



Сцинтиграфия при узловой патологии щитовидной железы

Миронов С.П., Сергиенко В.Б.

*Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России,
ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, 121552, Российская Федерация*

Миронов Сергей Петрович, д. м. н., профессор, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики и терапии отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0002-8373-0505>

Сергиенко Владимир Борисович, д. м. н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0002-0487-6902>

Резюме

Сцинтиграфия щитовидной железы (ЩЖ) – метод, сформировавшийся более 60 лет назад и сохраняющий свое значение для диагностики и оценки риска злокачественности узловой патологии. В обзоре рассматривается использование сцинтиграфического метода при функциональной и метаболической оценке узлового зоба. Изложены предпосылки для функционального скрининга узлов ЩЖ с короткоживущим ^{99m}Tc -пертехнетатом. Приведены сведения о принципах его получения и фармакокинетики, а также о вариантах функциональной активности узлов ЩЖ, их возможном злокачественном потенциале и показаниях к метаболическому скринингу. Характеристика метаболической активности позволяет оценить риск малигнизации функционально «холодных» узлов ЩЖ. Представлены основные этапы использования неспецифических туморотропных радиофармпрепаратов, механизм их накопления и метаболизма в опухолях ЩЖ, возможности дифференциальной диагностики различных типов узловых образований. Современные взгляды на диагностические возможности двухфазной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -метилизобутил изонитриллом отражены с учетом взаимосвязи поглощения радиофармпрепаратов с факторами пролиферативной активности и ультраструктурными типами клеток, вариантом онкоцитарной патологии и экспрессией белка множественной лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: сцинтиграфия щитовидной железы; узловой зоб; риск злокачественности; обзор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Миронов С.П., Сергиенко В.Б. Сцинтиграфия при узловой патологии щитовидной железы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2022; 103(4–6): 108–116. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-108-116>

Для корреспонденции: Миронов Сергей Петрович, E-mail: msp1942@yandex.ru

Статья поступила 30.05.2022

После доработки 29.06.2022

Принята к печати 30.06.2022

Scintigraphy in Thyroid Nodular Pathology

Sergey P. Mironov, Vladimir B. Sergienko

*Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Chyazov National Medical Research Center for Cardiology,
ul. Tretya Cherepkovskaya, 15a, Moscow, 121552, Russian Federation*

Sergey P. Mironov, Dr. Med. Sc., Professor, Radiologist, Laboratory of Radioisotope Diagnostics and Therapy, Department of Radionuclide Diagnostics and Positron Emission Tomography, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Chyazov National Medical Research Center for Cardiology;
<https://orcid.org/0000-0002-8373-0505>

Vladimir B. Sergienko, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of Radionuclide Diagnostics and Positron Emission Tomography, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Chyazov National Medical Research Center for Cardiology;
<https://orcid.org/0000-0002-0487-6902>

Abstract

Thyroid scintigraphy is a method that formed more than 60 years ago and retains its importance for the diagnosis and assessment of the risk of nodular malignancy. The review examines the use of the scintigraphic method in functional and metabolic assessment of nodular goiter. Prerequisites for functional thyroid nodes screening with short-lived ^{99m}Tc -pertechnetate are outlined. Information is provided on the principles of its preparation and pharmacokinetics, as well as variants of the thyroid nodes functional activity, their possible malignant potential and indications for metabolic screening. The characteristic of metabolic activity allows to assess the risk of functionally "cold" thyroid nodes malignancy. The main stages of the use of nonspecific tumorotropic radiopharmaceuticals, the mechanism of their accumulation and metabolism in the thyroid tumors, the possibilities of the differential diagnosis of various types of nodular formations are presented. Modern views on the diagnostic capabilities of two-phase scintigraphy with ^{99m}Tc -methylisobutylisonitrile are reflected taking into account the relationship of radiopharmaceuticals accumulation with factors of proliferative activity and ultrastructural cell types, a variant of oncocyctic pathology and multidrug-resistant protein expression.

Keywords: thyroid scintigraphy; nodular goiter; risk of malignancy; review.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Mironov SP, Sergienko VB. Scintigraphy in thyroid nodular pathology. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2022; 103(4–6): 108–116 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-108-116>

For corresponding: Sergey P. Mironov, E-mail: msp1942@yandex.ru

Received May 30, 2022

Revised June 29, 2022

Accepted June 30, 2022

Введение

В структуре заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) узловая патология находится на первом месте: ее распространенность по данным ультразвуковых исследований (УЗИ) и аутопсий достигает 40–60%. Узловой зоб – собирательное клиническое понятие, которое объединяет различные по морфологии объемные образования ЩЖ и включает следующие наиболее частые нозологические (морфологические) формы: узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб (85–90%), фолликулярные аденомы (5–8%) и злокачественные опухоли (1–5%) [1]. Несмотря на относительную редкость злокачественных узлов, сам факт такой вероятности обуславливает необходимость дифференциальной диагностики выявленных образований.

Диагностическим методом первой линии является УЗИ в базовом серошкальном режиме. Для оценки риска злокачественности выявленного образования используется система ранжированного набора ультразвуковых признаков TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) [2]. Результаты УЗИ во многом определяют показания к тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) – «золотому стандарту» дифференциальной диагностики узлов ЩЖ. В ряде клинических ситуаций, в том числе и при неопределенных результатах ТАБ, возникает необходимость уточнения злокачественного потенциала узлов. С этой целью в диагностический комплекс могут включаться дополнительные ультразвуковые (цветовое доплеровское картирование, исследование с контрастным усилением, эластография) и радионуклидные технологии.

В число последних входит скintiграфия – один из методов радионуклидной визуализации, который сформировался в середине прошлого века и сохраняет свое значение для функциональной и метаболической оценки выявленных узлов ЩЖ.

Функциональный скрининг узлов щитовидной железы

Радионуклидная визуализация ЩЖ, которая базировалась на применении радиоактивного йода, являлась первым направлением использования радиоизотопов в клинической практике. Основная метода была заложена в 1937 г., когда группа ученых (Saul Hertz, Arthur Roberts и Robley Evans) из Массачусетского технологического института провела первые исследования с единственным известным к тому времени радиоактивным изотопом йода – йодом-128. Экспериментальные работы показали, что радиоактивный йод, как и его стабильный аналог, обладает высокой тропностью к ткани ЩЖ и содержание его в органе можно зарегистрировать счетчиком излучения [3].

Было понятно, что физические характеристики йода-128 (период полураспада 28 мин) существенно ограничивают его применение в клинической практике. В 1938 г. Glenn Seaborg и Jack Livingood сумели синтезировать долгоживущий (период полураспада 8 сут) гамма-излучающий йод-131. Однако клиническое применение радиоактивного йода-131 сначала с лечебной, а затем и с диагностической целью началось после 1940 г., когда было запущено его промышленное производство [4]. Если пионером радиойодтерапии считается Saul Hertz [5], то основы радионуклидной

визуализации ЩЖ заложены Benedict Cassen [6]. В 1949 г. он разработал прибор (сканер), позволивший картировать распределение радиоактивного йода-131 в организме.

Первоначально метод сканирования в основном ограничивался ЩЖ, в последующем он стал широко использоваться и в других направлениях. В середине 1950-х гг. в Калифорнийском университете в Беркли под руководством Hal O. Anger было начато создание системы визуализации с неподвижным детектором, которую назвали сцинтилляционной камерой (камера Анжера), а метод с ее использованием – сцинтиграфией [7, 8]. Постепенно сцинтиграфия полностью заменила сканирование ЩЖ в рутинной клинической практике, а на смену радиоактивному йоду-131 пришли короткоживущие аналоги: йод-123 и технеций-99m.

Среди 24 известных изотопов йода ^{123}I -йодид натрия по своим физическим (период полураспада 13 ч, гамма-излучение 159 КэВ) и фармакокинетическим характеристикам является «идеальным» радиофармпрепаратом (РФП) для сцинтиграфии ЩЖ. Поглощение и метаболизм радиоактивного йода-123 идентичны стабильному йоду и отражают как неорганическую, так и органическую фазу внутриклеточного обмена. К сожалению, несмотря на очевидные преимущества, высокая стоимость йода-123, обусловленная получением на специальных медицинских циклотронах (ускорителях), и сложная логистика существенно ограничивают возможность использования данного РФП в рутинной диагностической практике.

Технеций-99m в форме пертехнетата натрия (NaTcO_4) лишен этого недостатка. Он получается непосредственно в медицинском учреждении с помощью компактных устройств – генераторов короткоживущих изотопов. В качестве материнского радионуклида используется молибден-99 с периодом полураспада 66,7 ч, который превращается в радиоактивный изотоп технеция-99 (период полураспада 212 тыс. лет). Однако сначала (86% превращений молибдена-99) образуются ядра технеция-99m, находящиеся в метастабильном состоянии (символ «m») и затем с периодом полураспада 6 ч и энергией гамма-квантов 140 КэВ переходят в основное энергетическое состояние. Вымывание технеция-99m из генератора проводят различными элюентами (чаще стерильный изотонический раствор), в результате $^{99\text{m}}\text{Tc}$ переходит в раствор в виде ионов пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). Сочетание физических и химических свойств обусловило исключительную популярность технеция-99m в повседневной клинической практике для сцинтиграфии ЩЖ.

Интересно, что еще в 1871 г. Д.И. Менделеев предсказал существование химического элемента экамарганца (т.е. «подобного марганцу»).

Этот элемент под номером 43 впервые был синтезирован в 1937 г. итальянскими учеными Карлом Перье и Эмилио Сегре на циклотроне Калифорнийского университета и назван ими технецием (от греческого τεχνητός – «искусственный»). По своим химическим свойствам технеций оказался близок к другим элементам подгруппы марганца VII группы периодической системы [9].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат по своей кинетике является фармакологическим имитатором йода. Его поглощение фолликулярными клетками, как и йода, осуществляется симпортером йодида натрия, трансмембранным белком, расположенным на базолатеральной мембране фолликулярных клеток ЩЖ, который функционирует как энергетический ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATP}$) – зависимый транспортный механизм. Это основано на близости биохимических свойств ионов пертехнетата (TcO_4^-) и йода (I^-). Их заряды равны, а ионные радиусы близки, поэтому после введения в организм оба иона вначале распределяются аналогичным образом, т.е. быстро переходят из циркулирующей крови в межклеточную жидкость, накапливаются в ЩЖ, слюнных железах и желудке достаточно сходным способом. Однако подобное сходство в поведении радиойода и Tc-пертехнетата проявляется только на начальной (неорганической) фазе процесса внутриклеточного обмена. Далее ионы ведут себя по-разному. Пертехнетат, в отличие от йода, не переходит в органическую фазу и вскоре после захвата покидает ЩЖ, поступая обратно в кровь [10].

Сцинтиграфия с Tc-пертехнетатом практически полностью заменила аналогичное исследование с иодом-131, однако основы радионуклидной семиотики были заложены именно в период широкого распространения метода сканирования с радиоактивным иодом-131. Традиционно узлы ЩЖ в зависимости от функциональной активности разделяют на «горячие», «теплые» и «холодные» [11]. Такое деление узлов соотносится с их сцинтиграфической характеристикой и не всегда коррелирует с риском их злокачественности.

«Горячий» (или гиперфункционирующий) узел подразумевает ситуацию, когда захват используемого РФП в узле превышает его экстранодулярное накопление. Термин «автономно функционирующий узел» чаще используется как синоним «горячих» узлов, когда РФП накапливается исключительно в пальпируемом или инструментально определяемом узле. Автономные узлы функционируют независимо от механизма отрицательной обратной связи «щитовидная железа – гипофиз». Отсутствие накопления РФП в окружающей узел ткани объясняется продукцией автономным узлом тиреоидных гормонов, которая уменьшает выделение тиреотропного гормона и обуславливает подавление функции нормальной ткани. Считается, что

злокачественный потенциал гиперфункционирующего узла очень низок или полностью отсутствует. Возможно, поэтому в некоторых рекомендациях выявленные при сцинтиграфии «горячие» узлы исключаются из дальнейшей стратификации риска малигнизации [12].

Метаанализ публикаций за период 1994–2020 гг. выявил некоторые особенности риска злокачественности «горячих» узлов. Так, объединенное отношение шансов (ОШ) продемонстрировало более низкую вероятность малигнизации в одиночных гипертиреоидных узлах (ОШ 0,38) по сравнению с одиночными эутиреоидными узлами. Кроме того, аналогичная зависимость отмечена при токсическом многоузловом зобе по сравнению с нетоксическим (ОШ 0,51). Общая частота злокачественных новообразований в «горячих» узлах колебалась от 5% до 100%. По мнению авторов метаанализа, стереотипные убеждения об уровне злокачественности «горячих» узлов основаны на данных 1960–1980-х гг., когда распространенность узловых образований ЩЖ оценивалась в 4–7%, в то время как к настоящему времени благодаря широкому использованию УЗИ она возросла до 19–67% [13]. Необходимо также учитывать ситуации, когда выявляемые с ^{99m}Tc -пертехнетатом «горячие» узлы при исследовании с радиоiodом визуализируются как «холодные». Подобные «диссонансные узлы» встречаются с частотой менее 5%, объясняются различиями в кинетике ^{99m}Tc -пертехнетата и радиоактивного йода и могут манифестировать такие клинические ситуации, как первичная карцинома, фолликулярная аденома, Гюртле-клеточная аденома, острый и хронический тиреоидит [14].

«Теплые» (или изофункционирующие) узлы чаще рассматриваются как разновидность «горячих», в отличие от которых отсутствует функциональное подавление нормальной тиреоидной ткани. Однако подобный ложноотрицательный эффект возможен и при глубоко расположенных «холодных» узлах за счет накопления РФП в покрывающей их нормально функционирующей ткани. По данным сцинтиграфии ЩЖ с йодом-123 изофункционирующие узлы были констатированы у 11% пациентов, гиперфункционирующие – у 4%, гипофункционирующие – у 85%. Риск злокачественного новообразования в «теплом» узле оказался сопоставим с риском малигнизации «холодного» узла. Так, авторы не отметили случаев рака ЩЖ у всех пациентов с «горячими» узлами, у 21% – с «теплыми» и у 19% – с «холодными» [15].

«Холодные» (нефункционирующие или гипофункционирующие) узлы, которые не накапливают или слабо накапливают РФП, являются неспецифической сцинтиграфической находкой, чаще наблюдаемой при коллоидных кистах и аденомах (70–75%). Частота злокачественных новообразо-

ваний в «холодных» узлах достаточно высока и колеблется в пределах 10–25% [16]. Следует подчеркнуть, что в целом возможности сцинтиграфии как с ^{99m}Tc -пертехнетатом, так и с радиоактивным йодом-131 или йодом-123 в выявлении злокачественных узлов невысока. Так, если чувствительность метода в объединенной группе «холодных» и «теплых» узлов варьирует в пределах 89–93%, то его специфичность составляет 5%, а предсказуемость злокачественной патологии не превышает 10% [17]. С учетом этого фактора для характеристики злокачественного потенциала «холодных» узлов предложен целый спектр неспецифических туморотропных РФП, способных включаться в метаболизм опухолей и дифференцировать узлы по уровню их метаболической активности.

Метаболический скрининг узлов щитовидной железы

Оценка метаболической активности «холодных» узлов – это дополнительный этап сцинтиграфической характеристики узловой патологии ЩЖ, имеющий свои методические особенности. Результаты этого этапа, независимо от используемого РФП, обычно оцениваются как «положительные» (функционально «холодный» очаг становится метаболически «горячим») или «отрицательные» («холодный» очаг остается таковым на метаболическом этапе).

Наиболее ранней попыткой оценки риска злокачественности «холодных» узлов ЩЖ, вероятно, следует считать использование ^{75}Se -селенометионина, применяемого для визуализации поджелудочной железы. Подобно незаменимой аминокислоте метионину, ^{75}Se -селенометионин принимает активное участие в построении тканевых белков, а его распределение в тканях коррелирует со скоростью обмена белка. Клинические исследования показали, что рак ЩЖ и некоторые высококодифференцированные доброкачественные образования могут манифестироваться как «горячие» очаги при визуализации с использованием ^{75}Se -селенометионина. Чувствительность положительного результата составила 76%, специфичность – 81%, предсказуемость положительного и отрицательного тестов – 80% и 78% соответственно [18, 19]. Метод не получил распространения главным образом в силу физических характеристик изотопа селен-75 (длительный период полураспада – 120 сут, высокая эффективная энергия гамма-излучения – 270 КэВ).

Цитрат галлия-67 – неспецифический туморотропный РФП, механизм локализации которого в опухолях до конца неясен. Предполагается, что ^{67}Ga после внутривенного введения образует комплекс с трансферрином крови, небольшая часть которого взаимодействует со специфическим транс-

ферриновым рецептором на опухолевой клетке. Посредством инвагинации клеточной мембраны ^{67}Ga -трансферрин попадает внутрь клетки, откладываясь в лизосомах, из которых происходит дальнейшее субклеточное распределение галлия, в том числе и в функционирующие опухолевые клетки [20]. Период полураспада галлия-67 составляет 78 ч. Для целей визуализации чаще используется энергетический пик 93 кэВ. Следует подчеркнуть, что результаты визуализации с радиогаллием оказались достаточно противоречивы в оценке злокачественного потенциала как одиночных, так и множественных узлов ЩЖ. В частности, несмотря на высокие значения специфичности (94–100%), чувствительность выявления злокачественной патологии оказалась низкой (25–31%). В связи с высоким вкладом ложноотрицательных находок (69–75%) многие авторы полагают, что использование данного РФП в рутинной диагностической практике нецелесообразно [21, 22]. В последующем цитрат галлия-67 нашел применение для стадирования и оценки терапии при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах [23].

С конца 1960-х гг. для дифференциации узлов ЩЖ стали использовать радиоактивные аналоги калия (хлорид цезия-131 и хлорид таллия-201), применяемые для оценки коронарной перфузии.

Цезий-131 распадается с периодом полураспада 9,7 сут, испуская низкоэнергетическое излучение в диапазоне 29,5–33,5 кэВ. Как и в ситуации с радиогаллием, возможности сцинтиграфии с радиоцезием в оценке риска злокачественности трактовались неоднозначно. Ряд авторов указывали на высокие значения чувствительности (83%), специфичности (87%), предсказуемости положительного (84%) и отрицательного (93%) результатов [24]. Выдвинуто предположение, что характер аккумуляции РФП в узле ЩЖ зависит от его васкуляризации и клеточной пролиферации, а также опосредован большим содержанием в опухолях щелочных металлов, в частности родственного цезию химического элемента калия. Этот тезис подтверждается тем, что частота выявления злокачественных новообразований при отрицательном результате с хлоридом цезия-131 составляла 2,6%, в то время как при положительном достигала 25% [25]. В других публикациях также подчеркивается низкое значение или отсутствие ложноположительных находок в узловых доброкачественных образованиях. Авторы полагают, что именно отрицательные находки позволяют надежно исключить злокачественный потенциал «холодных» узлов [26].

Другим аналогом калия, нашедшим широкое применение при оценке риска злокачественности узловых образований ЩЖ, стал *хлорид таллия-201*. Подобно калию, хлорид таллия-201 поступает внутрь клетки с помощью натрий-калиевого АТФ-зависи-

мого насоса и локализуется в митохондриях, основных энергетических станциях клеток. Вероятно, поэтому все аналоги калия более активно накапливаются в тканях с повышенным энергетическим обменом, в число которых относятся атипичные клетки злокачественных опухолей, в том числе и рака ЩЖ [27]. Таллий-201, в отличие от радиоцезия, имеет более оптимальные для сцинтиграфии физические характеристики (период полураспада 73 ч, основной энергетический пик в диапазоне от 69 до 81 кэВ). Клинический анализ результатов обследования пациентов с обоими РФП показал некоторое преимущество хлорида таллия-201 перед хлоридом цезия-131 за счет отсутствия ложноположительных находок при подостром тиреоидите [28].

Объяснение подобным тенденциям находят в морфологических особенностях опухолей ЩЖ, в частности в прямой зависимости уровня накопления хлорида таллия от степени клеточности узлового образования, то есть соотношения количества опухолевых клеток и стромы. Сопоставление сцинтиграфических и морфологических находок у пациентов со злокачественными, доброкачественными и воспалительными образованиями ЩЖ позволили авторам прийти к следующим выводам: положительная находка с вероятностью 100% предполагает высокую степень клеточности узлового образования с риском его малигнизации 54,8%; при отрицательном результате вероятность узла клеточного типа не превышает 14,3%, а риск его злокачественности – 7,1% [29].

Методической разновидностью метаболического скрининга с радиоталлием, нашедшей повсеместное распространение, явилась **двухфазная сцинтиграфия**. Она предусматривала получение двух последовательных изображений на раннем (5–15 мин) и позднем (от 40 мин до 3–5 ч) этапах исследования. Показано, что информативность исследования возрастает при сравнительной оценке характера накопления РФП на обеих стадиях. Так, оценка риска злокачественности узлов ЩЖ только на основании раннего этапа обеспечивала высокую чувствительность (100%), но низкую специфичность (7%) сцинтиграфических находок. При сочетанной оценке ранней и отсроченной сцинтиграфии с ^{201}Tl чувствительность варьировала от 17% до 25%, а специфичность – от 95% до 100%, подчеркивая диагностическую значимость отрицательных находок [30].

Для повышения точности данного методического подхода были предложены количественные критерии, которые включают расчет индексов, характеризующих накопление (индекс захвата) и выведения (индекс ретенции) радиоталлия в узле и экстранодулярной зоне. Анализ показал, что первый параметр позволяет надежно различать

кистозные и солидные формы узловой патологии, второй – доброкачественные и злокачественные поражения. По мнению исследователей, именно разница в скорости элиминации индикатора является основной характеристикой при дифференциации узлов ЩЖ. Это подтверждено соответствием клинко-гистологических и сцинтиграфических находок в 96,2% случаев коллоидно-кистозного зоба, 87,5% солидных доброкачественных узлов и 95,4% злокачественных опухолей. Авторы предположили, что метаболические калий-имитационные характеристики радиоталлия, конкурентное участие в «тиреоидном насосе» обуславливают его концентрацию в ткани ЩЖ и прямую корреляцию со степенью пролиферативной активности поражения [31].

Детальный анализ взаимосвязи поглощения ^{201}Tl с факторами пролиферативной активности при новообразованиях ЩЖ проведен группой ученых из медицинского университета Хоккайдо. В качестве критерия избрана количественная характеристика ядерного антигена пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen, PCNA). Маркировочный индекс (labeling index, LI) рассчитывали методом проточной цитометрии. Проведенное исследование позволило сделать ряд выводов, объясняющих разноречивость данных о чувствительности и специфичности сцинтиграфии с ^{201}Tl . Так, несовпадение оценочных критериев двух фаз исследования авторы связывают с тем, что накопление РФП в раннюю фазу в большей мере характеризует васкуляризацию узлового образования, а в позднюю – преимущественно пролиферативный процесс, которые не всегда между собой коррелируют. Это предположение подтверждается также достоверным ($p < 0,01$) различием средних значений LI при злокачественных и доброкачественных узлах, а также высокой коррелятивной связью индекса захвата в позднюю фазу с количественным показателем пролиферативной активности в обеих клинических группах ($r = 0,817$ и $r = 0,838$). Таким образом, узлы ЩЖ с высоким индексом поглощения РФП в позднюю фазу исследования имеют больший злокачественный потенциал независимо от их гистопатологической классификации. Авторы предлагают рассматривать сцинтиграфию с ^{201}Tl -хлоридом прежде всего как дополнительный метод прогнозирования пролиферативной активности новообразований ЩЖ при определении показаний к их хирургическому лечению [32].

Сопоставление количественных характеристик накопления радиоталлия в узловых образованиях с результатами ТАБ и морфологическими находками позволило уточнить механизм накопления ^{201}Tl -хлорида в узлах с различной морфологической классификацией. Фолликулярные узловые образо-

вания были представлены доброкачественной патологией и фолликулярным раком ЩЖ, нефолликулярные – папиллярным раком ЩЖ. Оказалось, что в группе фолликулярных поражений площадь под ROC-кривой, характеризующей накопление РФП на ранней фазе, была больше, чем на поздней фазе (0,861 и 0,838 соответственно), в то время как при нефолликулярных изменениях преобладали параметры поздней фазы (792 и 714 соответственно). С учетом проведенного ROC-анализа были установлены пороговые значения уровня накопления РФП, позволившие дифференцировать эти две категории с чувствительностью 76% и 90% и специфичностью 82,7% и 87,5% на ранней и поздней фазах исследования соответственно [33].

Несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в процессе клинического применения кардиотропных РФП в дифференциальной диагностике узлов ЩЖ, основной их недостаток, как и других циклотронных радионуклидов, – высокая стоимость, существенно ограничивающая их использование в рутинной диагностической практике. Именно это обусловило поиск альтернативных по кинетике РФП, меченных короткоживущими, в том числе и «генераторными» радионуклидами.

В 1980-х гг. был синтезирован целый класс изонитрильных комплексов технеция-99м, среди которых наиболее популярным и востребованным как в кардиологической, так и в онкологической практике стал $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метелизобутил изонитрил ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ).

Сравнение количественных параметров захвата радиоталлия и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ не выявило существенной разницы ($p > 0,05$) в средних значениях индексов захвата на ранней фазе, в отличие от его достоверного различия ($p < 0,001$) между злокачественными и доброкачественными поражениями на поздней фазе сцинтиграфии. Специфичность индекса захвата на поздней фазе для МИБИ превосходила аналогичный показатель для радиоталлия (97,7 и 73,6% соответственно) при одинаково высокой (92,5%) общей точности дифференциации злокачественных и доброкачественных узлов. Авторы еще раз подчеркивают целесообразность оценки риска злокачественности узлов ЩЖ именно с учетом параметров поздней фазы сцинтиграфии [34].

Механизм накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ постоянно уточняется. Приводится несколько моделей этого механизма, таких как связывание с цитозольным белком, простое разделение липидов или механизм мембранной транслокации, включающий диффузию и пассивное трансмембранное распределение. В пользу третьей гипотезы свидетельствует зависимость поглощения комплексов МИБИ, как и других липофильных катионов, от потенциалов митохондрий и плазматических

мембран. Этим объясняется первоначальное распределение ^{99m}Tc -МИБИ в тканях с отрицательным потенциалом плазматической мембраны и относительно высоким содержанием митохондрий (таких как сердце, печень, почки). Злокачественные опухоли также обладают этими свойствами поддержания их повышенного метаболизма [35]. Кроме того, установлено, что ^{99m}Tc -МИБИ является субстратом для кодируемого геном *MDR1* (multidrug resistance gene) Р-гликопротеина (Р-рр) и белка-транспортера, связанного с множественной лекарственной устойчивостью.

Поскольку тот же механизм отвечает за устойчивость к некоторым цитотоксическим агентам, характер поглощения ^{99m}Tc -МИБИ опухолью может быть предиктором ответа на химиотерапию. Этот тезис нашел подтверждение при обследовании пациентов с мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легкого, злокачественной лимфомой и раком молочной железы: у больных с плохим ответом на химиотерапию наблюдалось меньшее накопление МИБИ в опухоли, чем у пациентов с хорошим ответом [36].

Взаимосвязь накопления ^{99m}Tc -МИБИ с экспрессией Ррр и MRP1 изучена у пациентов с узлами, цитологически диагностированными как неонкоцитарное или онкоцитарное фолликулярное новообразование. Иммуногистохимическая оценка Р-рр и MRP1 проводилась на хирургических образцах и сопоставлялась с количественными параметрами накопления и выведения МИБИ в узле ЩЖ. Отрицательное значение индекса ретенции свидетельствовало о быстром клиренсе РФП, в то время как его положительное значение характеризовало обратную ситуацию. Была обнаружена значительная обратная корреляция между процентным содержанием апикальных MRP1-позитивных фолликулярных клеток и отрицательными значениями индекса ретенции: высокие уровни апикальной экспрессии MRP1 коррелировали с низкими отрицательными индексами ретенции РФП в узле ($p < 0,001$). Опираясь на эти результаты, авторы предположили, что именно MRP1, а не Р-рр играет основную роль в качестве переносчика ^{99m}Tc -МИБИ и при вымывании РФП из узлов ЩЖ [37].

Взаимосвязь между поглощением ^{99m}Tc -МИБИ и ультраструктурными типами клеток опухолей ЩЖ была изучена с помощью электронной микроскопии. Ультраструктурные типы клеток в зависимости от содержания митохондрий были классифицированы как А-клетки (нормальное количество митохондрий) и В-клетки (богатые митохондриями оксифильные клетки). Не выявлено значимой разницы в уровнях накопления МИБИ в группах А- и В-клеточных опухолей как на ранней, так и на поздней фазе исследования. Согласно выводам исследователей уровень содержания митохондрий

в опухолях не является определяющим в механизме накопления Тс-МИБИ [38].

Возможности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ в дифференциации Гюртле-клеточных (ГК) опухолей ЩЖ изучены в двух группах пациентов с цитологическим диагнозом онкоцитарной патологии: онкоцитарная метаплазия и онкоцитарная опухоль Гюртле. В настоящее время (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г.) ГК-опухоли выделены в отдельную группу: ГК-аденома и ГК-карцинома. Анализ показал, что сцинтиграфия с МИБИ не имеет диагностического значения для дифференциации ГК-опухолей. В частности, не обнаружено существенной разницы в положительных находках с МИБИ между злокачественными и доброкачественными ГК-узлами ЩЖ. Наиболее высокая частота положительных находок выявлена при ГК-опухолях (78,5%), однако уровень ложноположительных находок достигал 60% [39].

Коллективный опыт клинического применения сцинтиграфии с Тс-МИБИ отражен в результатах метаанализов. Так, анализ 2013 г., в который включены результаты обследования 2016 пациентов, показал, что объединенная чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ составили 82,1% и 62,8% соответственно, а площадь под ROC-кривой – 0,81. Авторы подчеркивают, что МИБИ-положительный результат не позволяет дифференцировать гистiotипы злокачественных новообразований (папиллярный, фолликулярный, медуллярный) из-за ложноположительных находок в таких доброкачественных образованиях, как ГК-аденома, макро- и микрофолликулярные аденомы, а также аутоиммунный и подострый тиреоидит [40]. Метаанализ 2018 г. с сопоставимыми количественными характеристиками исследований и пациентов (2421) охватывает более широкий спектр параметров диагностической информативности МИБИ. Так, объединенная чувствительность составила 87%, специфичность – 78%. Синтез отношения правдоподобия дал общий положительный коэффициент (LR+) 4,0 и отрицательный коэффициент (LR-) 0,17. Объединенное отношение диагностических шансов составило 24, а площадь под сводной РОК-кривой – 0,90. С учетом относительно низкого ОШ и разброса отношения правдоподобия авторы рекомендуют осторожно интерпретировать результаты сцинтиграфии узлов ЩЖ с ^{99m}Tc -МИБИ на предмет характеристики риска их злокачественности [41].

Разноречивые суждения о диагностической эффективности сцинтиграфии с Тс-МИБИ нередко связаны с субъективным фактором. В одном из исследований проведена ретроспективная оценка результатов двухфазной сцинтиграфии с Тс-МИБИ. Восемь экспертов с различным опытом работы

в ядерной медицине дважды просмотрели сцинтиграммы в случайном порядке. Внутриоператорское согласие варьировало от $\kappa = 0,56$ (умеренное) до $\kappa = 0,78$ (существенное), межоператорское – от $\kappa = 0,44$ до $\kappa = 0,53$ (умеренное). Межоператорское согласие для экспертов с опытом работы более 5 лет варьировало от $\kappa = 0,61$ до $\kappa = 0,70$ (существенное), с 2–5-летним опытом – от $\kappa = 0,53$ до $\kappa = 0,61$, с опытом работы менее 2 лет – от $\kappa = 0,47$ до $\kappa = 0,61$ [42].

Количественная оценка интранодулярного накопления РФП существенно снижает роль субъективного фактора. Результат слепой оценки двумя врачами, основанный на предварительном расчете порогового значения индекса ретенции РФП на поздней фазе исследования, показал очень высокие значения коэффициентов внутригрупповой корреляции при дифференциации доброкачественных (0,94) и злокачественных (0,85) поражений [43]. Использование количественной сцинтиграфии с МИБИ наиболее информативно при неопределенных результатах ТАБ (категории 3 и 4 по Bethesda Thyroid Classification, 2009 г.), позволяя достичь максимальных значений чувствительности и отрицательной прогностической ценности. Подобная тактика дает возможность

лучше стратифицировать риск злокачественного поражения, уточнить показания к оперативному вмешательству, сократить количество ненужных операций [44, 45]. В настоящее время этот алгоритм сочетания результатов ТАБ и сцинтиграфии с Тс-МИБИ нашел отражение в стандартах сцинтиграфических исследований ЩЖ [46].

Заключение

Несмотря на развитие и внедрение в клиническую практику методов молекулярной визуализации и гибридных технологий, рутинная сцинтиграфия ЩЖ сохраняет свое значение главным образом за счет доступности, простоты выполнения и уникальности диагностической информации. Планарная сцинтиграфия с Тс-пертехнетатом – высокоинформативный метод функциональной характеристики узлов ЩЖ, а также выявления автономно функционирующих образований. Двухфазное исследование с Тс-МИБИ (сестамиби, технетрил) позволяет характеризовать метаболизм и оценить риск злокачественности гипофункционирующих узлов ЩЖ. Тест полезен для характеристики узлов с неопределенными цитологическими результатами и постоянно недостаточными или недиагностическими результатами ТАБ.

Литература [References]

1. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Узловой зоб (клиническая лекция). Эндокринная хирургия. 2012; 4: 11–6. [Vanushko VE, Fadeev VV. Nodular goiter (clinical lecture). Endocrine Surgery. 2012; 4: 11–6 (in Russ).]
2. Horvath E, Majilis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(5): 1748–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>.
3. Evans RD. Early history (1936–1946) of nuclear medicine in thyroid studies at Massachusetts General Hospital. Med Phys. 1975; 2(3): 105–9. <https://doi.org/10.1118/1.594176>.
4. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. Semin Nucl Med. 1996; 26(3): 155–64. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(96\)80020-1](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(96)80020-1).
5. Hertz BE, Schuller KE. Saul Hertz, MD (1905–1950): a pioneer in the use of radioactive iodine. Endocr Pract. 2010; 16(4): 713–5. <https://doi.org/10.4158/EP10065.CO>.
6. Bland WH. Ben Cassen and the development of the rectilinear scanner. Semin Nucl Med. 1996; 26(3): 165–70. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(96\)80021-3](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(96)80021-3).
7. Croll MN. Historic perspective. Semin Nucl Med. 1994; 24(1): 3–10. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(05\)80245-4](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(05)80245-4).
8. Gottschalk A. The early years with Hal Anger. Semin Nucl Med. 1996; 26(3): 171–9. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(96\)80022-5](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(96)80022-5).
9. Касаткин Ю.Н., Смирнов В.Ф., Микерова Т.М., Миронов С.П. Клиническое применение короткоживущих радионуклидов. М.: ЦОЛИУВ; 1981: 64 с. [Kasatkin YuN, Smirnov VF, Mikerova TM, Mironov SP. Clinical application of short-lived radionuclides. Moscow; 1981: 64 pp (in Russ).]
10. Steigman J, Richards P. Chemistry of technetium 99m. Semin Nucl Med. 1974; 4(3): 269–79. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(74\)80014-0](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(74)80014-0).
11. Charkes ND. Scintigraphic evaluation of nodular goiter. Semin Nucl Med. 1971; 1(3): 316–33. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(71\)80005-3](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(71)80005-3).
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26(1): 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
13. Lau LW, Ghaznavi S, Frolkis AD, et al. Malignancy risk of hyperfunctioning thyroid nodules compared with non-toxic nodules: systematic review and a meta-analysis. Thyroid Res. 2021; 14(3): 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00094-1>.
14. Hung GU, Tsai SC, Kao CH, et al. Disparate results between 1–131 and Tc-99m pertechnetate owing to administration of iodine-containing radiographic contrast material. Semin Nucl Med. 2000; 30(2): 147–8. <https://doi.org/10.1053/nm.2000.5415>.
15. Hedayati N, McHenry CR. The clinical significance of an isofunctioning thyroid nodule. Am Surg. 2003; 69(4): 311–5.
16. Ram R. Cold nodule – thyroid scan. Semin Nucl Med. 1981; 11(4): 320–1. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(81\)80032-3](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(81)80032-3).
17. Cases JA, Surks MI. The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules. Semin Nucl Med. 2000; 30(2): 81–7. <https://doi.org/10.1053/nm.2000.4598>.

18. Thomas CG Jr, Pepper FD, Owen J. Differentiation of malignant from benign lesions of the thyroid gland using complementary scanning with ⁷⁵Selenomethionine and radionuclide. *Ann Surg.* 1969; 170(3): 396–408. <https://doi.org/10.1097/0000658-196909010-00008>.
19. Weinstein MB, Ashkar FS, Caron CD. ⁷⁵Se selenomethionine as a scanning agent for the differential diagnosis of the cold thyroid nodule. *Semin Nucl Med.* 1971; 1(3): 390–6. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(71\)80010-7](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(71)80010-7).
20. Larson SM. Mechanisms of localization of gallium-67 in tumors. *Semin Nucl Med.* 1978; 8(3): 193–203. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(78\)80028-2](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(78)80028-2).
21. Heidendal GA, Roos P, Thijs LG, Wiener JD. Evaluation of cold areas on the thyroid scan with ⁶⁷Ga-citrate. *J Nucl Med.* 1975; 16(8): 793–4.
22. Koutras DA, Pandos PG, Sfontouris J, et al. Thyroid scanning with gallium-67 and cesium-131. *J Nucl Med.* 1968; 17(4): 268–71.
23. Van Amsterdam JA, Kluin-Nelemans JC, van Eck-Smit BL, Pauwels EK. Role of ⁶⁷Ga scintigraphy in localization of lymphoma. *Ann Hematol.* 1996; 72(4): 202–7. <https://doi.org/10.1007/s002770050161>.
24. Murray IP, Stewart RD, Indyk JS. Thyroid scanning with ¹³¹Cs. *Br Med J.* 1970; 12(4): 653–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5736.653>.
25. Buraggi GL, Di Pietro S, Doci R, Rodari A. Clinical examination and ¹³¹Cs scanning in the diagnosis of cold nodules of the thyroid. *Tumori.* 1976; 62(4): 397–405.
26. Madeddu G, Casu AR, Tanda F, et al. Role of ¹³¹Cs scan in preoperative diagnosis of nonfunctioning thyroid nodules. *Am Surg.* 1981; 47(11): 479–82.
27. Sessler MJ, Geck P, Maul FD, et al. New aspects of cellular thallium uptake: Tl⁺-Na⁺-2Cl⁻-cotransport is the central mechanism of ion uptake. *Nuklearmedizin.* 1986; 25(1): 24–7.
28. Palermo F, Cadel A, Bordignon G, et al. ²⁰¹Tl for the differential diagnosis of cold thyroid nodules. *La Ricerca Clin Lab.* 1977; 7: 289–95.
29. Tonami N, Bunko H, Michigishi T, et al. Clinical application of ²⁰¹Tl scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. *Clin Nucl Med.* 1978; 3(6): 217–21. <https://doi.org/10.1097/00003072-197806000-00004>.
30. Bleichrodt RP, Vermey A, Piers DA, de Langen ZJ. Early and delayed thallium 201 imaging diagnosis of patients with cold thyroid nodules. *Cancer.* 1987; 60(11): 2621–3. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19871201\)60:11<2621::aid-cncr2820601108>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19871201)60:11<2621::aid-cncr2820601108>3.0.co;2-r).
31. Palermo F, Cadel A, Bordignon G, et al. Diagnostic efficacy of dynamic radiothallium uptake in thyroid nodules determined by computer-assisted scintigraphy. Reevaluation of a radioisotopic procedure. *Nuklearmedizin.* 1989; 28(4): 114–9.
32. Nakada K, Katoh C, Kanegae K, et al. The role of ²⁰¹Tl scintigraphy in evaluating proliferative activity in thyroid neoplasms. *Ann Nucl Med.* 1996; 10(1): 41–8. <https://doi.org/10.1007/BF03165052>.
33. Yamamoto Y, Okumura Y, Sato S, et al. Differentiation of thyroid nodules using Tl-201 scintigraphy quantitative analysis and fine-needle aspiration biopsy. *Acta Med Okayama.* 2004; 58(2): 75–83. <https://doi.org/10.18926/AMO/32098>.
34. Erdil TY, Özker K, Kabasakal L, et al. Correlation of technetium-99m MIBI and thallium-201 retention in solitary cold thyroid nodules with postoperative histopathology. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27(6): 713–20. <https://doi.org/10.1007/s002590050567>.
35. Maffioli L, Steens J, Pauwels E, Bombardieri E. Applications of ^{99m}Tc-sestamibi in oncology. *Tumori.* 1996; 82(1): 12–21.
36. Hendrikse NH, Franssen EJ, van der Graaf WT, et al. ^{99m}Tc-sestamibi is a substrate for P-glycoprotein and the multidrug resistance-associated protein. *Br J Cancer.* 1998; 77(3): 353–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.57>.
37. Saggiorato E, Angusti T, Rosas R, et al. ^{99m}Tc-MIBI imaging in the presurgical characterization of thyroid follicular neoplasms: relationship to multidrug resistance protein expression. *J Nucl Med.* 2009; 50(11): 1785–93. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.064980>.
38. Sarikaya A, Huseyinova G, Irfanoglu ME, et al. The relationship between ^{99m}Tc-sestamibi uptake and ultrastructural cell types of thyroid tumours. *Nucl Med Commun.* 2001; 22(1): 39–44. <https://doi.org/10.1097/00006231-200101000-00006>.
39. Boi F, Lai ML, Deias C, et al. The usefulness of ^{99m}Tc-SestaMIBI scan in the diagnostic evaluation of thyroid nodules with oncocyctic cytology. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149(6): 493–8. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490493>.
40. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, et al. Diagnostic performance of ^{99m}Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine.* 2013; 44(1): 70–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9932-z>.
41. Kim SJ, Lee SW, Jeong SY, et al. Diagnostic performance of Tc-99m MIBI for differentiation of malignant thyroid nodules: a systematic review and metaanalysis. *Thyroid.* 2018; 28(10): 1339–48. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0072>.
42. Baumgarten J, Happel C, Ackermann H, Grünwald F. Evaluation of intra- and interobserver agreement of Technetium-99m-sestamibi imaging in cold thyroid nodules. *Nuklearmedizin.* 2017; 56: 132–8 (in German). <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0869-16-12>.
43. Benderradji H, Beronc A, Wémeau JL, et al. Quantitative dual isotope ¹²³Iodine/^{99m}Tc-MIBI scintigraphy: a new approach to rule out malignancy in thyroid nodules. *Ann Endocrinol.* 2021; 82(2): 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.03.003>.
44. Giovanella L, Suriano S, Maffioli M, et al. ^{99m}Tc-sestamibi scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. *Head Neck.* 2010; 32(5): 607–11. <https://doi.org/10.1002/hed.21229>.
45. Campenni A, Giovanella L, Siracusa M, et al. ^{99m}Tc-methoxyisobutyl-isonitrile scintigraphy. Is a useful tool for assessing the risk of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle cytology. *Thyroid.* 2016; 26(8): 1101–9. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0135>.
46. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(12): 2514–25. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04472-8>.