

АМОСОВ В. И., ЗОЛОТНИЦКАЯ В. П.,
СПЕРАНСКАЯ А. А., БАРАНОВА О. П.,
ХРИСТОЛЮБОВ А. В.

Оценка активности саркоидоза по данным радиологических методов исследования микроциркуляции и метаболизма

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Реферат

Показаны возможности лучевых методов в определении нарушений микроциркуляции, метаболизма и оценке активности патологического процесса у больных саркоидозом.

Ключевые слова: саркоидоз, перфузионная сцинтиграфия, ОФЭКТ, цитрат Ga-67, ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ.

Amosov V. I., Zolotnitskaya V. P., Speranskaya A. A.,
Baranova O. P., Christolyubov A. V.

Evaluation of the activity of sarcoidosis by means of radiological methods of investigation of microcirculation and metabolism

St-Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov
e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Abstract

The article deals with possibilities of radiological methods in determination of microcirculatory disorders, metabolism and assessment of the activity of pathological process in patients with sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, perfusion scintigraphy, SPECT, citrate Ga-67, PET-CT with 18F-FDG.

Введение

Саркоидоз — полисистемное заболевание, относящееся по своим морфологическим особенностям к группе гранулематозов. По обобщенным статистическим данным, распространенность саркоидоза в мире составляет в среднем 20 на 100 000 населения (в США и Европе от 10 до 40), а в России — 12,6 на 100 000 населения [4, 6, 7].

В патологический процесс преимущественно вовлекаются органы дыхания (95 % случаев), а также могут поражаться другие органы: печень, селезенка, глаза, кожа, кости, сердце и т. д. [2, 4, 5, 8, 12].

Течение саркоидоза стадийное, с периодами повышения активности заболевания. Определению критериев активности саркоидоза посвящены многочисленные исследования [1, 3, 9, 10, 11].

В настоящее время разделяют клинические, биохимические и инструментальные и рентгенорадиологические признаки активности течения саркоидоза. Активность гранулематозного воспаления оценивается по характеру нарушений микроциркуляторной функции и метаболизму в очагах воспаления.

Изучено, что при саркоидозе органов дыхания (СОД) микроциркуляцию в легочной ткани, степень ее редукции и потенциал к ее восстановлению наиболее адекватно отражают метод перфузионной

сцинтиграфии или ОФЭКТ, но микроциркуляторные изменения не отражают сущность молекулярной визуализации и метаболизма в зонах поражения.

С развитием радионуклидной диагностики появилась возможность изучения метаболических процессов на клеточном и молекулярном уровне, основные используемые препараты — цитрат Ga-67 (при ОФЭКТ) и фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) (при ПЭТ).

Обобщение результатов, сопоставление микроциркуляторных дисфункций и метаболической активности в очагах воспаления — одна из самых актуальных задач в изучении патогенеза гранулематозного воспаления, в том числе саркоидоза. Литературные данные по этой проблеме крайне скудны, противоречивы [7, 9, 11].

Данная работа являет собой попытку представить результаты комплексного исследования нарушений, развивающихся на микроциркуляторном и клеточно-метаболическом уровне, у больных саркоидозом.

Цель исследования

Оценить эффективность радиологических методов исследования в изучении нарушений микроциркуляции и метаболизма, определении степени тяжести и

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

активности процесса у больных саркоидозом органов дыхания и внелегочной локализации.

Материал и методы исследования

Были обследованы 260 больных саркоидозом, находившихся на лечении в клиниках СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 2001 по 2011 гг. Преобладающее число больных составили пациенты с первой стадией (104 человека, из них мужчин — 38, женщин — 66, средний возраст — 35,6 года). Меньшее число больных составили пациенты с четвертой стадией заболевания (14 человек, из них равное количество мужчин и женщин — по 7, средний возраст — 38,3 года). Всем пациентам выполнено рентгенологическое исследование легких, МСКТ — 245 пациентам, перфузионная сцинтиграфия (ОФЭКТ) — 120 пациентам, сцинтиграфия с цитратом Ga-67 — 36 пациентам, ПЭТ-КТ — 8 пациентам.

Характерной особенностью саркоидоза является несоответствие между морфологическими изменениями в легких и умеренно выраженными клиническими проявлениями, что значительно усложняет диагностику.

Признаки активности саркоидоза, выявляемые на рентгенограммах и компьютерных томограммах, хорошо известны, они характеризуются прогрессированием изменений в легочной ткани и лимфатических узлах средостения и обнаружением поражений костей (кисты).

Компьютерно-томографическая семиотика изменений легочной паренхимы при саркоидозе изучена достаточно полно, изменения в легочной ткани достаточно вариабельны, зависят от стадии патологического процесса, изменчивы и частично обратимы в процессе лечения. Однако структурные изменения в легочной ткани, получаемые при выполнении КТ, нельзя трактовать без детального анализа функциональных изменений.

В нашей работе для оценки нарушений кровообращения в легких использовали метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с макроагрегатами альбумина (МАО), который позволяет выявить нарушения перфузии на всех стадиях саркоидоза легких и имеет важное значение для определения степени тяжести, активности процесса и распространенности изменений.

Учитывая интерстициальный характер исследуемой патологии, крайне важным являлась оценка диффузных нарушений микроциркуляции в малом круге кровообращения. Степень тяжести диффузных расстройств перфузии оценивалась в процентах, при норме, принятой за 100 %. Диффузные расстройства перфузии в пределах 70–90 % от должной нормы расценивались как легкие.

Расстройства, составлявшие 50–70 %, — как средней тяжести. Нарушения от 50 % и меньше от должной нормы трактовались как выраженные (или тяжелые).

Такой количественный подход был особенно важен при изучении сцинтиграмм одного и того же больного, полученных в динамике через определенные промежутки времени в процессе лечения, а

также служил основой для сопоставления с данными регионарной вентиляции, полученными при рентгенофункциональных исследованиях.

У больных уже 1 стадии заболевания определяется деформация сцинтиграфического контура по медиастинальной поверхности легких, диффузные нарушения кровотока преимущественно в верхних зонах легких и асимметрия кровотока.

Локальные дефекты перфузии могут появляться уже на 2 стадии заболевания, без патогенетического лечения, неуклонно прогрессируют, захватывая, порой, сегменты и доли легких. Кроме этого, у части больных, по нашим данным, более чем у 15 % обследованных пациентов, присоединяется тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая может быть ошибочно расценена как обострение или прогрессирование основного заболевания.

Хроническая рецидивирующая ТЭЛА может симулировать рентгенологическую картину саркоидоза 1 стадии (вследствие расширения просвета легочной артерии) или 3 стадии (при формировании фиброзных изменений легочной ткани в участках, соответствующих перенесенным инфарктам легких). Таким больным проводилось совмещенное ОФЭКТ-КТ-исследование для подтверждения на КТ анатомического субстрата инфаркта легкого в месте нарушения перфузии при ОФЭКТ (рис. 1).

Нередко саркоидоз принимает атипично протекающие формы с прогрессированием процесса, зачастую не позволяя однозначно высказаться о нозологии. Таким больным необходимо проведение специальных радиологических исследований — сцинтиграфии с цитратом Ga-67 и ПЭТ (ПЭТ/КТ).

В дифференциально-диагностическом ряду следует учитывать туберкулез легких, лимфомы, бронхиоло-альвеолярный рак, лимфобластный лейкоз, другие заболевания средостения, инфекционный мононуклеоз.

Методика сцинтиграфии с цитратом Ga-67 предназначена для выявления локализации, распространенности и степени активности патологического процесса в лимфатических узлах средостения, паренхиме легкого и других органах.

Препарат при внутривенном введении быстро связывается с В-глобулинами сыворотки крови и в дальнейшем избирательно накапливается в богатых лизосомами клетках, особенно в фагоцитах ретикулярной ткани.

В норме цитрат галлия-67 в легких, средостении и ВГЛУ не накапливается, накопление происходит при воспалительных изменениях, особенно это отмечается при активной фазе саркоидоза органов дыхания и других органов, что позволяет уточнить распространенность, локализацию, активность процесса и фазу заболевания.

В нашем исследовании препарат вводили в максимальной дозе 115 МБк, исследование проводили через 72 часа, всем больным выполняли ОФЭКТ легких, а затем, для определения внелегочной локализации саркоидоза, скан всего тела (в передней и задней проекциях). Такие условия исследования оказались наиболее информативно значимыми.

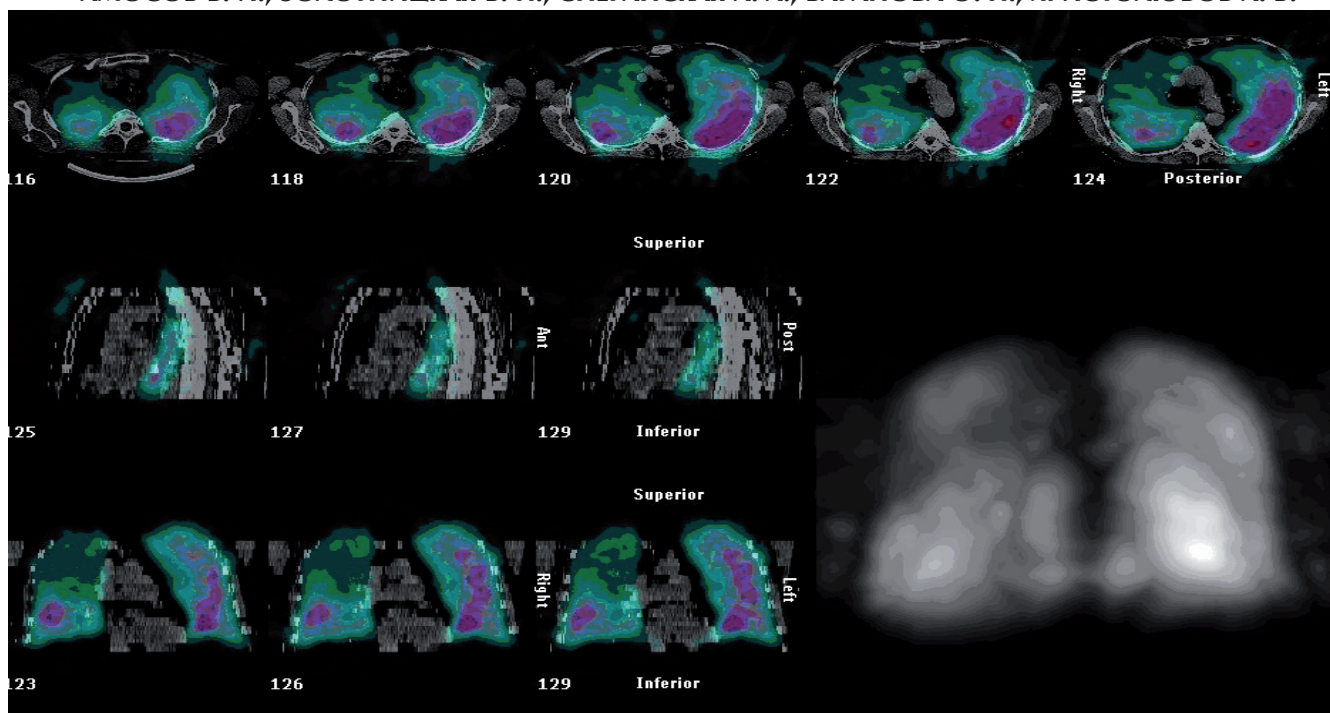


Рис. 1. Совмещенное исследование ОФЭКТ/КТ легких больной Л., 46 лет. Саркоидоз органов дыхания, 2 стадия. Выраженные нарушения микроциркуляции в проекции верхней доли и S6 правого легкого. Данных о наличии ТЭЛА не получено

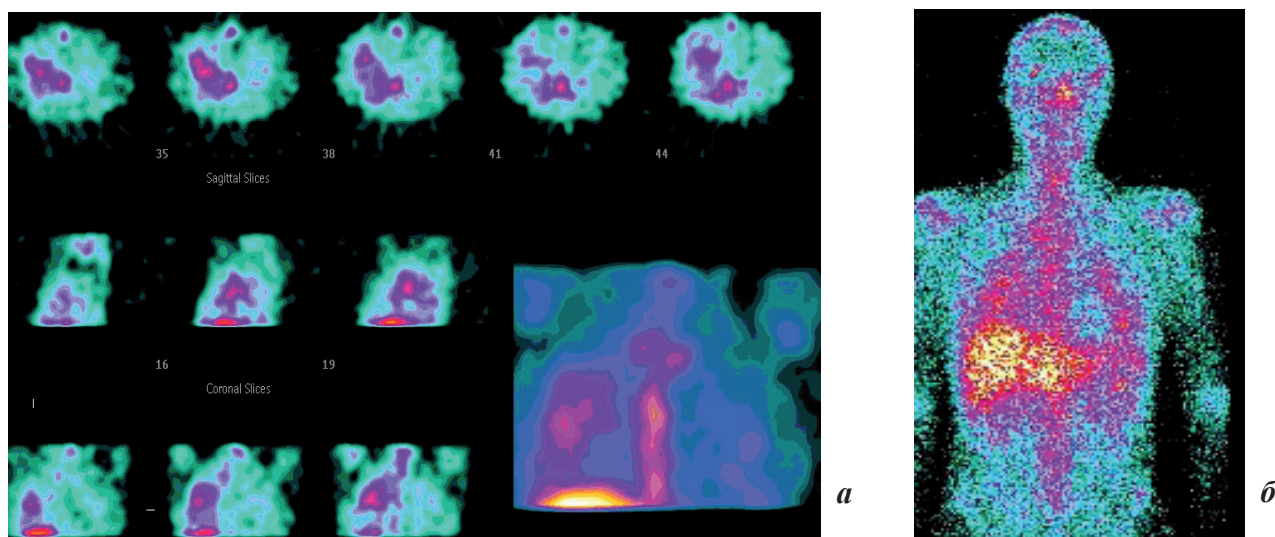


Рис. 2. Сцинтиграфия с цитратом Ga-67.: *а* — ОФЭКТ органов грудной полости, визуальный анализ изображений по трем проекциям и трехмерного изображения; *б* — скан тела в передней проекции

При выполнении ОФЭКТ визуальный анализ изображений проводят по трем проекциям, как правило, около 120 сканов, по цветовой шкале, дополнительно выполняется анализ трехмерного изображения, которое дает представление о наличии, локализации, распределении препарата.

Визуализация РФП на сцинтиграмме в области печени принимается за 100 %, что соответствует норме. При обработке данных сцинтиграмм с цитратом Ga-67 с помощью программного обеспечения компьютера и манипулируя клавишей отсечки фона, добиваются 25 %-включения РФП в область средостения, что соответствует 0 степени активности патологического процесса; включение РФП в область средостения в пределах 26–30 % — I степень; 31–35 % — II степень и больше 35 % — III степень.

Цветовая шкала желтого и фиолетового цветов отражает III степень и свидетельствует о резко выраженном нарушении функции лимфоидной ткани, красный составляет II степень, голубой — I степень, сине-зеленый цвет — 0 степень (норма).

Из 36 обследованных пациентов у 34 были выявлены изменения в легких, проявляющиеся ярким свечением (желтого или фиолетового цвета) на экране компьютера, что свидетельствует о резко выраженном нарушении функции лимфоидной ткани (рис. 2, а).

Изменения, полученные на сканограммах легких, были как двухсторонними, так и односторонними. Необходимо отметить, что у 12 обследованных пациентов при выполнении МСКТ изменений в легочной ткани выявлено не было, тогда как при выполнении

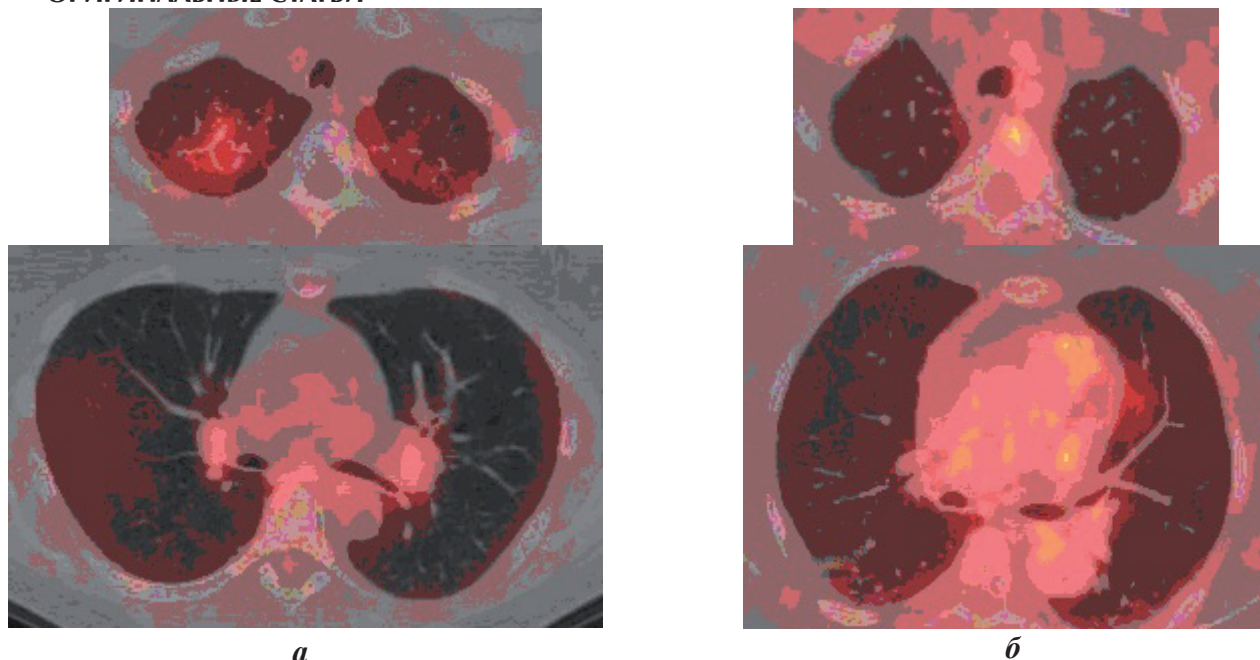


Рис. 3. МСКТ и ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ больной П., 55 лет. Саркоидоз гистологически верифицирован: *а* — ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ. Активная фаза СОД. Выявлена диффузная гиперфиксация препарата на всем протяжении легочных полей; *б* — ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ через месяц после начала лечения, отчетливая положительная динамика на фоне гормональной терапии

сцинтиграфии с цитратом Ga-67 определялись очаги гиперфиксации препарата в легких, лимфатических узлах средостения. При выполнении скана всего тела очаги патологической гиперфиксации РФП были выявлены у 9 пациентов, что свидетельствовало о системном поражении саркоидоза (рис. 2, б).

Поскольку у этого метода ограничены чувствительность и специфичность, он чаще всего используется для уточнения диагноза в трудных случаях, особенно при изолированном внелегочном саркоидозе.

ПЭТ-КТ-исследование с 18F-ФДГ у больных саркоидозом является одним из самых информативных современных методов, применяемых в ядерной медицине.

Визуализация зон активного метаболического процесса происходит благодаря повышенному накоплению 18F-ФДГ в опухолевых и гранулематозных очагах, указывающих на высокий уровень метаболизма глюкозы в данной области. При гранулематозном поражении легочной паренхимы определяется повышенный захват 18F-ФДГ в области воспаления.

При саркоидозе ПЭТ позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, выявить локализацию высокой метаболической активности, т. е. топографию активного саркоидоза, оценить эффективность проводимого патогенетического лечения.

В исследование были включены 8 пациентов с верифицированным саркоидозом и подозрением на новообразование легких. Исследование проводилось натощак, пациент находился в условиях, максимально снижающих возможность двигательной, речевой и эмоциональной активности с целью снижения вероятности возникновения ложноположительных результатов 20–30 минут до и 1,5 часа после введения РФП, препарат вводился медленно, диагностическая доза — 300–440 МБк.

Оптимальное время начала сканирования — от 90–120 минут после введения препарата. Интерпретация результатов включала оценку по визуальным и количественным критериям.

Визуальную оценку ПЭТ/КТ-данных проводили с использованием как черно-белой (Gray Scale), так и цветовой шкалы, позволяющих определить интенсивность захвата РФП в очаге, его локализацию и размеры.

Основной методикой являлся полуколичественный анализ серийных ПЭТ-сканов на интересующих срезах. В «зонах интереса» вычислялось среднее значение стандартизованного уровня захвата РФП (SUV). Расчет значения SUV осуществляли автоматически, учитывая время и величину введенной активности РФП с поправкой на вес, рост и радиоактивный распад радиофармпрепарата.

За критерий дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными образованиями принимали значение $SUV = 2,5$. У всех обследованных больных с саркоидозом была выявлена диффузная гиперфиксация препарата в легких и лимфатических узлах средостения.

В сомнительных случаях, при визуализации очагов гиперметаболизма РФП, вызывающих затруднение при интерпретации ПЭТ-данных, через 3 часа от введения радиофармпрепарата выполняли отсроченное ПЭТ-сканирование области интереса. Снижение значения SUV в очаге гиперфиксации более чем на 10 % являлось аргументом в пользу доброкачественной природы.

В качестве примера приводим следующее наблюдение. Больная П., 55 лет. Состояние после секторальной резекции левой молочной железы (гистологически — фиброаденоматоз). Жалобы: одышка при минимальной физической нагрузке, покраснение, отек в области рубца.

По КТ-данным предварительный диагноз — «лимфогенный канцироматоз? саркоидоз?» Открытая биопсия легких — саркоидоз. Больной было проведено ПЭТ-КТ-исследование, при котором выявлена диффузная гиперфиксация препарата на всем протяжении легких (рис. 3, а), после проведения гормональной терапии получена отчетливая положительная динамика (рис. 3, б).

В предлагаемой работе сделана начальная попытка сопоставить тонкие известные структурно-анатомические изменения при саркоидозе с зонами редукции микроциркуляции и патологической активности воспалительного метаболизма.

Проведенное исследование свидетельствует об эффективности применения радионуклидных методов

диагностики при саркоидозе, позволяющих выявить дисфункции кровообращения в легких, установить тяжесть течения, скорректировать тактику лечения, определить прогноз заболевания.

Применение позитивной сцинтиграфии с цитратом Ga-67, с учетом выполнения ОФЭКТ грудной полости и скана всего тела, эффективно для диагностики саркоидоза внелегочной локализации и определения активности процесса.

Позитронно-эмиссионную компьютерную томографию необходимо выполнять больным саркоидозом с подозрением на новообразования, а также с поражением печени и селезенки, так как в этих случаях сцинтиграфия с цитратом Ga-67 не дает объективной информации.

Литература

1. Визель А. А. «Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях» // Пульмонология. -2003. -№ 3. -С. 74-79.
2. Владимирова Е. Б., Романов В. В., Шмелев Е. И. «Системные проявления саркоидоза» // Проблемы туберкулеза. 2006. -№ 10. -С. 36-39.
3. Власов П. В. «Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости» // М. : Видар-М, 2006. 312 с.
4. Илькович М. М., Новикова Л. Н. «Саркоидоз органов дыхания» // В кн. Заболевания органов дыхания. Т. 2. Под ред. М. М. Ильковича —СПб: Нордмедиздат. -1998. -С. 199-256.
5. Илькович М. М. «Саркоидоз органов дыхания» // В кн. Интерстициальные заболевания легких. . Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова —СПб: Нордмедиздат. -2005. -С. 288-328.
6. Шмелев Е. И. «Саркоидоз» // Атмосфера. -2004. -№ 2(13), С. 3-10.
7. Bottaro L. et al. Pulmonary sarcoidosis: atypical HRTC features and differential diagnostic problems. // Radiol Med (Torino). 2004 Apr;107(4). P. 273-85.
8. George H. et al. Sarcoid Inflammation and Obstruction of the Nasolacrimal System //Arch Ophthalmol. 2000;118:719-720.
9. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update// Eur. Respir. J. 2001. V. 18 (Suppl. 32). P. 56-68.
10. Mana J. Sarcoidosis. // Med Clin (Barc). 2001. -116(8). P. 307-311.
11. Mana J. et al. Recurrent sarcoidosis: a study of 17 patients with 24 episodes of recurrence // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2003. Vol. 20. N 3. P. 212–221.
12. Hunninghake G. W. et al. American Thoracic Society / European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: Statement on Sarcoidosis// Sarcoidosis Vase Lung Dis. 1999. V. 16. P. 149-173.
13. Tanoue L. T., Elias J. A. Systemic Sarcoidosis/Baums Textbook of Pulmonary Diseases. Seveth edition. Edited by James D. Caro et al., 2004. -P. 539-562