ в области образования проф. Т. Н. Трофимова, засл. врач РФ проф. Н. А. Карлова, проф. Н. И. Ананьева, проф. В. А. Ратников, проф. Б. А. Минько, д.м.н. Мищенко, д.м.н. В. А. Одинцов, д.м.н. Е. К. Яковлева, доц. М. Г. Бойцова, доц. Я. П. Зорин, доц. А. К. Карпенко, доц. Н. А. Митрофанов, доц. Ю. В. Назинкина, доц. А. Д. Халиков, к.м.н. Е. А. Бусько, к.м.н. Д. В. Воронин, к.м.н. П. В. Гаврилов, к.м.н. И. А. Гарапач, к.м.н. Н. В. Крашенинникова, к.м.н. А. В. Пахомов, к.м.н. И. В. Румянцева, к.м.н. Т. Ю. Скворцова, к.м.н. Т. Ю. Савельева.

Базами НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» являются более 15 ведущих лечебных учреждений города. Занятия проводятся в Учебно-инновационном центре «Радиология», расположенном по адресу: ул. акад. И. П. Павлова, д. 9, на базе ИМЧ им. Н. П. Бехтеревой РАН.

Название программы	Дополнительные профессиональные образовательные программы	Сроки проведения	Слушатели
Нейрорадиология (КТ и МРТ в неврологии)	ТУ	16 ноября — 25 ноября 2015	Врачи-клиницисты любой специализации
Ультразвуковая диагностика	ПП	10 сентября — 25 ноября 2015	Врачи-клиницисты любой специализации
Лучевая диагностика травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата	ТУ	14 сентября — 23 сентября 2015	Врачи-клиницисты любой специализации
Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике	ТУ	19 октября — 28 октября 2015	Врачи-клиницисты любой специализации
Ультразвуковая диагностика	серт.	22 октября — 12 ноября 2015	Врачи УЗД
Рентгенология (рентгенодиагностика, КТ, МРТ, ПЭТ)	серт.	30 ноября — 21 декабря 2015	Врачи-рентгенологи
Ультразвуковая диагностика	ПП	7 декабря 2015 — 1 марта 2016	Врачи-клиницисты любой специализации
Компьютерная и магнитно-резонансная томография в клин. практике	ТУ	По мере комплектования групп	Врачи-клиницисты любой специализации
Рентгенология	ПП	По мере комплектования групп	Врачи-клиницисты любой специализации
Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии	ТУ	По мере комплектования групп	Врачи-клиницисты любой специализации

Проводятся выездные циклы.

По завершении обучения выдаются документы государственного образца.

Подробную информацию можно получить на сайтах медицинского факультета СПбГМУ <http://med.spbu.ru> и сайте НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» <http://spb.radiomed.ru>. Для участия в профессиональной образовательной программе необходимо зарегистрироваться по телефону: 8 (905) 288-02-17.

Приглашаем к сотрудничеству!