

# Ядерная медицина и молекулярная визуализация в клинической практике: вчера, сегодня, завтра

В.Б. Сергиенко, А.А. Аншелес<sup>✉</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

За последние 40 лет ядерная медицина превратилась в крупнейшую отрасль неинвазивной диагностики и терапии в мире, играя важнейшую роль в различных сферах и дисциплинах клинической практики и способствуя улучшению качества жизни и прогноза пациентов. За первые 20 лет XXI в. количество радионуклидных процедур в мире значительно увеличилось, в первую очередь благодаря инновациям в радиофармацевтике, постоянному улучшению технических свойств оборудования и расширению границ применения мультимодальной визуализации. В обзоре рассматриваются исторические и современные тенденции развития ядерной медицины в мире и России, в том числе касательно радионуклидной диагностики, терапии и тераностики.

**Ключевые слова:** ядерная медицина, радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия, тераностика

**Для цитирования:** Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Ядерная медицина и молекулярная визуализация в клинической практике: вчера, сегодня, завтра. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 357–362. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200673

EDITORIAL ARTICLE

## Nuclear medicine and molecular imaging in clinical practice: yesterday, today and tomorrow

Vladimir B. Sergienko, Aleksei A. Ansheles<sup>✉</sup>

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Abstract

Over the past 40 years, nuclear medicine has grown to be the largest non-invasive diagnostic and therapeutic industry in the world, playing a pivotal role in various fields and disciplines of clinical practice and contributing to improved quality of life and patient prognosis. Over the first 20 years of the XXI century, the number of radionuclide procedures in the world has increased significantly, primarily due to innovations in radiopharmaceuticals, continuous improvement of the technical properties of equipment and the expansion of the boundaries of multimodal imaging. The review examines the historical and current trends in the development of nuclear medicine in the world and in Russia, including those related to radionuclide diagnostics, therapy and theranostics.

**Keywords:** nuclear medicine, radionuclide diagnostics, radionuclide therapy, theranostics

**For citation:** Sergienko VB, Ansheles AA. Nuclear medicine and molecular imaging in clinical practice: yesterday, today and tomorrow. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 357–362. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200673

## История мировой и отечественной ядерной медицины

Ядерная медицина (ЯМ) берет свое начало с первых научных опытов с радиоактивными изотопами в 1910–1920-х годах. Родоначальником ЯМ считается венгерский химик, лауреат Нобелевской премии по химии (1943 г.) Д. де Хевеши. В 1913 г. им впервые предложен метод изотопных индикаторов, в 1923 г. опубликована первая статья, посвященная использованию радиоактивных изотопов свинца для оценки процессов в растениях *in vivo* [1]. В 1925 г. Г. Блумгарт выполнил первую радиодиагностическую процедуру у пациента (определение времени циркуляции крови), используя при этом внутривенное введение радиоактивной смеси продуктов распада радия-226 [2]. Им же сформулированы основные требования к диагностическим радиоактивным индикаторам, а также предложена первая система детекции излучения – модифицированная камера Вильсона [3]. Искусственные радионуклиды, принципиальная возможность получения которых установлена Э. Резерфордом в 1919 г., появи-

лись лишь после изобретения циклотрона Э. Лоуренсом в 1930 г. Дальнейшие исследования Д. де Хевеши связаны с изучением распределения в организме кроликов радиоактивного фосфора-32, а также с первым клеточным «перфузионным» индикатором – калием-42 [4, 5]. В 1936 г. Э. Сегре путем циклотронной бомбардировки дейтронами молибденовой фольги получил первый искусственный химический элемент – технеций, в 1937 г. выделил его изотопы <sup>95m</sup>Tc и <sup>97</sup>Tc, а уже годом позже на циклотроне получил метастабильный изомер <sup>99m</sup>Tc – <sup>99m</sup>Tc, который на сегодняшний день остается наиболее востребованным изотопом для исследований *in vivo*.

В отечественной практике возможность выполнения исследований с радиоактивными изотопами обеспечивалась благодаря введению в строй в 1937, 1944 и 1947 г. первых циклотронов и в 1946 г. – первого в стране ядерного реактора. С 1948 г. стал осуществляться регулярный выпуск радиоактивных изотопов для научных и медицинских целей: <sup>24</sup>Na, <sup>42</sup>K, <sup>32</sup>P, <sup>131</sup>I, <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>51</sup>Cr, <sup>59</sup>Fe [6]. Интерес к медицинскому применению этих изотопов значительно возрос к 1950-м годам, и уже в 1960-е годы особое внимание сместилось в

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> Аншелес Алексей Аркадьевич – д.м.н., ст. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ. Тел.: +7(495)414-63-11; e-mail: a.ansheles@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2675-3276

Сергиенко Владимир Борисович – д.м.н., проф., рук. отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ. ORCID: 0000-0002-0487-6902

<sup>✉</sup> Aleksei A. Ansheles. E-mail: a.ansheles@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2675-3276

Vladimir B. Sergienko. ORCID: 0000-0002-0487-6902

сторону разработки новых, более сложных органических и неорганических меченых соединений – радиофармпрепаратов (РФП), селективно включающихся в различные клеточные системы организма человека. Для изучения структурно-функционального состояния внутренних органов внедрены в клиническую практику органотропные соединения, меченные фосфором  $^{32}\text{P}$ , ртутью  $^{203}\text{Hg}$ , коллоидные растворы, меченные золотом  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{131}\text{I}$ -бенгальский розовый,  $^{131}\text{I}$ -гиппуран,  $^{131}\text{I}$ -йодид натрия,  $^{131}\text{I}$ -альбумин человеческой сыворотки. Появление новых РФП и расширение возможностей их клинического применения стимулировало разработку специальной детектирующей аппаратуры (в том числе и отечественной) – многоканальных радиографов со сцинтилляционными детекторами, счетчиками всего тела и сканеров. Получают развитие новые методики радиоизотопного исследования, такие как радиометрия, радиография, скенирование органов для изучения топографического распределения РФП в щитовидной железе, печени, почках и легких. В кардиологии приобретает важное значение метод циркуляторной радионуклидной кардиографии (радиокардиографии) с определением количественных параметров времени и скорости прохождения альбумина, меченного  $^{131}\text{I}$ , по камерам сердца и последующего поступления в органы.

В 1958 г. в США создан первый генератор технеция  $^{99\text{m}}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ , что дало мощный стимул для разработки новых РФП. В период с 1957 по 1963 г. разрабатывалась и проходила испытания первая сцинтилляционная гамма-камера, в 1961 г. создан первый ПЭТ-сканер (позитронно-эмиссионный томограф). В 1962 г. представлен метод реконструктивной эмиссионной томографии, который стал основой для используемых в настоящее время технологий позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – ОЭКТ (а также компьютерной томографии – КТ). В 1970 г. создан первый набор для приготовления РФП –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, в 1971 г. – первый меченый  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  фосфатный комплекс для визуализации костной системы. Сцинтиграфия стала первым и единственным неинвазивным методом прямой визуализации органов задолго до появления методов ультразвуковой, рентген-компьютерной и магнитно-резонансной диагностики. Таким образом, радиоизотопная диагностика, а затем и ЯМ в целом превратились в самостоятельные и перспективные отрасли медицины. В 1971 г. Американская медицинская ассоциация официально закрепила статус ЯМ как отдельной медицинской специальности.

В 1973 г. происходит настоящая революция в мировой ядерной кардиологии – создание РФП, тропного к здоровому миокарду, –  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида, аналога калия, важного компонента ионного обмена кардиомиоцита в внеклеточной среде [7]. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с  $^{201}\text{Tl}$ -хлоридом впервые позволила изучать кровоснабжение здорового и поврежденного миокарда на уровне кардиомиоцитов, оценивать резерв перфузии и жизнеспособность миокарда. Даже в режиме планарной сцинтиграфии метод обладал наиболее высокой точностью в диагностике ишемической болезни сердца среди других неинвазивных методов исследования. Разработка РФП, тропных к очагу повреждения миокарда ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкогептонат, затем  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат), сделала возможной высокоточную визуализацию зон острого инфаркта миокарда в ранние сроки начала заболевания [8, 9].

В 1976 г. представлен первый универсальный однофотонный эмиссионный томограф, а также впервые продемонстрирован самый популярный в настоящее время РФП для ПЭТ –  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Изначально метод ПЭТ, как и препарат ФДГ, использовался в нейровизуализации. Первый ПЭТ в России с этой целью установлен в 1991 г. в Институте мозга человека, в 1998 г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий установлена первая в России ПЭТ-система для исследований всего тела, там же выполнены первые ПЭТ-исследования миокарда. В 1980-х годах стало очевидным, что вынужденное приобретение зарубежного оборудования, генераторов и наборов ограничивает развитие отечественной ЯМ. Стала очевидной необходимость консолидации ученых различных специальностей для разработки и производства отечественных аналогов РФП. Принята государственная программа по разработке отечественного  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида таллия, к 1984 г. он синтезирован в стране и проведена его клиническая апробация. Параллельно в начале 1980-х годов разрабатывались и внедрялись в клиническую практику отечественные генераторы  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

С 1990-х годов ЯМ начала превращаться в крупнейшую отрасль неинвазивной диагностики и терапии, играя важнейшую роль в различных сферах и дисциплинах мировой и отечественной клинической практики и способствуя улучшению качества жизни и прогноза пациентов. В настоящее время, по данным Всемирной ядерной ассоциации (WNA), в мире на базе более чем 10 тыс. клиник выполняется более 40 млн радионуклидных процедур в год, из них 90% – диагностические исследования, 10% – терапевтические процедуры, а потребности в объеме медицинских изотопов ежегодно увеличиваются на 5%. При этом 85% всех диагностических исследований выполняется с РФП на основе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . В развитых странах (26% населения мира) выполняется 1900 диагностических радионуклидных исследований на 100 тыс. населения, к 2021 г. мировой рынок радиоизотопов оценивается в 17 млрд дол. США. При этом Северная Америка является доминирующим рынком для диагностических радиоизотопов, на нее приходится почти 50% рыночной доли, еще 20% приходится на Европу. Бурное развитие ЯМ в мире за последние 20–30 лет стало возможным в первую очередь благодаря инновациям в радиофармацевтике, постоянному улучшению технических свойств оборудования и расширению границ применения мультимодальной визуализации.

## Достижения в разработке оборудования

За последние годы наибольшая доля инноваций коснулась ПЭТ. Постоянному улучшению подвергаются все компоненты ПЭТ, в особенности цифровые фотоэлектронные умножители (SiPM) и материалы сцинтилляторов. Современные коммерческие доклинические ПЭТ-системы достигли значений FWHM (аналог пространственного разрешения) 0,55 мм. Существующие коммерческие системы клинической ПЭТ-визуализации, представленные в основном в виде ПЭТ/КТ-систем с технологией цифрового детектора, достигают значений FWHM менее 4 мм при крайне высокой контрастной чувствительности, обеспечивающей визуализацию патологических образований даже меньших размеров [10]. Технология ПЭТ/магнитно-резонансной томографии (МРТ) сегодня представлена на рынке двумя моделями от Siemens и GE, позволяющими выполнять исследования всего

тела. Основными преимуществами таких систем являются расширенные возможности МРТ в визуализации мягких тканей, что наиболее важно при различной патологии с поражением печени, простаты, области головы и шеи [11]. Определенный интерес вызывает модульная парадигма проектирования оборудования, когда 4 основные подсистемы (ПЭТ, ОЭКТ, КТ или МРТ) могут быть соединены и смонтированы производителем по требованию заказчика (такой подход в настоящее время предлагает венгерская компания Mediso).

Наиболее перспективными технологиями ПЭТ являются времяпролетная технология (TOF) и так называемая «ПЭТ всего тела». Технология TOF учитывает не только коинцидентность гамма-квантов, испускаемых в противоположные стороны после аннигиляции, но и те минимальные различия во времени, с которыми каждый из них достиг своего кристалла. Первая ПЭТ/КТ-система с технологией TOF появилась в 2006 г., и с тех пор ее эффективность постоянно улучшается, в том числе при использовании детектирующих скинтилляторов LSO и LYSO. Новые клинические ПЭТ-системы имеют предельно низкое временное разрешение коинцидентности (порядка 210 пс). Первый ПЭТ всего тела (EXPLORER PET/CT) с пространственным разрешением 2,9 мм представлен в 2018 г. Его осевое поле зрения составляет 194 см, что позволяет ему одновременно получить изображения всего тела человека, необходимые для корректного применения кинетических моделей при динамических исследованиях [12].

ПЭТ остается относительно дорогой методикой, что ограничивает ее массовое внедрение, но одновременно дает новые возможности более доступной технологии ОЭКТ. За последние годы коммерческие доклинические системы ОЭКТ достигли очень высокого пространственного разрешения, иногда даже выше, чем у ПЭТ. Например, U-SPECT от MLabs, позиционирующийся как прибор для динамической изотопной микроскопии, имеет значение FWHM 0,25 мм. Твердотельные кадмий-цинк-теллуридные детекторы (CZT), имеющие более высокие показатели энергетического и пространственного разрешения, по мере удешевления их производства завоевывают рынок. Примерами новых совмещенных томографов на базе CZT-кристаллов являются радиодиагностические томографы GE 870 CZT с планарным расположением массивов пикселизованных детекторов и Spectrum Dynamics VERITON-CT с 12 независимыми детекторами и охватом 360°. Это наиболее важно для кардиологических исследований, поскольку быстрый трехмерный сбор данных позволяет рассчитывать значения миокардиального кровотока примерно таким же образом, как это происходит при ПЭТ.

## Достижения радиофармацевтики

За последние 20 лет за рубежом число зарегистрированных РФП для ПЭТ выросло в несколько раз. Тем не менее основным и наиболее востребованным РФП остается меченная фтором-18 глюкоза –  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Спектр ее клинического применения включает онкологические, нейропсихиатрические, кардиологические, воспалительные и инфекционные заболевания, ортопедию и ревматологию. В рекомендациях Европейской ассоциации ЯМ указывается необходимость применения ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при большинстве солидных и гематологических опухолей при стадировании,

рестадировании и оценке ответа на терапию, для первичной диагностики при паранеопластических синдромах, для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований, рецидива и некроза после лечения [13]. Наконец,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ чаще всего используется при планировании лучевой терапии, а также в качестве ориентира для биопсии новообразований [14].

Простатспецифический мембранный антиген (PSMA) – это трансмембранный белок, экспрессируемый в тканях предстательной железы. Первый РФП на основе PSMA, меченный  $^{68}\text{Ga}$ , появился всего 8 лет назад [15], а  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 – 4 года назад [16], однако за это время они произвели революцию в диагностике рака простаты. В настоящее время ПЭТ с меченым PSMA рекомендуется при первичном стадировании рака простаты, для прицельной биопсии после предшествующего отрицательного результата, при биохимическом рецидиве и мониторинге системного лечения метастатического рака простаты [17, 18]. Перспективным аналогом PSMA для диагностики рака простаты является  $^{18}\text{F}$ -флуцикловин, представляющий собой аналог лейцина с высоким поглощением опухолевыми клетками из-за увеличения в них интенсивности белкового обмена [19].

DOTA-конъюгированные пептиды/аналоги соматостатина (DOTA-NOC, DOTA-TOC и DOTA-TATE) имеют высокое сродство к рецепторам соматостатина, которые экспрессируются большинством нейроэндокринных опухолей (НЭО) [20]. Исследования меченых аналогов соматостатина начались еще 20 лет назад с появлением РФП  $^{111}\text{In}$ -октреотида для скинтиграфии и ОЭКТ, но разработка с 2016 г. DOTA-конъюгированных пептидов привела к более широкому распространению этих исследований. Данные РФП связываются с рецептором соматостатина 2, но они также имеют различной степени сродство к другим подтипам рецепторов соматостатина [20]. Основное показание к исследованию с DOTA-пептидами – это высоко- (Ki-67 < 2%) и умеренно- (Ki-67 < 20%) дифференцированные НЭО, в том числе при отборе пациентов для радионуклидной терапии с  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-пептидами – аналогами соматостатина [21]. Имеются новые данные о возможности визуализации с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами в кардиологии, в частности при саркоидозе сердца [22], для оценки постинфарктного воспаления миокарда [23], а также для оценки воспаления стенок артерий при атеросклерозе (исследование VISION) [24].

$^{18}\text{F}$ -DOPA является маркером активности декарбоксилазы ароматических аминокислот в пресинаптических везикулах, позволяя оценивать доступность эндогенных катехоламинов. Этот РФП используется для выявления феохромоцитом и параганглиом, в том числе при их небольших размерах и нетипичной локализации [25].

РФП для оценки гипоксии –  $^{18}\text{F}$ -FMISO ( $^{18}\text{F}$ -фтормизонидазол),  $^{18}\text{F}$ -FAZA ( $^{18}\text{F}$ -фторазомицин-арабинозид) и  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM ( $^{64}\text{Cu}$ -диацетил-бис-метил-тиосемикарбазон) проникают через клеточные мембраны пассивной диффузией вследствие своей высокой липофильности. ПЭТ с этими РФП эффективна при глиомах, карциномах головы и шеи, немелкоклеточном раке легких, раке молочной железы, карциноме почек, в частности при планировании лучевой терапии [26].

$^{18}\text{F}$ -FLT (флортимидин) монофосфорилируется тимидинкиназой 1, причем этот процесс интенсифицируется во время S-фазы клеточного деления и таким образом отражает пролиферацию опухолевых клеток. Считается,

что FLT эффективно оценивает ранний ответ на химио- и лучевую терапию как при солидных, так и при гематологических новообразованиях [27]. Другими перспективными РФП в онкологии являются  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi (ингибитор белка активации фибробластов, в эксперименте демонстрирует высокое накопление при раке молочной железы, пищевода, легких, поджелудочной железы, опухолях головы и шеи, колоректальной раке) [28],  $^{18}\text{F}$ -FES (фторэстрадиол, связывается с рецепторами эстрогена, эффективен для диагностики и молекулярной характеристики рака молочной железы) [29],  $^{89}\text{Zr}$ -трастузумаб (связывается с рецептором 2-го типа эпидермального фактора роста HER2, что важно при определении типа рака молочной железы) [30] и  $^{124}\text{I}$  (важен при дифференцированном раке щитовидной железы и биохимическом рецидиве при отрицательных результатах других визуализирующих методов) [31]. Наконец, важное практическое применение находит  $^{18}\text{F}$ -NaF для поиска костных метастазов и первичных новообразований костной ткани. ПЭТ с данным РФП является более чувствительным методом, чем скintiграфия с остеотропными препаратами (например,  $^{99\text{mTc}}$ -пирофосфатом), однако в настоящее время не может конкурировать с скintiграфией по объему и стоимости выполняемых исследований [32].

В XXI в. произошли значительные изменения в лечении двигательных расстройств и других заболеваний центральной нервной системы, не в последнюю очередь благодаря разработке новых РФП для нейровизуализации методами ПЭТ и ОЭКТ. Так,  $^{123}\text{I}$ -йодфлупан является лигандом для пресинаптического переносчика дофамина (DAT). Уменьшение накопления этого РФП в полосатом теле коррелирует с пресинаптической дофаминергической дегенерацией, что позволяет использовать его для подтверждения характерной нигростриатальной дегенерации у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона и дифференциальной диагностики с эссенциальным тремором, лекарственным паркинсонизмом и синдромами паркинсонизма-плюс. Аналогичные показания к использованию (несмотря на другой механизм действия) имеет  $^{18}\text{F}$ -ДОРА [33]. Что касается постсинаптических рецепторов дофамина (в частности  $D_2$ ), то их активность может быть визуализирована с помощью таких РФП, как  $^{123}\text{I}$ -IBZM (йодобензамид) для ОЭКТ,  $^{11}\text{C}$ -раклоприд,  $^{18}\text{F}$ -фаллиприд или  $^{18}\text{F}$ -десметоксифаллиприд для ПЭТ. В настоящее время их основное клиническое назначение – дифференциальная диагностика между идиопатической болезнью Паркинсона (при которой активность  $D_2$ -рецепторов не изменена или компенсаторно повышена) и синдромами паркинсонизма-плюс (надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, при которых активность  $D_2$ -рецепторов заметно снижена).

Необходимо отметить, что и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ остается полезным в нейровизуализации, в частности в дифференциальной диагностике деменций. Распределение ФДГ в головном мозге при болезни Альцгеймера отличается от других типов деменции, в частности при деменции с тельцами Леви, лобно-височной долевой дегенерации, сосудистой деменции, псевдодеменции [34]. Одним из признаков болезни Альцгеймера является отложение в головном мозге  $\beta$ -амилоида, для его идентификации используются такие РФП, как  $^{18}\text{F}$ -FDDNP,  $^{11}\text{C}$ -PIB,  $^{18}\text{F}$ -фторбетабен, флорбетапир и флуотометамол [35]. ПЭТ с этими РФП рекомендуется при стойких или необъяснимых прогрессирующих когнитивных нарушениях, когда имеются лишь некоторые клинические

критерии болезни Альцгеймера. В этих случаях как положительные, так и отрицательные результаты существенно влияют на лечебную стратегию у пациентов [36].

Важную роль в радионуклидной визуализации опухолей головного мозга играют меченые аминокислоты, поскольку в обычных условиях они, в отличие от глюкозы, практически не накапливаются ни в мозге, ни в зонах воспаления. В то же время некоторые аминокислоты (как и глюкоза) являются источниками энергии и анаболическими предшественниками при различных опухолях. Такие РФП, как  $^{11}\text{C}$ -MET (метионин),  $^{18}\text{F}$ -FET (тирозин),  $^{18}\text{F}$ -FACBC (флуцикловин) и  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, позволяют идентифицировать первичные и метастатические опухоли головного мозга, проводить мониторинг терапии, определять рецидив опухоли (дифференциация истинного рецидива заболевания от псевдопрогрессии и постлучевого некроза), планировать биопсию, хирургическое вмешательство и лучевую терапию [37].

Наконец, в кардиологии двухэтапная ПЭТ с перфузионным ( $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ/тетрофосмин,  $^{13}\text{NH}_3$  или  $^{82}\text{Rb}$ -хлорид) и метаболическим ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) РФП остается «золотым стандартом» в оценке объема жизнеспособного миокарда, поскольку при этом исследовании визуализируются два наиболее ранних этапа ишемического каскада.  $^{18}\text{F}$ -ФДГ играет важную роль при диагностике эндокардита, инфицирования имплантированных устройств, воспаления эндотелия при атеросклерозе. Из новых РФП для оценки клеточной перфузии миокарда большие надежды возлагаются на  $^{18}\text{F}$ -фторпиридаз, имеющий близкую к оптимальной (линейной) зависимость уровня накопления от величины миокардиального кровотока [38]. Безусловным преимуществом перфузионной ПЭТ у пациентов с ишемической болезнью сердца остается возможность количественной оценки миокардиального кровотока и резерва, что обретает дополнительную важность при сбалансированном трехсосудистом поражении и диффузном поражении микроциркуляторного русла при интактных эпикардиальных артериях [39].

## Достижения радионуклидных методов терапии, хирургии и тераностики

В радионавигационной хирургии активно используются портативные детекторы гамма-излучения (гамма-зонды), позволяющие непосредственно во время операции обнаружить образования, накопившие предварительно введенный РФП. Первоначально метод использовался для поиска аденом паращитовидных желез, в настоящее время основная точка приложения данного метода – локализация сторожевых лимфоузлов с  $^{99\text{mTc}}$ -наноколлоидом (при меланоме, раке молочной железы, опухолях головы и шеи) и скрытых очагов с  $^{99\text{mTc}}$ -макроагрегатами (при раке молочной железы, легких и щитовидной железы) [40]. За последнее десятилетие произошло значительное развитие технологии бимодальных проб, сочетающих датчики гамма-излучения (их преимущество – визуализация наиболее глубоких структур) и флуоресценции (оптической визуализации, используемой при роботизированной хирургии) [41]. При оптической визуализации в сочетании с ПЭТ используются флуоресцентные белковые молекулы, излучение Черенкова, ближний инфракрасный свет и квантовые точки (фрагменты полупроводников, например, кадмий-теллуридов или кадмий-селеновых). Соединения, излучающие свет в ближнем инфракрасном и инфракрасном спектре (700–900 нм), наиболее эффективны,

поскольку такое излучение имеет наибольшую пенетрацию тканей *in vivo* (4–12 мм) [41]. Это позволяет использовать навигацию гибридными зондами как при открытых, так и при лапароскопических операциях. Дальнейшее совмещение возможностей нескольких методов (интеграция гибридных зондов с хирургическими навигационными системами, трехмерная флуоресцентная томография, сопоставление с данными оптической когерентной томографии и ультразвукового исследования, новые программные решения для хирургической навигации с технологиями дополненной реальности), безусловно, приведет к значительным изменениям практической хирургии [42].

Еще одной активно развивающейся сферой ЯМ является технология тераностики. Этот подход предполагает использование одного и того же лиганда для диагностических и терапевтических целей. При этом для диагностики лиганд метят гамма- или позитрон-излучающим изотопом, а для последующей прицельной терапии –  $\beta^-$ - или  $\alpha$ -излучающим изотопом [43]. Этот подход широко использовался задолго до самого появления термина «тераностика», а именно при лечении заболеваний щитовидной железы – первой тераностической парой стал диагностический гамма-эмиттер  $^{123}\text{I}$  и терапевтический  $\beta^-$ -эмиттер  $^{131}\text{I}$ . Другие знаковые тераностические пары – мета-йод-бензилгуанидин (MIBG), меченный  $^{123}\text{I}$  для диагностики и  $^{131}\text{I}$  для лечения феохромоцитом/нейробластом, бифосфонаты, меченные  $^{99m}\text{Tc}$  (HDP) для диагностики и  $^{188}\text{Re}$  (HEDP) для паллиативной терапии костных метастазов, и DOTATATE, меченный  $^{68}\text{Ga}$  для диагностики и  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$  для пептид-рецепторной радионуклидной терапии (PRRT) НЭО желудочно-кишечного тракта, имеющих положительный соматостатин-рецепторный статус (STTR+) [44]. Аналогичная пара образовалась с использованием РФП на основе изотопа лютеция  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA для лечения рака предстательной железы [45]. Несмотря на более широкое использование  $\beta^-$ -эмиттеров ( $^{177}\text{Lu}$  и  $^{90}\text{Y}$ ),  $\alpha$ -излучатели ( $^{225}\text{Ac}$

и  $^{211}\text{At}$ ) имеют преимущество в виде меньшей проникающей способности и как следствие – возможности достичь наибольшей поглощенной дозы облучения в опухолевых очагах без излишнего облучения окружающих тканей, что приводит к лучшему ответу на терапию и снижению частоты тяжелых побочных эффектов [46, 47].

## Заключение

ЯМ и молекулярная визуализация представляют собой универсальные парадигмы (использование меченных изотопами соединений и наблюдение за их распределением и эффектами в организме), что означает их неисчерпаемые возможности. Кроме того, методы ЯМ основаны на физиологических и биохимических процессах, протекающих в организме человека, и максимально приближены к ним. Будущее этой чрезвычайно перспективной медицинской отрасли в России зависит от развития радиофармацевтики и внедрения в практику новых РФП, обеспечения радиодиагностических подразделений современным оборудованием, а также уменьшения бюрократического бремени при регистрации в России новых препаратов, приборов и технологий. Крайне важным является сохранение нынешней многолетней практики приготовления РФП непосредственно в лабораториях с использованием генераторов изотопов или циклотронов. Области применения мультимодальной визуализации с использованием постоянно развивающихся ПЭТ- и ОЭКТ-технологий, безусловно, будут расширяться. Наконец, появление новых систем для получения изображений всего тела, бимодальных зондов, новых детекторов излучения крайне важно для улучшения точности выполняемых процедур в рамках концепции персонализированной диагностики и терапии, объединяемых понятием тераностики.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Список сокращений

МРТ – магнитно-резонансная томография  
НЭО – нейроэндокринные опухоли  
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография  
РФП – радиофармпрепарат

ЯМ – ядерная медицина  
CZT – кадмий-цинк-теллуридные (детекторы)  
PSMA – простатспецифический мембранный антиген  
TOF – времяпролетная технология  
 $^{18}\text{F}$ -ФДГ – фтор-18-дезоксиглюкоза

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hevesy G. The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochem J.* 1923;17(4-5):439-45. doi: 10.1042/bj0170439
- Blumgart HL, Yens OC. Studies on the velocity of blood flow: I. The Method Utilized. *J Clin Invest.* 1927;4(1):1-13. doi: 10.1172/JCI1100106
- Patton DD. The birth of nuclear medicine instrumentation: Blumgart and Yens, 1925. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1362-5.
- Hahn LA, Hevesy GC, Lundsgaard EC. The circulation of phosphorus in the body revealed by application of radioactive phosphorus as indicator. *Biochem J.* 1937;31(10):1705-9. doi: 10.1042/bj0311705
- Hahn LA, Hevesy GC, Rebbe OH. Do the potassium ions inside the muscle cells and blood corpuscles exchange with those present in the plasma? *Biochem J.* 1939;33(10):1549-58. doi: 10.1042/bj0331549
- Бочкарев В.В., Брежнева Н.Е., Кулиш Е.Е. Прогресс в области получения и производства изотопов. *Атомная энергия.* 1969;26(2):106-14 [Bochkarev VV, Brezhneva NE, Kulish EE. Progress in the production and production of isotopes. *Atomic Energy.* 1969;26(2):106-14 (In Russ.)].
- McKillop JH. Thallium 201 scintigraphy. *West J Med.* 1980;133(1):26-43.
- Чазов Е.И., Крамер А.А., Эвентов А.З., и др. Прямая визуальная диагностика острого инфаркта миокарда с пирофосфатом  $^{99m}\text{Tc}$ . *Терапевтический архив.* 1977;49(6):12-6 [Chazov EI, Kramer AA, Eventov AZ, et al. Direct visual diagnosis of acute myocardial infarction with  $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.).* 1977;49(6):12-6 (In Russ.)].
- Соловьев В.В., Попов В.Г., Сергиенко В.Б., и др. Радионуклидная диагностика больных острым инфарктом миокарда. *Тезисы докладов IX Всемирного конгресса кардиологов.* 1982;1:0667 [Soloviev VV, Popov VG, Sergienko VB, et al. Radionuclide diagnostics of patients with acute myocardial infarction. *Abstracts of the IX World Congress of Cardiology.* 1982;1:0667 (In Russ.)].
- van Sluis J, de Jong J, Schaar J, et al. Performance Characteristics of the Digital Biograph Vision PET/CT System. *J Nucl Med.* 2019;60(7):1031-6. doi: 10.2967/jnumed.118.215418
- Mayerhoefer ME, Prosch H, Beer L, et al. PET/MRI versus PET/CT in oncology: a prospective single-center study of 330 examinations focusing on implications for patient management and cost considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;47(1):51-60. doi: 10.1007/s00259-019-04452-y

12. Badawi RD, Shi H, Hu P, et al. First Human Imaging Studies with the EXPLORER Total-Body PET Scanner. *J Nucl Med.* 2019;60(3):299-303. doi: 10.2967/jnumed.119.226498
13. Jadvar H, Colletti PM, Delgado-Bolton R, et al. Appropriate Use Criteria for 18F-FDG PET/CT in Restaging and Treatment Response Assessment of Malignant Disease. *J Nucl Med.* 2017;58(12):2026-37. doi: 10.2967/jnumed.117.197988
14. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;42(2):328-54. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x
15. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. 68Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging. *Bioconjug Chem.* 2012;23(4):688-97. doi: 10.1021/bc200279b
16. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(4):678-88. doi: 10.1007/s00259-016-3573-4
17. Fanti S, Minozzi S, Antoch G, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):e696-e708. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30604-1
18. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):1014-24. doi: 10.1007/s00259-017-3670-z
19. Nanni C, Zanoni L, Bach-Gansmo T, et al. [18F]Fluciclovine PET/CT: joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging—version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;47(3):579-91. doi: 10.1007/s00259-019-04614-y
20. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(10):2004-10. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3
21. Hutton BF, Erlandsson K, Thielemans K. Advances in clinical molecular imaging instrumentation. *Clin Transl Imaging.* 2018;6(1):31-45. doi: 10.1007/s40336-018-0264-0
22. Gormsen LC, Haraldsen A, Kramer S, et al. A dual tracer <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT pilot study for detection of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Res.* 2016;6(1). doi: 10.1186/s13550-016-0207-6
23. Tarkin JM, Calcagno C, Dweck MR, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET Identifies Residual Myocardial Inflammation and Bone Marrow Activation After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2489-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.052
24. Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET Compared to [<sup>18</sup>F]FDG PET Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1774-91. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.060
25. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):2112-37. doi: 10.1007/s00259-019-04398-1
26. Lopci E, Grassi I, Chiti A, et al. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;4(4):365-84.
27. Bollineni VR, Kramer GM, Jansma EP, et al. A systematic review on [<sup>18</sup>F]FLT-PET uptake as a measure of treatment response in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2016;55:81-97. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.018
28. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(6):801-05. doi: 10.2967/jnumed.119.227967
29. Chae SY, Ahn SH, Kim S-B, et al. Diagnostic accuracy and safety of 16α-[<sup>18</sup>F]fluoro-17β-oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):546-55. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30936-7
30. Bensch F, Brouwers AH, Lub-de Hooge MN, et al. <sup>89</sup>Zr-trastuzumab PET supports clinical decision making in breast cancer patients, when HER2 status cannot be determined by standard work up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(13):2300-06. doi: 10.1007/s00259-018-4099-8
31. Santhanam P, Taieb D, Solnes L, et al. Utility of I-124 PET/CT in identifying radioiodine avid lesions in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(5):645-51. doi: 10.1111/cen.13306
32. Beheshti M, Mottaghy FM, Paycha F, et al. Correction to: <sup>18</sup>F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;45(2):322. doi: 10.1007/s00259-017-3874-2
33. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(8):1885-912. doi: 10.1007/s00259-020-04817-8
34. Nestor PJ, Altomare D, Festari C, et al. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(9):1509-25. doi: 10.1007/s00259-018-4035-y
35. Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0. *J Nucl Med.* 2016;57(8):1316-22. doi: 10.2967/jnumed.116.174615
36. de Wilde A, van der Flier WM, Pelkmans W, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Changes in Diagnosis and Patient Treatment in an Unselected Memory Clinic Cohort. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1062. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1346
37. Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [<sup>18</sup>F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;46(3):540-57. doi: 10.1007/s00259-018-4207-9
38. Davidson CQ, Phenix CP, Tai TC, et al. Searching for novel PET radiotracers: imaging cardiac perfusion, metabolism and inflammation. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;8(3):200-27.
39. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol.* 2016;23(5):1187-226. doi: 10.1007/s12350-016-0522-3
40. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;46(3):623-37. doi: 10.1007/s00259-018-4235-5
41. Seibold U, Wängler B, Schirmacher R, et al. Bimodal Imaging Probes for Combined PET and OI: Recent Developments and Future Directions for Hybrid Agent Development. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-13. doi: 10.1155/2014/153741
42. van Leeuwen FWB, van Oosterom MN, Meershoek P, et al. Minimal-Invasive Robot-Assisted Image-Guided Resection of Prostate-Specific Membrane Antigen-Positive Lymph Nodes in Recurrent Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.* 2019;44(7):580-81. doi: 10.1097/rlu.0000000000002600
43. Langbein T, Weber WA, Eiber M. Future of Theranostics: An Outlook on Precision Oncology in Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 2019;60(Suppl. 2):13S-9S. doi: 10.2967/jnumed.118.220566
44. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med.* 2017;376(2):125-35. doi: 10.1056/nejmoa1607427
45. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA-ligands (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2536-44. doi: 10.1007/s00259-019-04485-3
46. Navalkisoor S, Grossman A. Targeted Alpha Particle Therapy for Neuroendocrine Tumours: The Next Generation of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Neuroendocrinology.* 2018;108(3):256-64. doi: 10.1159/000494760
47. Zustovitch F, Barsanti R. Targeted α Therapies for the Treatment of Bone Metastases. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1):74. doi: 10.3390/ijms19010074

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.12.2020



OMNIDOCTOR.RU