

Значение позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в диагностике и контроле лечения системных васкулитов

В.А. Манукова, М.С. Рудас, Ю.А. Ускова,
И.В. Пожаров, А.В. Гордеев, И.Ю. Насникова, Г.Г. Матякин
ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Возможность применения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ФДГ для диагностики очагов инфекции и воспаления обусловлено способностью активированных гранулоцитов, лимфоцитов и макрофагов захватывать ФДГ. Многообещающие результаты впервые в нашей стране были получены нами при исследовании васкулитов магистральных артерий. У пациентов с диагнозом лихорадка неясного генеза повышенное накопление препарата по ходу стенок крупных артерий позволяет говорить о наличии васкулита. В диагностике васкулитов ПЭТ превосходит другие методы лучевой диагностики, включая МРТ.

Ключевые слова: воспаление, васкулиты, лихорадка неясного генеза, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

PET with FDG has the potential to visualize not only infections but also sterile inflammations due to the ability of FDG to be taken up into activated granulocytes, lymphocytes and macrophages. Promising results have been reported for large-vessel vasculitis. PET demonstrates increased uptake within large artery walls involved in vasculitis in patients with fever of unknown origin. If vasculitis is clinically suspected, PET may be superior in the evaluation of the extent and grade of activity of the disease compared with other imaging methods, including MRI.

Key words: inflammation, vasculitis, fever of unknown origin, positron-emission tomography (PET).

Введение

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) может быть первоначальным проявлением васкулита, при котором повышение температуры тела пациента является основным или единственным симптомом. Диагноз при этом остаётся неясным после проведения рутинного, а в ряде случаев и дополнительного обследования (то есть лихорадка неясного генеза является диагнозом исключения). Поскольку в ее основе может лежать широкий спектр заболеваний инфекционного и неопластического характера, а также системные заболевания соединительной ткани, диагностика васкулитов представляет большие трудности, именно поэтому чаще всего первоначальным диагнозом у таких больных является ЛНГ.

Дополнительные методы исследования, применяемые в клинической практике, такие как рентгенография, ультразвуковые методы исследования (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), весьма ценны для получения дополнительной диагностической информации. В ряде случаев применения рентгенографии бывает недостаточным для постановки правильного диагноза. УЗИ может визуализировать васкуляризацию грануляционной ткани, накопление тканевой жидкости, КТ и особенно МРТ незаменимы для обнаружения воспалительного процесса и точной его локализации, оценки состояния окружающих тканей.

В последнее время достаточно широко стал внедряться такой метод радиоизотопной диагностики, как позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -дезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ), нашедший свое место в диагностике онкологических заболеваний, однако его ценность в качестве неинвазивного диагностического метода для поиска очагов воспаления и инфекции недостаточно оценена, в первую очередь из-за стоимости исследования. Однако, в сложных клинических ситуациях и при подозрении на системный васкулит или воспалительный процесс в области сосудистых протезов и стен-

тов, применение ПЭТ весьма оправдано и превосходит по пространственному разрешению, соотношению очаг-фон, чувствительности в детекции хронических вялотекущих воспалительных процессов, а также возможности оценки эффективности терапии, традиционные радиоизотопные методы [2, 5].

Возможность использования ПЭТ для диагностики очагов инфекции и воспаления основана на том факте, что поглощение и метаболизм ФДГ значительно повышены в активированных лейкоцитах, гранулоцитах и макрофагах по сравнению с нормально функционирующими клетками [10]. Таким образом то, что является недостатком ПЭТ в дифференциальной диагностике между воспалением и опухолью, для пациентов с лихорадкой неясного генеза становится достоинством.

Целью нашего исследования явился анализ результатов ПЭТ-исследований для определения роли этого метода в комплексном обследовании больных с лихорадкой неясного генеза.

Материалы и методы исследования

За последние 3 года (а именно тогда у нас стали появляться первые пациенты с ЛНГ) всего на ПЭТ было обследовано 2200 человек, из которых 38 пациентов были с диагнозом ЛНГ после исключения на этапе предварительного обследования инфекционных заболеваний.

ПЭТ-исследование выполнялось у пациентов строго натощак, уровень глюкозы в крови не превышал 9,0 ммоль/л. В зависимости от веса пациента внутривенно вводился препарат ^{18}F -FDG (^{18}F -фтордезоксиглюкоза) в дозе 350–450 МБк. Исследования проводились на позитронно-эмиссионных томографах фирмы «Siemens» ECAT EXACT 47, не ранее чем через 60 минут после инъекции. Продолжительность процедуры была прямо пропорциональна росту пациента и области интереса, и составляла от 60 до 90 мин. Реконструкция синограмм осуществлялись итеративным методом. Готовые ПЭТ-изображения состояли из трехмерного скана и изобраа-

жений в 3 проекциях (фронтальной, сагиттальной, аксиальной).

При интерпретации ПЭТ-данных визуально оценивались все патологические очаги гиперметаболизма: их локализация, размеры, форма (для более четкой анатомической локализации выявленного очага при необходимости проводилось сопоставление с данными КТ или МРТ), наряду с этим оценивали интенсивность накопления препарата в очагах с использованием показателя стандартизированного уровня захвата — Standard Uptake Value (SUV), который не имеет решающего значения при отдельно взятом исследовании, но очень полезен при оценке эффективности терапии. Программное обеспечение ПЭТ-томографа позволяет рассчитывать SUV автоматически. Этот показатель — величина зависящая (от массы тела, введенной активности, времени начала сканирования), поэтому только строгое соблюдение протокола подготовки и проведения самого исследования может способствовать минимизации его погрешности.

Результаты исследований и их обсуждение

По результатам ПЭТ-исследований все пациенты были разделены на 3 группы.

В первую группу вошли 15 больных, у которых при ПЭТ-исследовании патологических очагов выявлено не было. Таким образом, у этих пациентов из дифференциально-диагностического ряда были исключены злокачественные новообразования и не были найдены очаги воспалительного процесса. При дальнейшем клинико-лабораторном и инструментальном обследовании были выявлены заболевания, проявления которых могут не визуализироваться данным методом (такие как ревматическая полимиалгия, двухсторонний сакроилеит, системная красная волчанка)

Во вторую группу обследованных включены 7 больных, у которых при ПЭТ-исследовании были выявлены очаги, расцененные нами как воспалительные. У 2 пациентов с хроническим бронхитом в анамнезе определялись малоинтенсивные очаги накопления в лимфоузлах средостения. У 3 больных было выявлено патологическое накопление препарата линейной формы по ходу суставных поверхностей, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса в суставах. При дообследовании этих пациентов был поставлен диагноз ревматической полимиалгии. В одном случае было выявлено патологическое накопление препарата в смежных поверхностях тел двух поясничных позвонков, что позволило заподозрить спондилит, в другом — очаг у латерального контура почки как проявление паранефрита. Оба диагноза были подтверждены в дальнейшем.

Клинический пример №1. Пациент Е. 85 лет, с жалобами на одышку, кашель, лихорадку до 38С, поступил в отделение с подозрением на пневмонию, по результатам клинического, лабораторного и рентгенологического обследования диагноз не подтвержден. В связи с обострением хронического бронхита проведен курс антибактериальной терапии со сменой антибактериальных препаратов из-за сохраняющейся лихорадки. Субфебрильная лихорадка сохранялась, поэтому решено расширить обследование пациента: необходимо было исключить системный васкулит, гипертиреоз, онкологические заболевания и очаги хронической инфекции. При ПЭТ-исследовании в корне правого легкого выявлен очаг гиперметаболизма, расцененный как воспалительный. Данных за онкопатологию и поражение

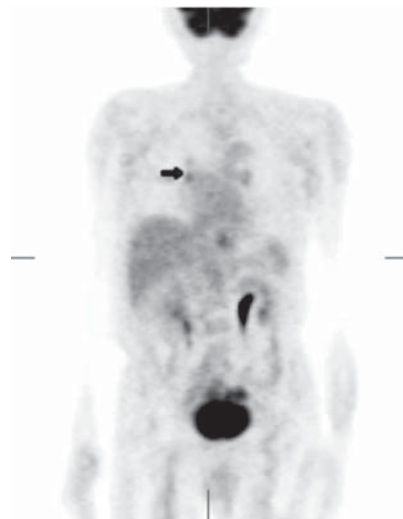


Рис. 1. ПЭТ-исследование пациента Е. 85 лет, с очагами гиперметаболизма воспалительного генеза в корне правого легкого.

крупных артерий получено не было. На фоне проведенного лечения кашель и отделение мокроты прекратились, в дальнейшем субфебрильная лихорадка самостоятельно разрешилась. Пациент с диагнозом хронический бронхит, разрешившееся обострение, двусторонний ограниченный базальный пневмофиброз, выписан домой в удовлетворительном состоянии.

В третью группу были включены 16 пациентов, у которых определялось равномерно-повышенное накопление препарата в стенке аорты и крупных артерий, что с уверенностью позволяло высказаться в пользу наличия в них воспалительного процесса.

На основании комплексного обследования, включающего в себя сбор анамнеза и осмотра больных, лабораторных данных и выполнения дополнительных методов исследования — МРТ, ЦДС — были поставлены окончательные диагнозы: у 10 пациентов выявлен гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона), характеризующийся гранулематозным гигантоклеточным воспалением артерий крупного и среднего калибра, у 2 поставлен диагноз — болезнь Такаясу. Окончательный диагноз 4 амбулаторных больных остается пока неизвестным.



Рис. 2. ПЭТ-исследование пациентки А. 58 лет. Диагноз гигантоклеточный артериита (болезнь Хортона).

Кроме этого, у 5 пациентов при помощи ПЭТ-исследования проводился мониторинг терапии в сроки от 3 недель до 2 месяцев после начала лечения. У 4-х из них ранее выявленное накопление препарата в сосудистой стенке при динамическом исследовании отсутствовало, что свидетельствовало о полном метаболическом ответе на терапию, а у 1 пациентки с сохранившимися признаками воспаления был констатирован частичный метаболический ответ на основании снижения SUV на 42%. Этот случай мы приводим в качестве клинического примера.

Клинический пример №2. Пациентку К. 59 лет, с сентября 2009г. беспокоил непродуктивный кашель, общая слабость, повышение температуры до субфебрильных цифр в вечернее время. В декабре обратилась в поликлинику: рентгенография грудной клетки без патологии, ФВД – бронхообструкция, в анализах крови – СОЭ – 110 мм/ч. Антибактериальная терапия без эффекта. В феврале и марте 2010гг. дважды проведена колоноскопия, при которой выявлены единичные эрозии слизистой прямой кишки – проведено лечение с положительным эффектом. В период с начала февраля до середины марта похудела на 7 кг. При Эхо-КГ: 300мл жидкости в полости перикарда, признаки легочной гипертензии. Данных за ревматологическое и онкологическое заболевание не получено. Больная была госпитализирована в отделение нефрологии и ревматологии ЦКБ, где проведено комплексное обследование. При объективном осмотре патологии не выявлено. В анализах крови гемоглобин – 129мг/л, тромбоциты – 288 мг/л, ускоренное СОЭ – 35 мм/ч, повышенный СР-белок 8,58 мг/л. При дополнительных методах исследования: ЦДС – нестенозирующий атеросклероз абдоминального отдела аорты без признаков стенозирования, атеросклероз артерий нижних конечностей со стенозированием общих и поверхностных бедренных, подколенных на 20%, атеросклероз артерий верхних конечностей со стенозированием левой подключичной артерии на 20%. Эхо-КГ – 100 мл жидкости в полости перикарда, Поток шунтирования крови через предсердную перегородку слева направо. При ПЭТ-исследовании определяется выраженное накопление препарата в проекции стенок грудного и брюшного отделов аорты, подключичных и аксиллярных артерий с максимальным SUV (рисунок 2). Учитывая анамнез (хроническая анемия, длительный субфебрилитет), полученные лабораторно-инструментальные данные, клиницистами был поставлен диагноз: аортоартериит Такаясу 3 типа, с поражением грудного, брюшного отделов аорты, аксиллярных и подключичных артерий, активность по BVAS9 баллов, индекс повреждения VDI4 балла. Пациентке была назначена терапия кортикостероидами, на фоне которой уменьшились клинические проявления заболевания, отмечалась положительная динамика в анализах крови. Через 2 месяца после начатого лечения, при ПЭТ-исследовании сохраняется умеренное накопление препарата в стенках грудного отдела аорты, но интенсивность включения значительно снизилась. В других отделах аорты, подключичных и аксиллярных артериях накопления препарата не отмечалось. Было принято решение продолжить терапию кортикостероидами.

Следует отметить, что ни у одного из пациентов всех трех групп не было получено данных в пользу неопластического процесса.

Васкулит включает в себя разнообразные заболевания, представляющие воспаление артериальной стенки. Различают первичные васкулиты, когда поражение сосудов и его последствия являются основным или единственным проявлением болезни, и вторичные васкулиты, развивающиеся на фоне других заболеваний. Для ПЭТ-диагностики интересны только два вида васкули-

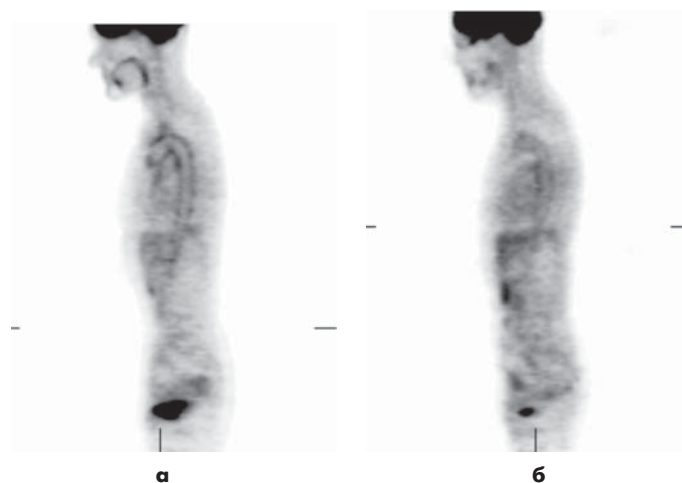


Рис. 3. ПЭТ-исследования пациентки К. 59 лет. Диагноз болезнь Такаясу до лечения (а) и через 2 месяца после начала лечения (б).

тов:

Гигантоклеточный артериит (ГКА), или болезнь Хортона – системное заболевание почти исключительно лиц пожилого или старческого возраста, характеризующееся гранулематозным гигантоклеточным воспалением преимущественно экстра- и интракраниальных сосудов.

Аортоартериит, или болезнь Такаясу (ТА) – воспалительное заболевание крупных и средних артерий, ведущее к их стенозу.

Спектр клинических проявлений ГКА широк и включает симптомы, обусловленные системным воспалительным процессом, и локальными проявлениями поражения соответствующего участка сосудистого русла. У пациентов с ТА имеется разница систолического давления на руках, в результате стеноза подключичных артерий и аорты. Часто васкулиты сопровождаются ревматической полимиалгией – болями в мышцах и неподвижностью.

Диагноз ставится, главным образом, на основании симптомов, лабораторных тестов, УЗИ, МРТ, инвазивных патологических и ангиографических исследований и клинических результатов после проведенной терапии, а также и по данным ПЭТ. Возможно проведение биопсии височных артерий, но у пациентов с васкулитом биопсия может быть ложно-отрицательной, поскольку поражение артерий может быть сегментарным. По данным литературы ПЭТ-ФДГ также в состоянии подтвердить подозрения на субклинический васкулит у многих пациентов с ревматической полимиалгией [3, 4, 6, 9].

Метод визуализации, такой как ПЭТ, очень важен для оценки вовлеченности сосудов при ГКА и ТА, часто недооценивается клиницистами. Правильная постановка диагноза и своевременное начатое лечение очень важны и для предотвращения осложнений, которые хотя и редки, но особенно опасны для жизни (инсульт, разрыв и расслоение аневризмы, внезапная потеря зрения). В порядке убывания при ГКА вовлекаются следующие сосуды: аорта, сонные артерии, артерии верхних и нижних конечностей. При ТА типичным является поражение дуги и нисходящего отдела аорты, подключичных и легочных артерий.

Следует отметить, что ввиду разрешающей способности ПЭТ, невозможна детекция воспаления в более мелких сосудах, как, например, ветви сонной артерии.

Это необходимо принимать во внимание. В дифференциальной диагностике необходимо учитывать возможное накопление препарата у пожилых пациентов, но оно наблюдается лишь в области грудного отдела аорты, является малоинтенсивным и, по данным литературы, связано с атеросклеротическим процессом. Атеросклеротические бляшки в фазе воспаления также накапливают ФДГ [1,7], но выглядят как мелкие округлые очаги.

Очень важно применение ПЭТ-ФДГ для мониторинга проводимой терапии [8]. При правильно поставленном диагнозе уже в самом начале лечения отмечается положительная динамика в состоянии пациента (снижение температуры, уменьшение или исчезновение мышечных болей и т.д.) и лабораторных данных. На этом этапе важно оценить результат проведенного лечения. Это возможно при проведении ПЭТ, т.к. под влиянием иммуносупрессивной терапии наблюдается быстрое и значительное снижение накопления ФДГ. Следует отметить, что при антибактериальной терапии снижение накопления препарата в очагах происходит гораздо медленнее и не столь очевидно, что делает применение ПЭТ для мониторинга в подобных ситуациях менее значимым.

Выводы

Исследование на позитронно-эмиссионном томографе с ^{18}F - FDG:

является диагностическим методом выбора у пациентов с лихорадкой неясного генеза и требует тщательного отбора пациентов для его проведения позволяет исключить паранеопластический процесс, наличие системного васкулита сосудов крупного калибра и очагов воспаления, что значительно сокращает дифференциально-диагностический ряд заболеваний, определенный клиницистом для поиска причин ЛНГ.

является эффективным методом в диагностике гигантоклеточного артериита и болезни Такаясу, даже на ранних стадиях заболевания

эффективен в оценке результатов проведенного лечения у больных с гигантоклеточным артериитом и болезнью Такаясу.

Литература

1. Рудас М.С., Панчковская Е.В., Манукова В.А., Насникова И.Ю., Матякин Г.Г., Сергиенко В.Б. // «Кремлевская медицина. Клинический вестник». — 2009. — №3. — С. 11–14.
2. Гордеев А.В., Ускова Ю.А., Рудас М.С. Возможности ПЭТ в диагностике и контроле эффективности терапии гигантоклеточного артериита. // «Терапевтический архив» — 2008. — № 10. — С. 93–94.
3. Becker W. // *Radiologe*. — 2000. — Vol. 40, № 6. — P. 561–567.
4. Blockmans D., Stroobants S., Maes A., Mortelmans L. // *Am J. Med.* — 2000. — Vol. 108, № 3. — P. 246–255.
5. Chen C.C., Kerr G.S., Carter C.S. et al. // *J. Rheumatol.* — 1995. — T. 22. — P. 478–481.
6. Grats S., Dorner J., Fischer U., Behr T.M., Behe M., Altenvoerde G, Mellr J, Grabbe E, Becker W // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. — 2002. — Vol. 29, № 4. — P. 516–540.
7. Moosing E., Czech N., Mehl C. et al. // *Ann Rheum Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 870–873.
8. Rudd J.E.L., Warburton E.A., Fryer T.D. et al. // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 2708–2711.
9. Saleh A., Stone J.H. // *Best pract clin rheumatol.* — 2005. — Vol. 19. — P. 209–221.
10. Walter A., Melzer R.A., Schindler C., Muller-Brana J., Tyndall A., Nitzsche E.U. // *Eur J. Nucl Med Mol Imaging*. — 2005. — Vol. 32, № 6. — P. 674–681.
11. Yamada S., Kubota K., Kubota R., Ido T. // *J. Nucl Med.* — 1995. — Vol. 36, № 7. — P. 1301–1307.