

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛЕНИЯ

**А.В. Светлякова¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2}, Е.А. Николаева^{1,2},
П.Е. Тулин¹, А.А. Оджарова¹, А.И. Пронин¹**

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Крылов Александр Сергеевич, krilovas@rambler.ru

Реферат

Современная ядерная медицина представляет собой активно развивающийся раздел медицинской радиологии, который включает в себя различные неинвазивные методы медицинской визуализации с возможностью обследования всего тела.

Воспаление — частое осложнение в хирургической и травматологической практиках, представляющее собой комплексный, местный и общий патологический процесс, протекающий в организме в ответ на повреждение. Возникнув под влиянием повреждающего фактора, воспаление характеризуется развитием динамичного комплекса изменений. Однако поиск очагов воспаления традиционными методами диагностики в ряде случаев затруднителен даже при развернутой клинической картине. В этом случае оптимальным вариантом для поиска области поражения может выступить ядерная медицина, способная визуализировать патологические процессы, в том числе с патологическим усилением метаболизма.

Широкое разнообразие радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) позволяет в короткие сроки и с высокой точностью определять локализацию воспалительного очага и делает методы ядерной визуализации приоритетными для ранней диагностики патофизиологических реакций.

В настоящей работе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по использованию специфических и неспецифических РФЛП в диагностике воспаления. Также представлены примеры собственных исследований.

Ключевые слова: ядерная медицина, воспаление, РФЛП, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Светлякова А.В., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Николаева Е.А., Тулин П.Е., Оджарова А.А., Пронин А.И. Возможности методов ядерной медицины в диагностике воспаления. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(2):18-34.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-2-18-34

Введение

Воспаление представляет собой комплексный, местный и общий патологический процесс, протекающий в организме в ответ на повреждение тканей и органов. Возникнув под влиянием повреждающего фактора, воспаление характеризуется развитием динамичного комплекса изменений, которые проходят в несколько стадий, таких как альтерация, экссудация и пролиферация [1].

К числу наиболее частых причин воспаления относятся экзогенные факторы, которые подразделяются на биологические (бактерии, вирусы, грибы, паразиты, риккетсии), физические (механические, термические, ионизирующее излучение) и химические (кислоты, щелочи, масла и т.д.). К эндогенным факторам относятся очаги некроза ткани, гематомы. В зависимости от природы повреждающего агента выделяются инфекционная (септическая) и неинфекционная (асептическая) формы воспаления [2].

При подозрении на воспалительные реакции необходимо собрать полный анамнез пациента, провести его физикальный осмотр, направить на выполнение анализов (общий и биохимический анализ крови) и только после этого проводить инструментальное обследование. Многие современные методы, такие как КТ, МРТ, УЗИ, часто не способны обнаружить воспаление до появления морфологических изменений в тканях, тогда как радионуклидные методы диагностики способны визуализировать очаг воспаления на ранних стадиях за счет локальных физико-химических изменений.

При невозможности диагностировать очаг воспаления с помощью стандартных методов визуализации применяется радионуклидная диагностика, способная определить точную локализацию очага при помощи фармацевтических препаратов со специфическим механизмом накопления. Специфические механизмы аккумуляции РФЛП в зоне воспаления обуславливаются образованием связи между радиоиндикатором и рецепторами иммунокомпетентных клеток или эндотелиоцитов, непосредственным взаимодействием меченого соединения с инфекционными агентами и результатом иммунной реакции радиоактивного антигена с антигеном [3].

В практике очаги воспаления чаще всего обнаруживаются при рутинных исследованиях и являются случайными находками. Недолеченная пневмония или воспаление органов ЖКТ могут не проявляться клинически, но прекрасно выявляются, например, при проведении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Неспецифическое накопление радионуклидных маркеров в очаге воспаления происходит, как правило, за счет пассивной диффузии РФЛП и связано с усилением регионарного кровотока, повышением сосудистой проницаемости и феноменом трансудации.

К преимуществам радионуклидных методов визуализации можно отнести неинвазивность, высокую чувствительность, способность выявления воспалительных процессов на ранних стадиях. К недостаткам — низкую специфичность, высокую сто-

имость препаратов и сложность их синтеза, вариабельность распределения и лучевую нагрузку на пациента.

В данном обзоре будут рассмотрены материалы отечественной и зарубежной литературы по использованию специфических и неспецифических РФЛП в диагностике воспаления, различной этиологии и представлены собственные клинические наблюдения в виде иллюстраций.

Однофотонные неспецифические РФЛП

^{67}Ga -цитрат

Первым РФЛП, примененным для поиска и визуализации очагов воспаления и новообразований в 1971 г. стал ^{67}Ga -цитрат [3]. Период полураспада составляет 78 ч. Радионуклид является чистым γ -излучателем с тремя основными линиями 93, 184 и 394 кэВ. ^{67}Ga получают на циклотроне путем реакции $^{68}\text{Zn}(p,2n)\rightarrow^{67}\text{Ga}$.

Через 48 ч после внутривенного введения ^{67}Ga -цитрата можно проводить сцинтиграфию. РФЛП физиологически накапливается в слюнных и слезных железах, печени, селезенке, костном мозге и толстой кишке. Ранее РФЛП активно применялся в России для диагностики системных злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (лимфогранулематоз, саркоидоз Бека), первичных и метастатических опухолей легких, сарком мягких тканей (рис. 1 а–д) [4–6]. В настоящее время данный радиофармпрепарат применяется в США и странах ЕС для диагностики лихорадки неясного генеза [7].

Остеотропные РФЛП

Первым РФЛП, примененным в 1961 г. Fleming et al для остеосцинтиграфии, был ^{85}Sr , который, являясь аналогом Ca^{2+} , способен накапливаться в костной ткани путем ионного обмена. Из-за ряда недостатков, таких как высокая лучевая нагрузка, невозможность получения качественных изображений из-за жесткой энергии

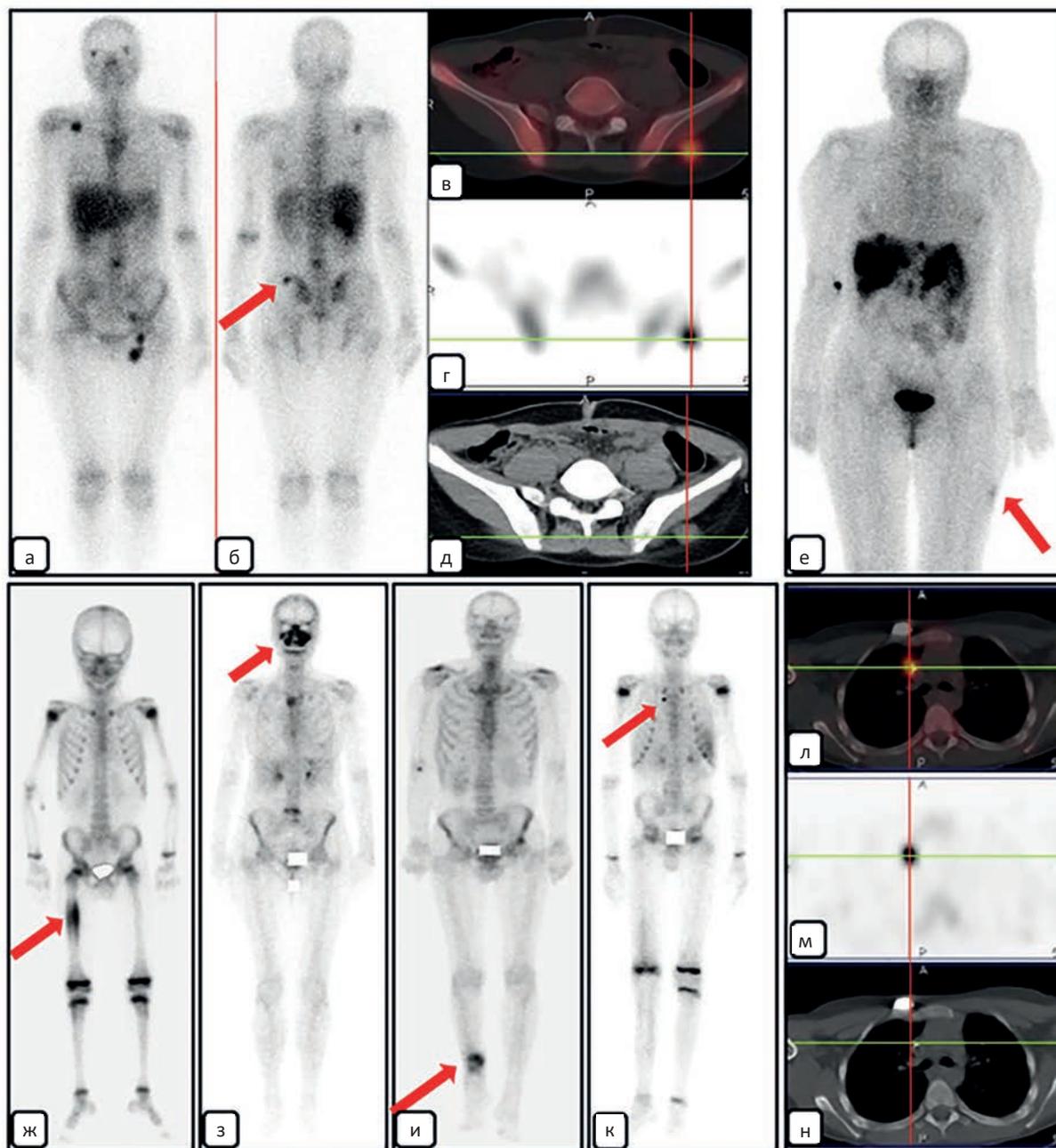


Рис. 1. Визуализация очагов воспаления с однофотонными неспецифическими РФЛП. Собственные наблюдения. Стрелки указывают на локализацию патологического очага

а–д — девочка 14 лет со злокачественной саркомой мягких тканей, состояние после комплексного лечения. Рецидив заболевания, метастазирование в подключичные, паховые, подвздошные лимфатические узлы. Планарные скintиграммы с ^{67}Ga -цитратом в передней (а) и задней (б) проекциях. Определяется дополнительный очаг повышенного накопления РФЛП в проекции гребня подвздошной кости слева. На аксиальных совмещенных (в), ОФЭКТ (г) и КТ (д) срезах определяется постинъекционная гранулема в мягких тканях левой ягодичной области;

е — женщина 46 лет с нейроэндокринной опухолью тонкой кишки. Исследование с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом. На планарной скintиграмме в передней проекции определяются множественные метастазы в печени, забрюшинном пространстве. Дополнительно обнаружен очаг в мягких тканях верхней трети левого бедра. Из анамнеза известно, что пациентка повредила мягкие ткани левого бедра;

ж — мальчик 6 лет. Остеомиелит правой бедренной кости. На планарной остеоскintиграмме в передней проекции определяется зона повышенного накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфотеха в диафизе правой бедренной кости;

з — больная метастатическим раком молочной железы. На планарной остеосцинтиграмме в передней проекции определяется повышенное накопление ^{99m}Tc -фосфотеха в проекции придаточных пазух носа — пансинусит. Дополнительно отмечается гипераккумуляция РФЛП в рукоятке грудины (метастаз) и в проекции сегмента позвоночника L5/S1 (грубые дистрофические нарушения).

и — мужчина 50 лет, исследование с ^{99m}Tc -фосфотехом, посттравматический хронический остеомиелит правой большеберцовой кости;

к-н — мальчик 13 лет. Остеосаркома правой большеберцовой кости. Состояние после эндопротезирования, установки центрального венозного катетера. При контрольном обследовании на планарной скintiграмме отмечается точечное интенсивное накопление остеоотопного РФЛП справа от рукоятки грудины (к). На аксиальных совмещенных (л), ОФЭКТ (м) и КТ (н) срезах определяется накопление РФЛП в проекции дистального отдела катетера в правом предсердии — катетер-индуцированная инфекция

Fig. 1. Imaging of foci of inflammation with nonspecific radiopharmaceuticals. The arrows indicate the localization of the high accumulation of radiopharmaceutical

а-д female, 14 years old. Soft tissue sarcoma. After complex treatment. Relapse of the disease, metastasis to the subclavian, inguinal, iliac lymph nodes. Bone scintigraphy with ^{67}Ga -citrate in the anterior (a) and posterior (б) projections. An additional focus of increased accumulation of radiopharmaceutical drugs is determined in the projection of the iliac crest on the left. Axial section on SPECT/CT mode (в), SPECT (г) and CT (д) postinjection granuloma in the soft tissues of the left gluteal area is determined;

е — female, 46 years old. Neuroendocrine tumor of the small intestine. Examination with ^{99m}Tc -Tektrotyd. Scintigraphy in the anterior projection determines metastases in the liver, retroperitoneal space. Additionally, increased accumulation of radiopharmaceutical was found in the soft tissues of the upper third of the left thigh. Anamnesis: the patient damaged the soft tissues of the left thigh;

ж — male, 6 years old. Osteomyelitis of the right femur. Examination with ^{99m}Tc -phosphotech. Bone scan in the anterior projection determines the zone of increased accumulation of radiopharmaceutical in the diaphysis of the right femur.

з — female, 34 years old. Breast cancer. Examination with ^{99m}Tc -phosphotech. Skeletal scintigraphy (in the anterior projection) shows high accumulation level of radiopharmaceutical in the projection of the paranasal sinuses — pansinusitis. In addition, high accumulation of radiopharmaceutical is determined in the sternum (metastasis) and in the projection of the L5/S1 segment of the spine (dystrophic disorders);

и — male, 50 years old. Examination with ^{99m}Tc -phosphotech. Post-traumatic chronic osteomyelitis of the right tibia;

к-н — male, 13 years old. Osteosarcoma of the right tibia. Condition after endoprosthetics, installation of a central venous catheter. During the examination on skeletal scintigraphy, there is a intensive accumulation of radiopharmaceuticals is determined to the right of the sternum (к) is shown. Axial incision in the mode of SPECT / CT (л), SPECT (м) and CT (н) determines the accumulation of radiopharmaceuticals in the projection of the distal catheter in the right atrium — an infection caused by a catheter

гамма-излучения (514 кэВ), длительный срок от момента введения нуклида до скintiграфии, ^{85}Sr в настоящее время вообще не используется. В 1971 г. Subramanian и McAfee предложили использовать для остеосцинтиграфии меченные ^{99m}Tc фосфатные комплексы [3]. С этого момента началось становление современной остеосцинтиграфии с применением фосфонатов и фосфатов.

Дочерний радионуклид ^{99m}Tc получают путем β -распада материнского радионуклида ^{99}Mo в генераторе ($T_{1/2}^{99}\text{Mo} = 66$ ч, $T_{1/2}^{99m}\text{Tc} = 6,04$ ч). Через 2–3 ч после внутривенного введения соединения ^{99m}Tc связываются с кристаллами гидроксиапатита и незре-

лым коллагеном в костной ткани. Принцип визуализации костной ткани основан на включении РФЛП в остеометаболические процессы. При патологическом процессе метаболизм меняется, что приводит к изменению аккумуляции РФЛП и визуализации таких процессов, как метастазы в костях, травмы, воспалительные процессы [10, 11]. Выведение РФЛП происходит через мочевыделительную систему [12].

Остеосцинтиграфия играет важную роль в диагностике бактериальной и асептической инфекции костей (остеомиелит) и суставов (артрит), особенно на ранней стадии заболевания. Клинически остеомиелит

проявляется болью, припухлостью, лихорадкой, повышением СОЭ, лейкоцитозом, увеличением белков острой фазы. На остеосцинтиграммах отмечается повышенная аккумуляция РФЛП из-за увеличенного кровотока в области патологического процесса, при этом со временем соотношение радиоактивности кость/мягкая ткань в области повреждения увеличивается при остеомиелите и уменьшается при инфекции мягких тканей [13]. При диагностике септического артрита важно оценить распространенность процесса. После введения фосфатных комплексов ^{99m}Tc происходит их активное накопление в суставах и в периартикулярных тканях вследствие гиперемии, сопровождающей инфекционный процесс.

Инфицирование внутрисуставных протезов и других костных имплантатов является распространенной проблемой, которую сложно диагностировать. Это связано с тем, что изменения происходят очень медленно и могут тянуться годами. Первым признаком патологии является боль, которая появляется уже при структурных изменениях, таких как нестабильность протеза (расшатывание), его поломка или смещение, разрыв фиксирующей проволоки, образование гетеротопических оссификатов, воспаление суставной сумки.

При расшатывании протеза кровотоки в этой области значительно не изменяются, но на остеосцинтиграммах определяется повышенное накопление РФЛП в местах креплений эндопротеза или опилов кости. Инфицирование имплантата, напротив, обычно сопровождается повышением кровотока и диффузным повышением накопления РФЛП в перипротезной области. При отсутствии патологии со стороны имплантатов и окружающих их тканей на обзорных остеосцинтиграммах будут визуализированы фотопенические области, соответствующие протезам. В течение первого года после оперативного вмешательства по периферии имплантатов может наблюдаться незначительно повышенное накопление РФЛП из-за повышения кровотока в этих областях — реактивные изменения [14].

Наиболее часто в клинической практике можно наблюдать реактивно-повышенное накопление остеотропного РФЛП в суставах при артрозо-артритах, которое связано как с местным увеличением кровотока, так и с последовательно развивающейся защитной остеобластической реакцией в виде субхондрального остеосклероза. При острой ЛОР-патологии можно наблюдать гипераккумуляцию РФЛП в придаточных пазухах носа, в первую очередь обусловленную реакцией надкостницы. На (рис. 1 ж-н) представлены случаи собственного наблюдения повышенной аккумуляции РФЛП при остеосцинтиграфии в воспалительных очагах.

^{99m}Tc -тектротид

В 2019 г. в России был зарегистрирован туморотропный диагностический радиофармпрепарат тектротид, разработанный для диагностики нейроэндокринных опухолей с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов 2, 3 и 5 подтипов. Соматостатин представляет собой тетрадекапептид, секретируемый преимущественно гипоталамусом, который подавляет выделение нейроэндокринных гормонов (гормон роста, глюкагон, инсулин и гастрин). Гиперэкспрессия рецепторов соматостатина наблюдается в большинстве нейроэндокринных опухолей, включая мелкоклеточный рак легкого, медуллярный рак щитовидной железы, нейрогенные опухоли, а также может наблюдаться при воспалительных процессах [15, 16].

После соединения радиометки ^{99m}Tc с лиофилизатом (тектротид) полученный раствор вводят внутривенно. Через 10 мин после введения накопление данного радиофармпрепарата наблюдается в печени, селезенке и почках, а также в клетках, экспрессирующих рецепторы соматостатина. Максимальное значение соотношения опухоль/фон наблюдается через 4 ч после введения препарата [17]. Препарат выводится почками, а незначительная часть — путем экскреции через печень.

Установлено, что в очагах воспаления часто происходит гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов клетками,

принимающими участие в развитии воспаления, что способствует неспецифической визуализации таких областей (рис. 1е) [18].

¹¹¹In-цитрин

Радионуклид ¹¹¹In является γ-излучателем с двумя основными линиями 171 и 245 кэВ. Он синтезируется на ускорителях протонов по реакциям ¹¹¹Cd(p,n)→¹¹¹In или ¹¹²Cd(p,2n)→¹¹¹In. Период полураспада ¹¹¹In составляет 67 ч.

Данный РФЛП был синтезирован в 1980-е гг. для сцинтиграфии костного мозга. После внутривенного введения ¹¹¹In-цитрин длительно циркулирует в кровяном русле, образуя комплексы с белками плазмы, в частности, с трансферрином, и в таком виде диффундирует в костный мозг и паренхиматозные органы [19]. В связи с медленным клиренсом радионуклида четкая визуализация возможна только через 24–48 ч после в/в инъекции. Основным путем элиминации данного препарата — мочевыделительная система.

В клинической практике данный РФЛП активно применялся для выявления гнойно-воспалительных процессов в мягких тканях и костях, а также для диагностики опухолей головы и шеи, конечностей [20]. В настоящее время ¹¹¹In нашел свое место за рубежом в радиоиммунологии. В России этот радионуклид не производится.

²⁰¹Tl и ¹⁹⁹Tl-хлорид

Таллий-201 получают на циклотроне путем реакции ²⁰³Tl(p,3n)²⁰¹Pb → ²⁰¹Tl или ²⁰⁵Tl(p,5n)²⁰¹Pb → ²⁰¹Tl. Он является источником гамма-квантов с энергией излучения 135,3 и 167,4 кэВ. Период полураспада ²⁰¹Tl составляет 73,1 ч. С целью уменьшения лучевой нагрузки на пациента предпочтительнее использовать короткоживущий ¹⁹⁹Tl, получаемый по реакции ¹⁹⁷Au(α,2n)¹⁹⁹Tl, с периодом полураспада 7,4 ч и энергией излучения 72 кэВ.

Радиофармпрепараты на основе таллия аккумулируются преимущественно в тканях с интенсивным энергетическим обменом и могут использоваться для диагностики самых разнообразных опухолей, включая

новообразования бронхов, лимфомы, рака щитовидной железы, костей и головного мозга, а также для перфузионной сцинтиграфии миокарда [21]. Изотопы таллия по своей природе близки к калию и способны проникать через клеточную мембрану с помощью натрий-калиевого АТФ-зависимого насоса и локализуются в митохондриях, являясь маркером целостности и работоспособности электрохимических цепей клетки [22]. Также радиоизотопы таллия могут использоваться для дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата. При механическом воздействии на кость происходит деформация клеточной мембраны остеоцитов и изменение трансмембранных рецепторов. При этом увеличивается поступление в клетки калия и кальция, что будет способствовать накоплению данных РФЛП в этих областях [23]. Данные РФЛП не получили широкого распространения в мире. Первый (²⁰¹Tl) — из-за высокой лучевой нагрузки, второй (¹⁹⁹Tl) — из-за короткого периода полураспада и сложности наработки.

Однофотонные специфические РФЛП

Меченые лейкоциты

В 1970-х гг. впервые была разработана методика выделения лейкоцитов и их мечения радионуклидами [24]. Процедура приготовления таких РФЛП состоит из нескольких стадий, которые включают в себя комплекс мероприятий, связанных с забором крови пациента, выделением лейкоцитов и собственно мечением лейкоцитов радионуклидами ¹¹¹In или ^{99m}Tc через посредника — липофильного хелатора (для индия используется оксинат, а для технеция — гексаметилпропиленамин-оксим). На заключительном этапе меченые клетки вводят в венозное русло обследуемого пациента. Сразу после внутривенного введения меченых лейкоцитов происходит их физиологическое накопление в печени и селезенке. Затем меченые лейкоциты активно мигрируют в очаг острого воспаления [25].

^{99m}Tc имеет преимущества по сравнению с ^{111}In , что связано с непрерывной доступностью в клиниках благодаря генераторному способу получения и выгодным физическим характеристикам. Однако данный РФЛП менее стабилен, чем лейкоциты с индием.

Оптимальное время регистрации сцинтиграфических изображений, получаемых при помощи лейкоцитов, меченных ^{111}In , составляет 24 ч после введения РФЛП, а при использовании в качестве радионуклидной метки ^{99m}Tc — 3 ч. Метод меченых лейкоцитов широко применяют для выявления острых воспалительных очагов любой локализации, за исключением патологии селезенки [26, 27]. В России на сегодняшний день доступна только методика меченых лейкоцитов ^{99m}Tc .

Лейкоциты, меченные ^{111}In -оксином

Впервые технология выделения и меченых лейкоцитов ^{111}In -оксином была разработана McAfee и Thackur с соавт. в 1976 г. Одним из первых направлений использования данного радиоиндикатора была диагностика абсцессов брюшной полости [3]. Через 3–4 ч после введения препарата на сцинтиграммах можно наблюдать участки повышенного накопления РФЛП, которые на отсроченных изображениях (через 24 ч), будут иметь большую интенсивность. При этом, если на ранних и отсроченных сцинтиграммах локализация участков повышенного накопления меняется, то это свидетельствует о физиологических процессах в кишечнике. Происходит миграция меченых лейкоцитов через слизистую кишечника в его просвет и продвижение их с каловыми массами. Возможна также диагностика гнойно-воспалительных заболеваний костей, почек и мочевого пузыря [27, 28].

После внутривенного введения липофильного комплекса ^{111}In -оксин легко проникает через клеточную мембрану в цитоплазму белых клеток крови, где ^{111}In прочно связывается с интрацеллюлярными протеинами, обеспечивая стабильную метку, а липофильные компоненты комплекса покидают клетку. Через 45 мин наблюдается отчетливая аккумуляция РФЛП в печени и

селезенке с более низким включением в легких и костном мозге. Данная фармакокинетика свидетельствует о том, что диагностика абсцессов печени, селезенки и легких будет затруднена. В то же время препарат не выводится почками, желчным пузырем и кишечником, что делает доступным визуализацию очагов воспаления в этих органах [29]. Также хорошо визуализируются инфекционные очаги в мягких тканях.

Лейкоциты, меченные ^{99m}Tc -ГМПАО

На сегодняшний день широкое применение получил метод меченых лейкоцитов ^{99m}Tc при помощи липофильного вещества гексаметиленпропиламинооксида (ГМПАО), разработанный Peters A.M. et al в 1986 г. [30]. Его суть заключается в том, что из порции крови пациента выделяется взвесь лейкоцитов, которая инкубируется с липофильным радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -ГМПАО. Благодаря своим химическим свойствам этот индикатор легко проникает через клеточную мембрану лейкоцитов и достаточно прочно фиксируется в цитоплазме. Полученную радиоактивную клеточную суспензию вводят пациенту.

Механизм поглощения ^{99m}Tc -ГМПАО в очаге воспаления связан с выходом лейкоцитов в экстравазальное пространство за счет повышенной под влиянием цитокинов проницаемости базального слоя капилляров с последующим их депонированием. Второй механизм аккумуляции ^{99m}Tc -ГМПАО в очаге воспаления обусловлен захватом частиц препарата, активированными тканевыми или циркулирующими макрофагами.

По сравнению с ^{111}In -оксином, ^{99m}Tc -ГМПАО более селективен для лейкоцитов, но менее стабилен. Меченые клетки после их введения быстро выводятся мочевыделительной системой с получением изображения почек и мочевого пузыря. Спустя 2–3 ч определяется физиологическое повышенное накопление РФЛП в желчном пузыре, а затем и кишечнике [26, 31]. Распределение ^{99m}Tc -ГМПАО в костном мозге, печени и селезенке аналогично распределению в них ^{111}In -оксина.

Из-за выгодных физико-химических свойств данного препарата уже через полчаса после введения можно проводить сцинтиграфию с целью диагностики абсцессов и других воспалительных процессов брюшной полости, в частности, для визуализации воспалительных процессов в тонкой кишке [32], а через 1–2 ч — для диагностики остеомиелита и инфекционного эндокардита. Диагностика спондилита будет затруднена в связи с тем, что высокое внутреннее давление в пораженном позвонке будет препятствовать накоплению РФЛП.

Интерлейкины, меченные ^{99m}Tc и ^{111}In

Интерлейкины — группа цитокинов, являющихся медиаторами воспаления. Они обладают высоким сродством к лейкоцитам, поэтому в области воспаления регистрируется их повышенное накопление.

Изначально изучалась возможность визуализации инфекционного остеомиелита с помощью меченого ^{123}I IL-8, а позже стали использовать мечение ^{111}In и ^{99m}Tc [33].

Внутривенное введение интерлейкинов, даже в малых количествах, может вызвать цитотоксические реакции в организме, что препятствовало дальнейшему клиническому распространению таких РФЛП [34].

Антибиотики, меченные ^{99m}Tc (ципрофлоксацин)

Ципрофлоксацин является фторхинолоновым противомикробным агентом, тропным к ферменту ДНК-гиразой, который присутствует во всех делящихся бактериях и подавляет его. Именно из-за этой особенности РФЛП на основе ципрофлоксацина не будет накапливаться при немикробных воспалительных процессах, что позволяет отличить инфекцию от асептического воспаления.

Фторхинолоны физиологически минимально накапливаются в костном мозге, поэтому могут быть полезны для диагностики инфекции ортопедических и суставных протезов без риска лишних лучевых нагрузок [35]. На сегодняшний день ^{99m}Tc -ципрофлоксацин не нашел широкого

распространения в мире в связи с низкой чувствительностью и сложностью приготовления по сравнению с мечеными лейкоцитами [36].

Меченный ^{99m}Tc антимикробный пептид убиквицидин

Противомикробные пептиды имеют решающее значение для биологической защиты многоклеточных организмов. Они продуцируются различными клетками, включая фагоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки и связываются с мембраной бактериальной клетки. Их экспрессия может быть постоянной или индуцированной при контакте с микробами, они также могут переноситься лейкоцитами к участкам инфекции.

Меченные ^{99m}Tc синтетические фрагменты убиквицидина (UBI), антимикробного пептида человека, нацеленного на бактерии, обладают способностью отличать инфекцию от асептического воспаления. ^{99m}Tc -UBI может быть полезен для диагностики гнойного остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus*, и мониторинга эффективности антибактериальной терапии, [37, 38]. На сегодняшний день ^{99m}Tc -UBI активно используется за рубежом. В России РФЛП не зарегистрирован.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины (НIG) — важнейший компонент гуморального специфического иммунитета. За счет локально увеличенной сосудистой проницаемости они активно накапливаются в области воспаления, что и дает возможность их мечения с целью визуализации очагов воспаления.

Для клинического применения иммуноглобулины метят как ^{111}In , так и ^{99m}Tc , в зависимости от нозологии воспалительного процесса. ^{111}In -НIG показывают прекрасное накопление в мягкотканых, легочных и кишечных очагах воспаления, при острых и хронических воспалительных заболеваниях костной системы, инфицировании сосудистых протезов [39]. Также показанием для применения ^{111}In -НIG является лихорадка

неясного генеза у пациентов с гранулоцитопенией, у которых сложно выделить необходимое количество лейкоцитов для их мечения. Данный препарат используется в редких случаях из-за отложенного исследования на 2-е или 3-е сут.

В свою очередь, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -HIG благодаря скорости визуализации имеет хорошие показатели при диагностике остеомиелита, оценке степени активности воспалительного процесса в суставах, что используется для диагностики острого воспаления у больных ревматоидным артритом и оценки эффективности их лечения. Но он менее эффективен для диагностики воспалительных процессов в брюшной полости, чем ^{111}In -HIG [40, 41].

^{99m}Tc -Fanolesomab

В начале 2000-х гг. был разработан новый радиофармпрепарат ^{99m}Tc -Fanolesomab для быстрой и точной диагностики острого аппендицита. Fanolesomab — моноклональный иммуноглобулин M, который взаимодействует с рецептором лейкоцитов CD15 (углеводная молекула адгезии, опосредует фагоцитоз и хемотаксис нейтрофилов) [42]. После проведенных клинических испытаний в 2004 г. данный РФЛП был разрешен для использования в США, но пострегистрационные исследования показали возникновение серьезных побочных эффектов с 2 летальными исходами, и в 2005 г. РФЛП был запрещен для клинического применения [43].

Меченные ^{99m}Tc моноклональные антитела против фактора альфа-некроза опухоли

^{99m}Tc -меченные моноклональные антитела против фактора альфа-некроза опухоли (ФНО) являются участниками патогенеза различных заболеваний, включая опухоли и воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, язвенный колит). Стимуляцию выработки ФНО активируют провоспалительные цитокины, хемокины, молекулы эндотелиальной адгезии [44]. Данный РФЛП используется с целью оценки экспрессии фактора некроза опухоли. После внутривенного введения РФЛП пациенту проводят

первичное сканирование и направляют на лечение. После завершения курса терапии проводят повторное сканирование. При успешном проведении лечения патологического накопления РФЛП на сцинтиграмме не наблюдается [44].

ПЭТ-трейсеры

Все используемые в клинической практике ПЭТ-трейсеры в целом неспецифичны для воспаления, однако это не мешает их использовать в совокупности с клиническими данными.

^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ)

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) — комбинированный метод диагностики для выявления патологических состояний. ПЭТ позволяет визуализировать опухоль и ее метастазы, используя радиофармпрепараты на основе ультракороткоживущих позитронно-излучающих радионуклидов. Одним из таких препаратов является ^{18}F -ФДГ.

Радионуклид ^{18}F имеет период полураспада 110 мин, распадается по позитронному типу со средней энергией позитрона 250 кэВ. При аннигиляции позитрона с электроном окружающей среды образуется два гаммакванта с энергией 511 кэВ.

Фтордезоксиглюкоза — неспецифический туморотропный радиофармпрепарат, являясь аналогом глюкозы, отличается только замещением гидроксильной группы у второго атома углерода на атом фтора. После попадания в кровяное русло участвует в начальном этапе метаболического пути глюкозы, проникая из сосудистого русла в клетки, где фосфорилируется гексокиназой [45]. Однако продукт реакции ^{18}F -ФДГ-6-фосфат, в отличие от глюкозы-6-фосфата, не вступает в дальнейшие реакции гликолиза и поэтому не может быстро покинуть клетки, которые ее накопили, что благоприятно сказывается как на ранней, так и на более поздней визуализации [46].

В норме ^{18}F -ФДГ физиологически накапливается в коре головного мозга, миокарде,

ротоглотке, желудке, что обусловлено повышенным уровнем метаболизма глюкозы в этих органах [46]. Из организма фтордезоксиглюкоза выводится через мочевыделительную систему, поэтому лоханки почек, мочеточники и мочевого пузыря будут хорошо визуализироваться при сканировании. В патологических очагах, таких как опухоли и их метастазы, происходит активное накопление данного РФЛП за счет повышенного гликолиза.

ПЭТ-диагностика воспаления с помощью ^{18}F -ФДГ основана на повышенном захвате РФЛП клеточными элементами воспаления

(активированными лимфоцитами, моноцитами и макрофагами) за счет увеличения концентрации внутриклеточных глюкозотранспортных белков (GLUT-1) и активации ферментов гликолитического каскада. Также ФДГ накапливается в активированных лейкоцитах, которые мигрируют в очаг воспаления (рис. 2 а-з) [47].

На сегодняшний день новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, осложненная пневмонией, часто встречается в онкологической практике. Пневмония — заболевание, поражающее легочную ткань, и препятствует нормальному кислородному обмену

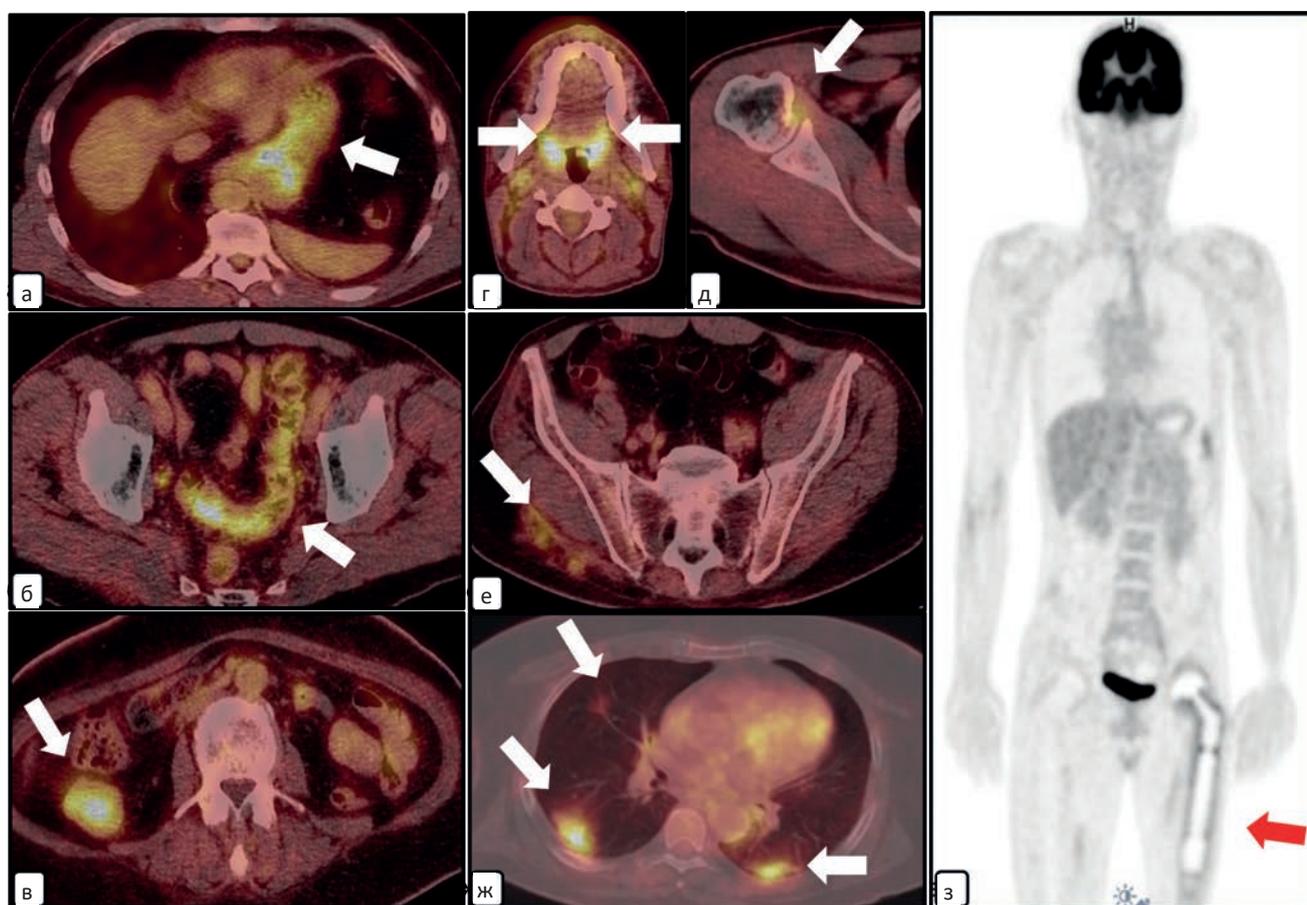


Рис. 2. Визуализация очагов воспаления на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Собственные наблюдения. Стрелки указывают на локализацию патологического очага.

а-в — неспецифические воспалительные процессы в органах ЖКТ: гастрит (а), воспаление сигмовидной (б) и слепой (в) кишок; г — воспаление миндалин; д — периартикулярное воспаление; е — постинъекционный инфильтрат в правой ягодичной области; ж — вирусная COVID-19 пневмония; з — воспаление по периферии эндопротеза левого тазобедренного сустава

Fig. 2. PET/CT with ^{18}F -FDG. Imaging of foci of inflammation. The arrows indicate the localization of pathological foci.

а-в — nonspecific inflammatory processes in the gastrointestinal tract: gastritis (a), inflammation of the sigmoid colon (б) and caecum (в); г — tonsillitis; д — periartthritis; е — postinjection infiltrate; ж — pneumonia COVID-19; з — inflammation in the area of the endoprosthesis of the left hip joint

между воздухом и кровью. Из-за того, что многие болеют бессимптомно, точное количество заболевших неизвестно, и поэтому часто вирусная пневмония является случайной находкой на исследованиях, в частности при ПЭТ/КТ (рис. 2. ж).

^{68}Ga - и ^{18}F -ПСМА

Простат-специфический мембранный антиген (ПСМА) — мембранный гликопротеин, содержащийся в нормальных клетках предстательной железы. При раке предстательной железы (РПЖ) преимущественно низкой степени дифференцировки, метастатическом процессе или гормон-рефрактерных формах заболевания происходит увеличение количества этого белка [48]. Для диагностики РПЖ в настоящее время активно используются РФЛП ^{68}Ga - и ^{18}F -ПСМА. После внутривенного введения РФЛП распределяется по организму и накапливается в клетках рака предстательной железы, в печени, слезных и слюнных железах, селезенке, почках. В отличие от ^{68}Ga -ПСМА, ^{18}F -ПСМА характеризуется меньшим выведением через мочевыделительную систему, что позволяет лучше визуализировать предстательную железу. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА обладает высокой чувствительностью и разрешающей способностью, что позволяет выявить изменения в малоразмерных очагах поражения, таких как измененные лимфатические узлы и метастазы в костях, при низком уровне ПСА (от 0,2 нг/мл) [49].

Накопление меченых молекул ПСМА в воспалительных очагах является случаем неспецифической визуализации, который предположительно связан с локальным изменением кровоснабжения. Подобные случайные находки могут осложнить диагностику у пациентов с раком предстательной железы [48, 49].

^{68}Ga -DOTA-конъюгаты

DOTA-конъюгаты (TATE, NОC, TОC, LAN) — это радиофармпрепараты, предназначенные для диагностики нейроэндокринных опухолей, имеющих соматостатиновые трансмембранные рецепторы [50].

Период полураспада ^{68}Ga составляет 67 мин, что требует получения ^{68}Ga в месте проведения исследования. Для этого используются радионуклидные генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Генератор содержит ампулу с препаратом радионуклида ^{68}Ge (период полураспада 271 сут), продуктом распада которого является ^{68}Ga [51].

DOTA-конъюгаты представляют собой макроциклические хелаторы с тремя или четырьмя атомами азота в кольце. Из-за своей структурной формулы они прочно связываются с атомами ^{68}Ga и после внутривенного введения постепенно накапливаются в печени, селезенке и в опухолях, экспрессирующих рецепторы соматостатина. Главные задачи, которые решает ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-конъюгатами, — это выявление злокачественной опухоли, стадирование опухолевого процесса и оценка эффективности лечения. Выведение радиоиндикатора происходит через мочевыделительную систему [52].

В очагах воспаления DOTA-конъюгаты накапливаются за счет гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов клетками, принимающими участие в развитии воспаления [51, 52].

^{68}Ga -FAPi

Радиофармпрепарат ^{68}Ga -FAPi нацелен на фибробласты высокого канцерогенного риска, которые отличаются от нормальных фибробластов своей специфической экспрессией белка активации фибробластов (БАФ), и могут составлять до 90 % массы опухоли (стромальное микроокружение опухоли) [53].

FAPi — специфические ингибиторы белка активации фибробластов впервые были разработаны в качестве обычных противоопухолевых препаратов. Но после мечения их с помощью трейсеров оказалось, что такие препараты позволяют визуализировать опухоли, экспрессирующие БАФ. К ним относятся клетки рака поджелудочной железы, пищевода, толстой кишки, немелкоклеточного рака легких, карциномы молочной железы и др. [53].

В настоящее время активно проводятся парные сравнительные исследования диагностической эффективности ^{68}Ga -FAPi и ^{18}F -ФДГ в отношении визуализации

опухолевых клеток [53]. Данный РФЛП является перспективным и, возможно, способным в будущем заменить ^{18}F -ФДГ.

Фибробласты можно рассматривать как «сторожевые» клетки организма, организующие ответы соединительной ткани на инфекцию или повреждение. Кроме того, фибробласты синтезируют ряд основных посредников воспаления, одним из которых является фактор транскрипции, активирующий тучные клетки, которые, в свою очередь, усиливают продукцию гистамина, что позволяет использовать ^{68}Ga -FAPi как индикатор воспалительных реакций в организме [54].

Заключение

Методы ядерной медицины активно используются в рутинной диагностической практике. Существующее разнообразие РФЛП позволяет идентифицировать в ранние сроки большое количество патологических состояний, тем самым помогая врачам поставить точный диагноз и назначить правильное лечение.

Диагностика очага воспаления — сложный комплексный процесс, который зависит от согласованности действий врача-клинициста и врача-радиолога. Локальные физико-химические изменения, протекающие в организме в поврежденных тканях, часто невозможно оценить на ранних стадиях методами УЗИ, КТ, рентгенографии, так как они выявляют уже структурно состоявшиеся изменения тканей, в то время как методы ядерной медицины способны детектировать ранние метаболические нарушения. С другой стороны, правильная идентификация очагов повышенного накопления РФЛП как воспалительных при рутинном исследовании и отсутствии клинических жалоб со стороны пациента требует высокой квалификации врача-радиолога.

Следует отметить, что не существует идеального радиофармпрепарата для точной диагностики воспалительно-измененных тканей. Выбор РФЛП зависит от точности собранного анамнеза, уже проведенного лечения, вида и фазы воспаления (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительные характеристики различных РФЛП, используемых для диагностики воспаления

Comparative characteristics of various radiopharmaceuticals used for the diagnosis of inflammation

	РФЛП	Преимущества	Недостатки	Примечание
Однофотонные неспецифические РФЛП	^{67}Ga -цитрат	Невысокая стоимость. Высокая чувствительность	Медленная фармакокинетика. Повышенная лучевая нагрузка	Применяется в США и в странах ЕС для диагностики лихорадки неясного генеза
	Остеотропные РФЛП	Невысокая стоимость. Диагностика остеомиелита, артрита, инфицирования внутрисуставных протезов, воспалений в придаточных пазухах носа	Низкая специфичность	Одни из самых распространенных диагностических РФЛП в мире
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Текротид	Диагностика очагов воспаления на ранних стадиях	Неспецифическое накопление. Высокая стоимость	Используется для диагностики НЭО. Зарегистрирован в России с 2019 г.
	^{111}In -цитрин	Диагностика остеомиелита и гнойно-воспалительных процессов в мягких тканях	Отложенное сканирование (на 24–48 ч). Повышенная лучевая нагрузка	Не применяются в России
	Таллия хлорид (^{201}Tl и ^{199}Tl)	Диагностика воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата	^{201}Tl — высокая лучевая нагрузка, ^{199}Tl — короткий период полураспада, сложности с доставкой в ЛПУ	Не применяются в России

	РФЛП	Преимущества	Недостатки	Примечание
Однофотонные специфические РФЛП	Лейкоциты, меченные ^{111}In -оксином	Диагностика воспалительных процессов в брюшной полости, в мягких тканях	Сложное приготовление РФЛП. Ограничение диагностики абсцессов печени, селезенки и легких	Не применяется в России
	Лейкоциты, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО	Диагностика остеомиелита, эндокардита и воспалений в тонкой кишке. Высокая специфичность	Сложное приготовление РФЛП	Ведущая методика при поиске очага воспаления. В России имеет ограниченное применение
	Интерлейкины, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{111}In	Диагностика остеомиелита	Вызывают цитотоксические реакции	Не применяются
	Антибиотики, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (ципрофлоксацин)	Возможность отличить инфекцию от асептического воспаления. Диагностика инфекций в ортопедии	Низкая чувствительность, сложность приготовления РФЛП	Не применяется
	Меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ анти-микробный пептид убиквицидин	Возможность отличить инфекцию от асептического воспаления	Высокая стоимость	Активно используется за рубежом. В России не применяется
	Иммуноглобулины, меченные ^{111}In	Возможность применения при гранулоцитопении. Диагностика лихорадки неясного генеза, воспалений опорно-двигательной системы, легких и ЖКТ	Отложенное сканирование (на 24–48 ч). Повышенная лучевая нагрузка. Возможна аллергическая реакция	В России не применяется
	Иммуноглобулины, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$	Диагностика остеомиелита, ревматоидного артрита	Неспецифическое накопление	В России не применяется
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fanolesomab	Диагностика острого аппендицита	Побочные эффекты, вплоть до летальных	Не применяется
Меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ моноклональные антитела против фактора некроза опухоли альфа	Оценка лечения ревматоидного артрита, язвенного колита	Высокая стоимость	В России не применяется	
ПЭТ-трейсеры	^{18}F -ФДГ	Возможность поиска очагов воспаления по всему телу	Низкая специфичность	Самых распространенный РФЛП для ПЭТ в Мире.
	^{68}Ga - и ^{18}F -ПСМА	—	Низкая специфичность	Используется для диагностики рака предстательной железы
	^{68}Ga -ДОТА-конъюгаты	Поиск очагов воспаления на ранних стадиях	Низкая специфичность	Используется для диагностики НЭО
	^{68}Ga -FAP-специфичный ингибитор белка активации фибробластов	Самая высокая специфичность из всех доступных ПЭТ-трейсеров	Ограниченная доступность	Перспективный препарат. В настоящее время изучаются его диагностические возможности в онкологии

Список литературы / References

- Stephenson TJ. Inflammation. General and systematic pathology. Ed. J.C.E. Elsevier. London: Underwood. 2004;202-20.
- Elgazzar AH, Dannoos S, Sarikaya I, Farghali M, Junaid TA. Scintigraphic Patterns of Indium-111 Oxine-Labeled White Blood Cell Imaging of Gram-Negative versus Gram-Positive Vertebral Osteomyelitis. Med Princ Pract. 2017;26(5):415-20. DOI: 10.1159/000480083.
- Куражов АП, Завадовская ВД, Килина ОЮ и др. Использование ^{199}Tl -хлорида и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ для индикации и дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата. Бюллетень сибирской медицины. 2012;11(3):120-31. [Kurazhov AP, Zavadovskaya VD, Kilina OYu, et al. The use of ^{199}Tl -chloride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI for the indication and differential diagnosis of tumor and inflammatory processes in the musculoskeletal system. Bulletin of Siberian Medicine. 2012;11(3):120-31.]

- tin of Siberian Medicine. 2012;11(3):120-31. (In Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-120-131.
4. Куражов АП, Завадовская ВД, Чойнзонов ЕЛ и др. Возможности использования неспецифических туморотропных индикаторов ^{99m}Tc -МИБИ, ^{67}Ga -цитрата и ^{199}Tl -хлорида для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2012;53(5):5-11. [Kurazhov AP, Zavadovskaya VD, Choinzonov EL, et al. Possibilities of using nonspecific tumorotropic indicators ^{99m}Tc -MIBI, ^{67}Ga -citrate and ^{199}Tl -chloride for differential diagnosis of malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2012;53(5):5-11. (In Russian)].
 5. Крылов АС, Ширяев СВ, Поляков ВГ и др. Сравнительная оценка возможности скintiграфии с ^{67}Ga -цитратом и ^{99m}Tc -технетрилом при злокачественных мезенхимальных опухолях мягких тканей у детей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010;55(3):63-8. [Krylov AS, Shiryaev SV, Polyakov VG, et al. Comparative evaluation of the possibility of scintigraphy with ^{67}Ga -citrate and ^{99m}Tc -technetrium in malignant mesenchymal soft tissue tumors in children. Medical Radiology and Radiation Safety. 2010;55(3):63-8. (In Russian)].
 6. Крылов АС, Поляков ВГ, Ширяев СВ. Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи скintiграфии с ^{99m}Tc -технетрилом и ^{67}Ga -цитратом. Онкопедиатрия. 2014;(2):42-8. [Krylov AS, Polyakov VG, Shiryaev SV. Evaluation of the effectiveness of the treatment of soft tissue sarcomas in children using scintigraphy with ^{99m}Tc -technetrium and ^{67}Ga -citrate. Oncopediatrics. 2014;(2):42-8. (In Russian)].
 7. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. ^{67}Ga scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(12):125-31.
 8. Harris WR, Pecoraro VL. Estimation of the ferrous — transferrin binding constants based on thermodynamic studies of nickel (II) — transferrin. J Inorg Biochem. 1986;27:41-52.
 9. Vorster M, Buscombe J, Saad Z, Sathekge M. Past and Future of Ga-citrate for Infection and Inflammation Imaging. Curr Pharm Des. 2018;24(7):787-94.
 10. Рыжков АД, Крылов АС, Каспшик СМ и др. Дифференциальная диагностика единичного очагового поражения скелета методом ОФЭКТ/КТ. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(3):9-17. [Ryzhkov AD, Krylov AS, Kaspshik SM, et al. Differential diagnosis of a single focal skeletal lesion by SPECT/CT. Journal of Oncology: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2021;4(3):9-17. (In Russian)].
 11. Рыжков АД, Крылов АС, Блудов АБ, Ширяев СВ. Остеоскintiграфия и ОФЭКТ/КТ в диагностике различных вариантов метастатического поражения костей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(2):41-6. [Ryzhkov AD, Krylov AS, Bludov AB, Shiryaev SV. Bone scintigraphy and SPECT/CT in the diagnosis of various types of metastatic bone lesions. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):41-6. (In Russian)].
 12. Кодина ГЕ. Остеотропные радиофармацевтические препараты в технологиях российской ядерной медицины. Известия Академии наук. Серия химическая. 2016;2. [Kodina GE. Osteotropic radiopharmaceuticals in the technologies of Russian nuclear medicine. Proceedings of the Academy of Sciences. Series Chemical. 2016;2. (In Russian)].
 13. Завадовская ВД, Килина ОЮ, Дамбаев ГЦ. Радионуклидные методы исследования в диагностике хронического остеомиелита. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007;52(3):54-60. [Zavadovskaya VD, Kilina OYu, Dambaev GT. Radionuclide research methods in the diagnosis of chronic osteomyelitis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52(3):54-60. (In Russian)].
 14. Rennen HJ, Boerman OC, Wymenga AB, et al. ^{99m}Tc -labeled interleukin 8 for the scintigraphic detection of infection and inflammation: first clinical evaluation. J Nucl Med. 2007;48(3):337-43.
 15. Каспшик СМ, Долгушин МБ, Артамонова ЕВ, и др. Клиническое применение скintiграфии и ОФЭКТ/КТ с препаратом ^{99m}Tc -тектротид у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Медицинский алфавит. 2020;(20):42-5. [Kaspshik SM, Dolgushin MB, Artamonova EV, Markovich AA, et al. Clinical application of scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc -Tectrotide in patients with neuroendocrine tumors. Medical Alphabet. 2020;(20):42-5. (In Russian)].
 16. Olias G, Viollet C, Kusserow H, Epelbaum J, Meyerhof W. Regulation and function of somatostatin receptors. J Neurochem. 2004 Jun;89(5):1057-91. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02402.x. PMID:15147500.
 17. Chernov VI, Triss SV, Skuridin VS, Lishmanov YB. Thallium-199: a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. Int J Card Imaging. 1996 Jun;12(2):119-26.
 18. Kamaleshwaran KK, Rajkumar N, Mohanan V, Kalarikal R, Shinto AS. ^{99m}Tc -ubiquicidin scintigraphy in diagnosis of knee prosthesis infection and comparison with ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Indian J Nucl Med. 2015;30(3):259-62. DOI: 10.4103/0972-3919.158540.
 19. Weinstein EA, Ordonez AA, DeMarco VP. Imaging Enterobacteriaceae infection *in vivo* with ^{18}F -fluorodeoxysorbitol positron emission tomography. Sci Trans Med. 2014;6(259):259ra146. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009815.
 20. Al-Shiekh W, Sfikinkis GN, Mnaaymen W. Subacute and chronic bone infections: diagnosis with

- ¹¹¹In, ⁶⁷Ga and ^{99m}Tc MDP and radiography. *Radiology*. 1985;155:501-6.
21. Palestro C, Clark A, Grady E, Heiba S, Israel O, Klitzke A, et al. Appropriate Use Criteria for the Use of Nuclear Medicine in Musculoskeletal Infection Imaging. *J Nucl Med*. 2021;62(12):1815-31. DOI: 10.2967/jnumed.121.262579.
 22. Huang JY, Yen RF, Huang CK, Liu CJ, Cheng MF, Chien KL, Wu YW. Long-term prognostic value of computed tomography-based attenuation correction on thallium-201 myocardial perfusion imaging: A cohort study. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258983. DOI: 10.1371/journal.pone.0258983.
 23. Hamada M, Shigematsu Y, Nakata S, Kuwahara T, Ikeda S, Ohshima K, Ogimoto A. Predicting the clinical course in hypertrophic cardiomyopathy using thallium-201 myocardial scintigraphy. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1378-87. DOI: 10.1002/ehf2.13218.
 24. Kim C, Lee SJ, Kim JY, Hwang KT, Choi YY. Comparative Analysis of ^{99m}Tc-MDP Three-Phase Bone Scan with SPECT/CT and ^{99m}Tc-HMPAO-Labeled WBC SPECT/CT in the Differential Diagnosis of Clinically Suspicious Post-traumatic Osteomyelitis. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51(1):40-8. DOI: 10.1007/s13139-016-0441-x.
 25. Davina K. Hughes Nuclear Medicine and Infection Detection: The Relative Effectiveness of Imaging with ¹¹¹In-Oxine-, ^{99m}Tc-HMPAO-, and ^{99m}Tc-Stannous Fluoride Colloid-Labeled Leukocytes and with ⁶⁷Ga-Citrate. *J. Nucl. Med. Technol*. 2003;31:196-201.
 26. Holcman K, Rubiś P, Stępień A, Graczyk K, Podolec P, Kostkiewicz M. The Diagnostic Value of ^{99m}Tc-HMPAO-Labeled White Blood Cell Scintigraphy and ¹⁸F-FDG PET/CT in Cardiac Device-Related Infective Endocarditis-A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021;11(10):1016. DOI: 10.3390/jpm11101016.
 27. Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ¹¹¹In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):835-41. DOI: 10.1007/s00259-010-1393-5.
 28. Лишманов ЮБ, Чернов ВИ, Кривоногов НГ, Ефимова ИЮ, Веснина ЖВ, Завадовский КВ. Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский медицинский журнал. 2010;25(4-1):8-13. [Lishmanov YuB, Chernov VI, Krivonogov NG, Efimova IYu, Vesnina ZhV, Zavadovsky KV. Radionuclide research methods in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Siberian Medical Journal*. 2010;25(4-1):8-13. (In Russian)].
 29. Man F, Khan AA, Carrascal-Miniño A, Blower PJ, TM de Rosales R. A kit formulation for the preparation of [⁸⁹Zr]Zr(oxinate)₄ for PET cell tracking: White blood cell labelling and comparison with [¹¹¹In]In(oxinate)₃. *Nucl Med Biol*. 2020;90-91:31-40. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2020.09.002.
 30. Mairal L, de Lima PA, Martin-Comin J, Baliellas C, Xiol X, Roca M, Ricart Y, Ramos M. Simultaneous administration of ¹¹¹In-human immunoglobulin and ^{99m}Tc-HMPAO labelled leucocytes in inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med*. 1995;22(7):664-70. DOI: 10.1007/BF01254568.
 31. Lauri C, Glaudemans AWJM, Campagna G. Comparison of White Blood Cell Scintigraphy, FDG PET/CT and MRI in Suspected Diabetic Foot Infection: Results of a Large Retrospective Multicenter Study. *J Clin Med*. 2020;9(6):1645. DOI: 10.3390/jcm9061645
 32. Tregay N, Begg M, Cahn A, Farahi N, Povey K, Madhavan S, et al. Use of autologous ^{99m}Technetium-labelled neutrophils to quantify lung neutrophil clearance in COPD. *Thorax*. 2019;74(7):659-66. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212509.
 33. Hay RV, Skinner RS, Newman OC, Kunkel SL, Lyle LR, Shapiro B, Gross MD. Scintigraphy of acute inflammatory lesions in rats with radiolabelled recombinant human interleukin-8. *Nucl Med Commun*. 1997;18(4):367-78. DOI: 10.1097/00006231-199704000-00178.
 34. Van der Laken J, Boerman OC, Oyen WJG. Recombination human interleukin-I: potential agent to image infectious foci. *Eur. J. Nucl. Med*. 1994;21:790.
 35. Britton KE, Wareham DW, Das SS. Imaging bacterial infection with (^{99m}Tc)-ciprofloxacin (Infecton). *J Clin Pathol*. 2002;55(11):817-23. DOI: 10.1136/jcp.55.11.817
 36. Sambri A, Spinnato P, Tedeschi S, Zamparini E, Fiore M, Zucchini R, et al. Bone and Joint Infections: The Role of Imaging in Tailoring Diagnosis to Improve Patients' Care. *J Pers Med*. 2021;11(12):1317. DOI: 10.3390/jpm11121317.
 37. Ashcheulova DO, Efimova LV, Lushchik AY, Yantsevich AV, Baikov AN, Pershina AG. Production of the recombinant antimicrobial peptide UBI18-35 in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif*. 2018;143:38-44. DOI: 10.1016/j.pep.2017.10.011.
 38. Kang SR, Min JJ. Recent Progress in the Molecular Imaging of Tumor-Treating Bacteria. *Nucl Med Mol Imaging*. 2021;55(1):7-14. DOI: 10.1007/s13139-021-00689-4.
 39. Bahtouee M, Saberifard J, Javadi H, Nabipour I, Malakizadeh H, Monavarsadegh G, et al. ^{99m}Tc-IgG-Lung Scintigraphy in the Assessment of Pulmonary Involvement in Interstitial Lung Disease and Its Comparison With Pulmonary Function Tests and High-Resolution Computed Tomography: A Preliminary Study. *Iran J Radiol*. 2015;12(4):e14619. DOI: 10.5812/iranradiol.14619v2.
 40. Salmanoglu E, Kim S, Thakur ML. Currently Available Radiopharmaceuticals for Imaging Infection and the Holy Grail. *Semin Nucl Med*. 2018;48(2):86-99. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2017.10.003
 41. Milito C, Cinetto F, Megna V, Spadaro G, Quinti I, Liberatore M. The Usefulness of Scintigraphy

- ic Studies in the Assessment of Asymptomatic Bowel Disease in Patients with Primary Antibody Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(4):949. DOI: 10.3390/jcm9040949.
42. Shanthly N, Aruva MR, Zhang K, Mathew B, Thakur ML. ^{99m}Tc-fanolesomab: affinity, pharmacokinetics and preliminary evaluation. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;50(2):104-12. PMID:16770300.
 43. Love C, Tronco GG, Palestro CJ. Imaging of infection and inflammation with ^{99m}Tc-Fanolesomab. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;50(2):113-20.
 44. Анохин ЮН. Использование нанотехнологий и наноматериалов для визуализации и терапии злокачественных опухолей. *Фундаментальные проблемы науки*. 2010;(3):221-4. [Anokhin YuN. Use of nanotechnologies and nanomaterials for visualization and therapy of malignant tumors. *Fundamental Problems of Science*. 2010;(3):221-4. (In Russian)].
 45. Guberina N, Gäckler A, Grueneisen J, Wetter A, Witzke O, Herrmann K, et al. Assessment of Suspected Malignancy or Infection in Immunocompromised Patients After Solid Organ Transplantation by [¹⁸F]FDG PET/CT and [¹⁸F]FDG PET/MRI. *Nucl Med Mol Imaging*. 2020;54(4):183-91. DOI: 10.1007/s13139-020-00648-5.
 46. Ahmad Sarji S. Physiological uptake in FDG PET simulating disease. *Biomed Imaging Interv J*. 2006;2(4):e59.
 47. Ergül N, Halac M, Cermik TF. The Diagnostic Role of FDG PET/CT in Patients with Fever of Unknown Origin. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2011;20(1):19-25. DOI: 10.4274/MIRT.20.04
 48. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, 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.
 49. Awenat S, Piccardo A, Carvoeiras P, Signore G, Giovanella L, Prior JO, Treglia G. Diagnostic Role of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in Prostate Cancer Staging: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):552. DOI: 10.3390/diagnostics11030552.
 50. Ларенков АА, Кодина ГЕ, Брускин АБ. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа ⁶⁸Ga. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011;56(5):56-73. [Larenkov AA, Kodina GE, Bruskin AB. Gallium radionuclides in nuclear medicine: radiopharmaceuticals based on the ⁶⁸Ga isotope. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2011;56(5):56-73. (In Russian)].
 51. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, Caplin ME. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-NOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2013;54(3):364-72.
 52. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1588-601. DOI: 10.1007/s00259-017-3728-y.
 53. Lindner T, Loktev A, Giesel F, Kratochwil C, Altmann A, Haberkorn U. Targeting of activated fibroblasts for imaging and therapy. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019;4(1):16. DOI: 10.1186/s41181-019-0069-0.
 54. Windisch P, Zwahlen DR, Koerber SA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U, Adeberg S. Clinical Results of Fibroblast Activation Protein (FAP) Specific PET and Implications for Radiotherapy Planning: Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 15;12(9):2629.
- Вклад авторов**
Светлякова А.В., Крылов А.С., Рыжков А.Д.: написание текста рукописи, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;
Николаева Е.А., Тулин П.Е., Оджарова А.А., Пронин А.И.: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.
- Authors' contributions**
Svetlyakova A.V., Krylov A.S., Ryzhkov A.D.: article writing, obtaining data for the analysis, the data analysis, reviewing of publications on the article's topic;
Nikolaeva E.A., Tulin P.E., Odzharova A.A., Pronin A.I.: planning of the study, article writing.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsorship.
- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией**
Крылов Александр Сергеевич — заведующий лабораторией, врач-радиолог, к.м.н. SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683; krilovas@rambler.ru
- Сведения об остальных авторах статьи**
Светлякова Анастасия Викторовна — клинический ординатор
Рыжков Алексей Дмитриевич — в.н.с., врач-радиолог, д.м.н.
Николаева Екатерина Андреевна — клинический ординатор
Тулин Павел Евгеньевич — врач-радиолог, к.м.н., SPIN-код: 6978-1315
Оджарова Акгуль Атаевна — с.н.с., врач-радиолог, к.м.н., SPIN-код: 1074-3862
Пронин Артем Игоревич — руководитель отдела, заведующий отделением, врач-радиолог, к.м.н., SPIN-код: 2833-8191

The Possibilities of Nuclear Medicine Methods in Inflammation Diagnosis

**A.V. Svetlyakova¹, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,2}, E.A. Nikolaeva^{1,2},
P.E. Tulin¹, A.A. Odzharova¹, A.I. Pronin¹**

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; krilovas@rambler.ru

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Build. 1, 2/1, Barricadnaya str., Moscow, Russia 125993

Abstract

Modern nuclear medicine is a rapidly developing field that includes various non-invasive molecular imaging techniques with the ability to examine the whole body.

Inflammation is a frequent complication in surgical and traumatological practices, which is a complex, local and general pathological process that occurs in the body in response to injury. Having arisen under the influence of a damaging factor, inflammation is characterized by the development of a dynamic complex of changes. However, the search for inflammation foci of inflammation by traditional diagnostic methods in some cases is difficult even with a detailed clinical picture. In this case, nuclear medicine, which is able to visualize pathological processes, including those with a pathological increase in metabolism, may be the best option for finding the affected area.

A wide variety of radiopharmaceutical drugs makes it possible to determine the localization of the inflammatory focus in a short time and with high accuracy and makes nuclear imaging methods a priority for the early diagnosis of pathophysiological reactions.

This paper presents a review of domestic and foreign literature on the use of specific and nonspecific radiopharmaceuticals in the diagnosis of inflammation. Own cases is also presented.

Key words: *nuclear medicine, inflammation, radiopharmaceuticals, SPECT/CT, PET/CT*

For citation: Svetlyakova AV, Krylov AS, Ryzhkov AD, Nikolaeva EA, Tulin PE, Odzharova AA, Pronin AI. The Possibilities of Nuclear Medicine Methods in Inflammation Diagnosis. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(2):18-34. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-2-18-34

Information about the authors:

Svetlyakova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1308-7646>

Krylov A.S., <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Ryzhkov A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

Nikolaeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>

Tulin P.E., <https://orcid.org/0000-0001-7226-5129>

Odzharova A.A. <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>

Pronin A.I. <http://orcid.org/0000-0003-1632-351X>