

А.А.Зайцев¹, Д.Н.Антипушина¹, И.В.Сивокозов²

Практические возможности ПЭТ / КТ в оценке активности и распространенности саркоидоза

1 – ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко" МО РФ: 105094, Москва, пл. Госпитальная, 3

2 – ФГБУ "Центральный НИИ туберкулеза" РАМН: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

A.A.Zaytsev, D.N.Antipushina, I.V.Sivokozov

Real-life PET / CT abilities to assess activity and extension of sarcoidosis

Key words: sarcoidosis, positron emission tomography, computed tomography.

Ключевые слова: саркоидоз, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография.

Проблема саркоидоза в настоящее время вызывает все больший интерес. Распространенность данного заболевания в России варьируется от 22 до 47 случаев на 100 тыс. взрослого населения и имеет четкую тенденцию к увеличению [1]. В связи с ростом заболеваемости саркоидозом все чаще встает вопрос о чувствительных малоинвазивных способах определения активности и распространенности процесса. Известен ряд маркеров активности саркоидоза: уровень активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови, концентрация общего и ионизированного кальция в сыворотке крови и моче, высокие значения соотношения CD4 / CD8 в бронхоальвеолярном лаваже [1–2]. Однако определение активности АПФ радиоиммунным методом – технически сложное исследование, которое не проводится даже в крупных стационарах, а другие (уровень общего и ионизированного кальция в крови и моче, лимфопения, тромбоцитопения) наблюдаются лишь в единичных случаях, как правило, при генерализованной форме саркоидоза. В этой связи продолжается поиск новых возможностей определения активности гранулематозного процесса.

Перспективным методом, позволяющим уточнить топографию активного саркоидоза и оценивать эффективность лечения, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – один из относительно новых методов лучевой диагностики, совмещающий в себе визуализирующую способность компьютерной томографии (КТ) и высокую чувствительность в оценке метаболической активности, характерную для ПЭТ. В основе исследования лежит регистрация 2 противоположно направленных γ -лучей с одинаковой энергией, возникающих в результате аннигиляции позитронов. Процесс аннигиляции происходит в случаях, когда позитрон в ядре радионуклида сталкивается с электроном. Результатом является аннигиляция элементарных частиц и выделение квантов энергии. Наиболее распространенным индикатором для ПЭТ является ¹⁸F-флуордезоксиглюкоза, меченная радиоактивным фтором.

В настоящее время комбинированное исследование ПЭТ / КТ является "золотым стандартом" в оценке распространенности и рестадирования онкологических процессов любой локализации. Известно, что при ряде гранулематозных процессов, таких как туберкулез и саркоидоз, этот метод исследования также может быть весьма полезен для клинициста.

При саркоидозе как системном гранулематозе неизвестной этиологии требуется обязательная оценка степени вовлечения основных органов-мишеней за пределами лимфатических узлов средостения и паренхимы легкого. К таким органам-мишеням относятся в первую очередь печень, селезенка, глаза и сердце. Недостаточное обследование пациентов с саркоидозом приводит к недооценке тяжести процесса и назначению неадекватной терапии, вследствие чего заболевание прогрессирует и формируются тяжелые осложнения. Именно в таких ситуациях, когда необходимо точно определить степень активности и распространенности саркоидоза за пределами легких и внутригрудных лимфатических узлов, и может быть применен метод ПЭТ / КТ.

В ряде исследований была показана высокая эффективность ПЭТ / КТ при выявлении саркоидного поражения сердца [3]. При помощи данного метода возможно дифференцировать активное воспаление от фибротической ткани и выбрать место для выполнения биопсии [4]. Кроме того, метод ПЭТ / КТ позволяет достоверно определить степень вовлечения костного мозга в гранулематозный процесс. Нейросаркоидоз, до недавнего времени остававшийся крайне сложной диагностической задачей, также может быть выявлен с помощью комбинированных методов – магнитно-резонансной томографии и ПЭТ / КТ. Метод позволяет выбрать оптимальную точку для биопсии и установить диагноз. Однако большинство публикаций на данную тему пока ограничены лишь несколькими клиническими наблюдениями [5–6].

Среди пациентов старшей возрастной группы, когда возрастает частота онкопатологии, актуальным становится дифференциация неопластического

процесса, саркоидоподобных реакций, а также истинного саркоидоза. Так, в исследовании, проведенном в Японии, на основании ретроспективного анализа > 300 случаев предполагаемого рецидива рака показано, что при помощи ПЭТ / КТ возможно динамическое наблюдение пациентов с предполагаемыми саркоидной реакцией / рецидивом рака после химиотерапевтического воздействия и своевременное разграничение этих состояний [7].

В работах, появившихся в последнее время, описаны методики оценки эффективности терапии у пациентов с хроническим течением саркоидоза. Так, в Сербии проведено исследование эффективности метода ПЭТ / КТ у пациентов ($n = 66$) с хроническим течением саркоидоза, продемонстрировавшее высокую чувствительность исследования при оценке клинически значимых изменений выраженности и распространенности воспалительных изменений [8]. В ходе другого исследования, выполненного во Франции, было показано, что ПЭТ / КТ является высокочувствительным методом неинвазивной диагностики агрессивного течения саркоидоза с поражением носовых пазух, позволяющим определить показания для назначения системных кортикостероидов и оценить эффективность терапии [9].

Однако недостатки метода, заключающиеся в его достаточно низкой специфичности, невозможности достоверного определения генеза метаболических изменений, а также высокие материальные затраты на его проведение накладывают серьезные ограничения на широкое его использование за пределами онкологии.

До настоящего времени публикаций, посвященных применению ПЭТ / КТ в диагностике и определении тактики ведения пациентов с саркоидозом, в русскоязычной научной периодической печати не представлено.

Клиническое наблюдение

Больная К. 72 лет поступила в Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко в феврале 2012 г. с жалобами на одышку при физической нагрузке, редкий поверхностный кашель. При ретроспективном анализе рентгенограмм, представленных больной, отмечено, что медиастинальная лимфаденопатия регистрировалась с 2009 г. По результатам КТ органов грудной клетки и брюшной полости (август 2011) в обоих легких отмечались выраженная прикорневая инфильтрация и полисегментарные мелкие очаги 3–7 мм в диаметре (рис. 1), а также медиастинальная лимфаденопатия до 15–21 мм (рис. 2).

По совокупности клинических и рентгенологических данных на август 2011 г. диагностирован саркоидоз легких и лимфатических узлов средостения (II стадия), морфологическая верификация процесса не проводилась. Назначена терапия антиоксидантными препаратами, на фоне которой в течение 0,5 года отрицательная динамика отсутствовала. Однако с января 2012 г. отмечено выраженное нарастание одышки, усиление сухого кашля. Аускультативно определялось ослабленное везикулярное дыхание, хрипы не выслушивались. Практически все результаты лабораторных исследований находились в пределах нормальных значений. В клиническом анализе крови отмечался моноцитоз $\leq 15\%$, эозинофилия $\leq 6\%$, скорость оседания эритроцитов – 4 мм / ч. При биохимическом исследовании обращало на себя внимание только умеренное повышение активности щелочной фосфатазы ≤ 402 мЕ / мл. Также отмечено незначительное повышение уровня некоторых онкомаркеров (HCE; CA-125; Ca-15,3; Ca-19-9), что нередко наблюдается при распространенном гранулематозном процессе.

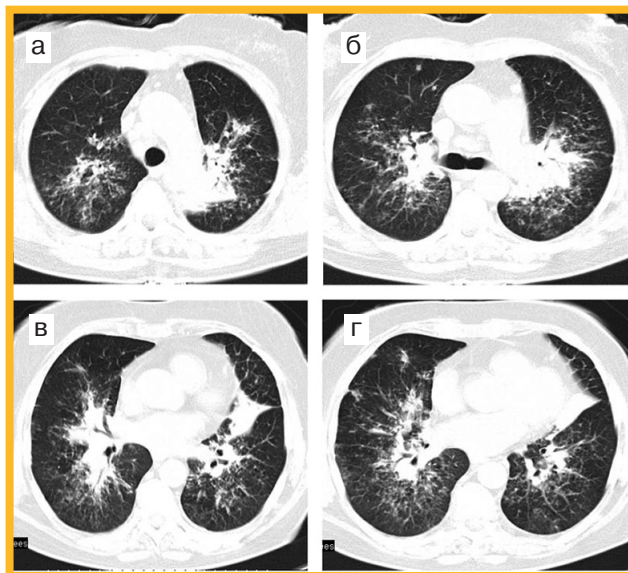


Рис. 1. КТ больной К. На аксиальных срезах в прикорневых отделах обоих легких – массивные инфильтративные изменения; полисегментарно в обоих легких определяются очаговые уплотнения различной интенсивности размерами 3–8 мм, имеющие тенденцию к слиянию с отмеченными зонами инфильтрации

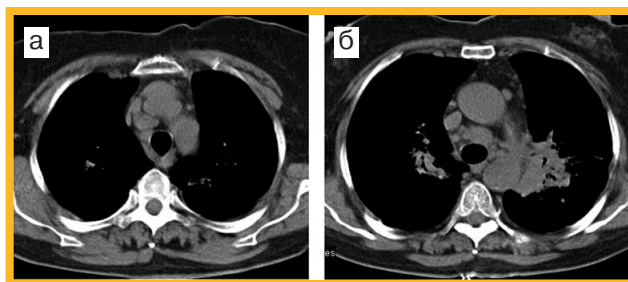


Рис. 2. КТ той же больной. На аксиальных срезах определяются множественные медиастинальные лимфатические узлы размером 15–21 мм паратрахеальной и парааортальной групп

Уровень общего и ионизированного кальция крови соответствовал норме. При спирометрии были получены следующие результаты: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 2,74 (107 %); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 78 %; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 60,2 %; форсированный экспираторный поток (ФЭП) при 25 % объема ФЖЕЛ – 49 %, ФЭП₅₀ – 28 %, ФЭП₇₅ – 30 %.

Для уточнения распространенности и активности процесса была выполнена ПЭТ / КТ. В результате исследования получены данные о наличии активной специфической ткани, преимущественно в прикорневых инфильтратах обоих легких и максимальных фокусах в плащевых отделах, печени, селезенке, лимфатических узлах (медиастинальных, забрюшинных, внутрибрюшных и подвздошных) – рис. 3, 5. Отмечено, что при проведении КТ и ультразвукового исследования выявить наличие очаговых изменений в печени и селезенке, как правило, не удается, а визуализируются только гепато- и спленомегалия, что в совокупности с повышением активности щелочной фосфатазы сыворотки крови позволяет предположить гепатолиенальное поражение в рамках саркоидоза (рис. 4). Напротив, при проведении ПЭТ обнаружение очагов метаболической активности в печени и селезенке является весьма показательным (см. рис. 5).

Использование инвазивных методов диагностики при обследовании было затруднено преклонным возрастом больной и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Однако при прогрессировании заболевания и наличии внелегочных очагов требовалась морфологическая верификация процесса и определение дальнейшей тактики лечения. Больной выполнена медиастиноскопия с биопсией медиастинального лимфатического узла. По данным гистологического исследования, увеличенный лимфатический узел замещен многочисленными, хорошо ограниченными

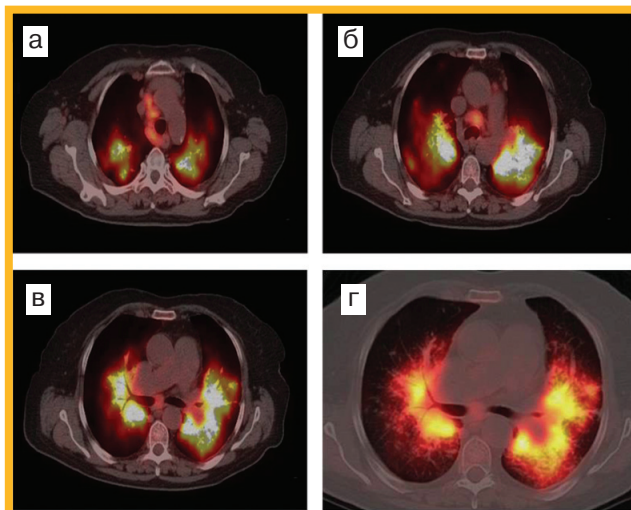


Рис. 3. ПЭТ / КТ той же больной. На аксиальных срезах определяются зоны гиперметаболической активности в медиастинальных лимфатических узлах обоих легких

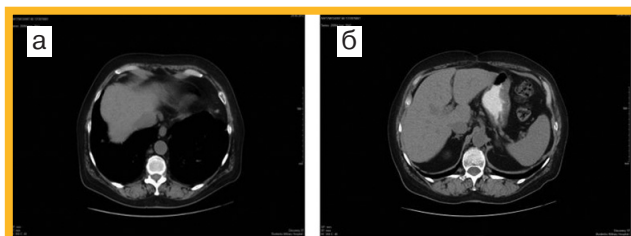


Рис. 4. КТ той же больной. Отсутствие патологии: а – в печени; б – в селезенке

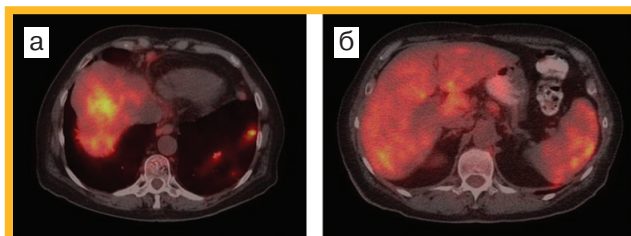


Рис. 5. ПЭТ / КТ той же больной. На совмещенных ПЭТ / КТ аксиальных срезах отмечены очаги патологической гиперметаболической активности: в поддиафрагмальных отделах печени (см. рис. 1 в) и подкапсульных отделах селезенки (см. рис. 1 г).

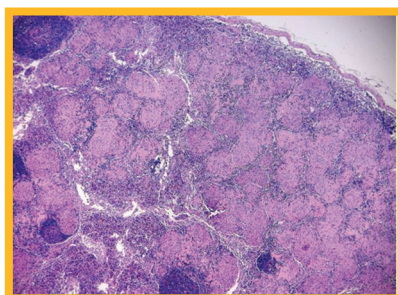


Рис. 6. Субтотальное замещение лимфатического узла сливающимися эпителиоидно-клеточными гранулемами. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 50$

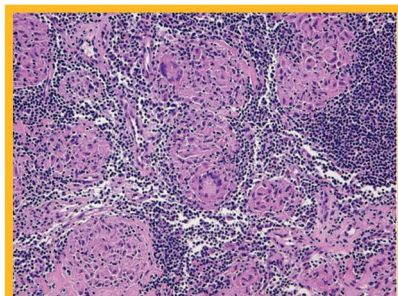


Рис. 7. Гранулемы при саркоидозе имеют четкие границы, без некроза, состоят из эпителиоидных клеток с примесью лимфоцитов, некоторые содержат гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

ми, местами сливающимися эпителиоидно-клеточными гранулемами, часть которых содержит гигантские многоядерные клетки типа Пирогова-Лангханса; очагов некроза не обнаружено, что соответствует морфологической картине саркоидоза (рис. 6, 7).

Диагностирован генерализованный саркоидоз с поражением органов дыхания, печени, селезенки, лимфатических узлов (медиастинальных, забрюшинных, внутрибрюшных и подвздошных) в активной фазе.

Больной назначена стероидная терапия (30 мг преднизолона в сутки). Эффективность лечения наблюдалась уже в течение 1-й недели, отмечено снижение заложенности в груди и выраженности одышки, облегчение дыхания. Спустя 3 мес. от начала лечения рентгенологически выявлен значительный регресс изменений в легочной ткани, уменьшение в размерах лимфатических узлов средостения (рис. 8), а также печени и селезенки.

Мнения о симптомах, требующих назначения стероидной терапии, до настоящего времени остаются противоречивыми. Гормональная терапия абсолютно необходима при гиперкальциемии, поражении глаз, вовлечении в процесс сердца и нервной системы. По мнению ряда авторов, при поражении легких применение системных глюкокортикостероидов показано только при прогрессировании симптомов [1, 10]. В приведенном клиническом случае отмечается именно нарастание клинической и рентгенологической симптоматики на фоне увеличения активности процесса, а также распространение воспаления за рамки дыхательной системы (поражение органов брюшной полости, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов).

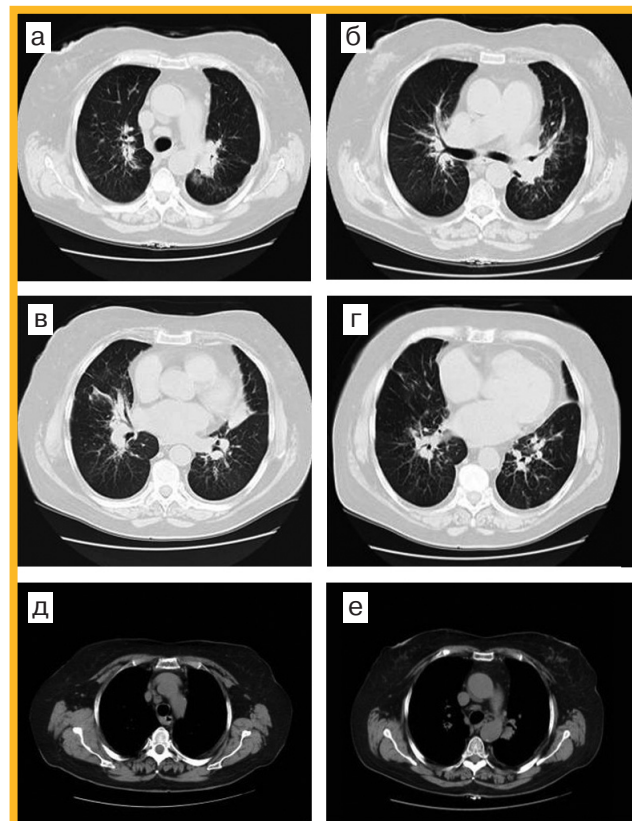


Рис. 8. КТ той же больной. Положительная динамика через 3 мес. лечения преднизолоном (см. рис. 2): частичная резорбция инфильтративных и очаговых изменений в легочной паренхиме, уменьшение в размерах медиастинальных лимфатических узлов

Представленный клинический случай представляет интерес с нескольких точек зрения. Дифференциальная диагностика проводилась между рядом заболеваний как доброкачественного, так и злокачественного характера. Выполнение хирургической, инвазивной верификации "вслепую" представляло определенный риск для пациентки. Изменения в легочной ткани, выявленные при КТ, не позволяли с должной уверенностью определить оптимальный для пациентки метод выполнения биопсии. Как оказалось впоследствии, выбор классической трансбронхиальной биопсии легкого в данном случае, скорее всего, был бы неверен в связи с выраженностью фибротических изменений легочной ткани, и как следствие – малой информативностью биопсии. Выявленный при ПЭТ / КТ множественный характер поражения внутригрудных лимфатических узлов, наличие высокой метаболической активности в ткани печени и селезенки, внутрибрюшных лимфатических узлов – все это позволило отвергнуть неопластический процесс и высказаться в пользу доброкачественного генеза аденопатии и изменений в легочной ткани. Безусловно, в настоящее время существуют методы малоинвазивной диагностики аденопатий средостения с помощью эндосонографической пункции лимфатических узлов, однако на момент выполнения исследования данный метод верификации был недоступен. Пациентке была выполнена медиастиноскопия – метод, позволяющий получить практически 100%-ную верификацию диагноза.

С другой стороны, после постановки диагноза встал вопрос о выборе тактики ведения пациентки. В настоящее время доступны предварительные результаты исследования, посвященные роли ПЭТ / КТ в оценке степени распространенности саркоидоза и его активности, что в свою очередь, позволяет выбрать характер терапии [11]. Согласно полученным данным, у каждого 4-го больного саркоидозом при проведении ПЭТ / КТ кардинальным образом меняется тактика терапии и в подавляющем большинстве случаев в нее вносятся серьезные коррективы.

В представленном клиническом примере данные ПЭТ / КТ самым непосредственным образом повлияли на тактику ведения пациентки. Выявленный во время обследования генерализованный характер заболевания с наличием прогрессирующего гранулематозного процесса в грудной клетке, наличие зон активного саркоидоза внелегочной локализации – все это позволило сделать обоснованный, и, как показало время – правильный выбор терапии в виде системных кортикостероидов.

Литература

1. Чучалин А.Г., Визель А.А., Амиров Н.Б. (ред.). Саркоидоз. Учеб.-метод. пособие. Казань: Медицина, 2010.
2. Wells A., Hirani N., et al. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards. *Thorax* 2008; 63: 1–58.
3. Soussan M., Augier A., Brillet P. et al. Functional Imaging in Extrapulmonary Sarcoidosis: FDG-PET/CT and MR Features. *Clin. Nucl. Med.* 2013. Available at: http://journals.lww.com/nuclearmed/Abstract/publishahead/Functional_Imaging_in_Extrapulmonary_Sarcoidosis_.99737.aspx
4. Skali H., Schulman A., Dorbala S. 18F-FDG PET/CT for the assessment of myocardial sarcoidosis. *Curr. Cardiol. Rep.* 2013; 15 (4): 352.
5. Ng D., Jacobs M., Mantil J. Combined C-11 methionine and F-18 FDG PET imaging in a case of neurosarcoidosis. *Clin. Nucl. Med.* 2006; 31 (7): 373–375.
6. Aide N., Benayoun M., Kerrou K. et al. Impact of [18F]-fluorodeoxyglucose ([18F]-FDG) imaging in sarcoidosis: unsuspected neurosarcoidosis discovered by [18F]-FDG PET and early metabolic response to corticosteroid therapy. *Br. J. Radiol.* 2007; 80 (951): e67–e71.
7. Inoue K., Goto R., Shimomura H., Fukuda H. FDG-PET/CT of sarcoidosis and sarcoid reactions following anti-neoplastic treatment. *Springerplus* 2013; 2 (1): 113.
8. Videnovic-Ivanov J., Vucinic-Mihailovic V., Artiko V. et al. Responsiveness of FDG PET/CT to treatment of patients with active chronic sarcoidosis. *Clin. Nucl. Med.* 2013; 38 (7): 516–521.
9. Imperiale A., Riehm S., Braun J. Interest of [18F]FDG PET/CT for treatment efficacy assessment in aggressive phenotype of sarcoidosis with special emphasis on sinonasal involvement. *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2013; 57 (2): 177–186.
10. Coker R. Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs* 2007; 67 (8): 1139–1147.
11. Ambrosini V., Zompatori M., Fasano L. et al. 18F-FDG PET/CT for the assessment of disease extension and activity in patients with sarcoidosis: Results of a Preliminary Prospective Study. *Clin. Nucl. Med.* 2013; 38 (4): e171–e177.

Информация об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., начальник пульмонологического отделения ФГКУ "ГВКГ им. Н.Н.Бурденко" МО РФ; тел.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

Антипушина Диана Николаевна – ст. ординатор пульмонологического отделения ФГКУ "ГВКГ им. Н.Н.Бурденко" МО РФ; тел.: (499) 263-56-20; e-mail: antipushina@mail.ru

Сивокозов Илья Владимирович – ст. научный сотрудник ФГБУ "Центральный НИИ туберкулеза" РАМН; тел.: (499) 263-10-47; e-mail: grand63@yandex.ru

Поступила 23.09.13
© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.24-002.28-073.75