

ОБРАЗНИ И ИНВАЗИВНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

М. Баймакова¹, А. Демирев² и К. Плочев¹

¹Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

²Клиничен център по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология, МУ – София

IMAGING AND INVASIVE PROCEDURES IN FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

M. Baymakova¹, A. Demirev² and K. Plochev¹

¹Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

²Clinical Center of Nuclear Medicine, Radiation and Medical Oncology, Medical University – Sofia

Резюме. Неясното фебрилно състояние е актуален медицински проблем, представляващ предизвикателство пред медицинската общност. В алгоритъма на поведение се изисква комплексен, системен и всеобхватен подход. Изобразителните диагностични методи са неразделна част от диагностичния процес. През последните години, освен конвенционалните образни изследвания, се отчита засилващата се значима роля на нуклеарната медицина, в частност приложението на FDG-PET/CT. Приложението на инвазивните методи се характеризира със строго прецизиране на употребата им в контекста на конкретния клиничен случай и наличните диагностични насоки.

Ключови думи: неясно фебрилно състояние, образни изследвания, инвазивни изследвания, FDG-PET

Summary. Fever of unknown origin (FUO) is an actual medical problem, a challenge before the medical society. The diagnostic algorithm is a complex, systematic and comprehensive. The imaging methods are undivided part of the diagnostic process. In recent years, besides the conventional imaging methods, the nuclear medicine marks the increasing role of its usefulness, in particular the use of FDG-PET/CT. The application of invasive procedures is characterized by accurate use based on the current clinical case and available diagnostic clues.

Key words: fever of unknown origin, imaging methods, invasive procedures, FDG-PET

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Първата дефиниция за неясно фебрилно състояние (НФС) е предложена от Robert G. Petersdorf и Paul B. Beeson през 1961 г. на базата на проведено от тях проспективно проучване върху 100 души [33]. Това са основополагащите и всеобщо приети критерии за НФС [33]:

- температура, по-висока от 38.3°C в няколко измервания;
- продължителност на фебрилното състояние най-малко 3 седмици;

- диагнозата остава неясна след едноседмичен активен диагностичен процес в болнична среда.

Впоследствие тези критерии търпят промени в резултат на развитието на медицината и клиничната практика. Вследствие на научно-техническия прогрес, увеличаване броя на имунокомпрометираните пациенти, усъвършенстване на протоколите за действие в хирургичните и интензивните сектори, обогатяване на познанията за HIV инфекцията и СПИН, пациентите с НФС по предложение на David T. Durack и Alan C. Street се разделят на четири субгрупи [25]:

- класическо НФС;
- нозокомиално НФС;
- НФС при имунен дефицит;
- HIV свързано НФС.

През 1991 г. *Durack* и *Street* предлагат две промени към първата дефиниция на НФС [25]. Тяхното предложение е да се прави разлика между класическо НФС и другите три субгрупи, тъй като критериите и спектърът на заболяванията са различни. Втората промяна по *Durack* и *Street* е относно продължителността за поставяне на диагнозата, като се заменя времето от една седмица на три амбулаторни посещения или три дни престой в болница. И така, модифицираните критерии на *Petersdorf* и *Beeson* (критерии по *Durack* и *Street*) са [25]:

- температура, по-висока от 38.3°C в няколко измервания;
- заболяване с продължителност най-малко 3 седмици;
- диагнозата остава неуточнена след 3 амбулаторни посещения или 3 дни болничен престой.

Като цяло, до 2010 г. в нашата страна е работено сравнително малко по проблема НФС. За неясните фебрилни състояния в българския научен печат има публикувани само няколко материала [8, 11, 13]. Към настоящия момент (след 2010 г.) няколко български специалисти се занимават активно с различни аспекти на НФС и образните изследвания в тази област [1-7, 9, 12, 14, 15, 23, 24].

ИЗОБРАЗИТЕЛНИ МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Решението за провеждане на едни или други изобразителни методи се базира на натрупаната предхождаща информация от анамнезата, статуса и базисните лабораторни изследвания, както и от познанията на клинициста за различните видове образни изследвания и полезността им в конкретния клиничен случай [12]. Чрез приложението на образните методи се установява локализацията на възникналото нарушение, те служат като предвестници на последващите (ако е необходимо) дефинитивни инвазивни способности [9].

Рентгенография

Рутинното провеждане на рентгенография на белия дроб е задължителна част от базисния пакет при класифициране на случая като неясно фебрилно състояние. То помага за установяването на т.нар. „атипични пневмонии” като ку-треска, инфекция с *Mycoplasma pneumoniae* и др., при които има дискретна клинична картина, а терапевтичното поведение е коренно различно от

това при банални респираторни инфекции [18]. Голяма диагностична стойност има при инфекция с *Pneumocystis carinii* при HIV позитивни лица, висцерална форма на *Larva migrans*, белодробен тромбоемболизъм, алергичен пневмонит и др. [19]. Винаги трябва да се помни, че това изследване дава моментна проява на болестта, при поява на нова клинична симптоматика и негативна динамика в състоянието е желателно повторно изследване [18]. При съмнение за синусит и/или дентални нарушения се провеждат съответните рентгенови изследвания в тези части на тялото. Артериография би била от полза при съмнение за системен некротизиращ васкулит [19].

Ултразвуково изследване

Абдоминалната ехография е неизменна част от диагностичния алгоритъм при НФС. Тя дава ценна информация за състоянието на хепатобилиарния тракт, бъбреците, слезката, панкреаса и малкия таз [18]. Помага за установяването на интраабдоминални абсцеси, туморни новообразувания и вродени малформации. Ехокардиографията е приложима при съмнение за ендокардит, перикардит, небактериален тромбогенен ендокардит и атриален миксом [19]. Ехокардиографията бива транстокарална и трансезофагеална. Достоверността и ефективността при търсене на ендокардит при НФС са значително по-големи при приложение на трансезофагеална, отколкото на трансторакална ехография. Доплеровата сонография намира приложение при пациенти с рискови фактори за дълбока венозна тромбоза [18].

Компютърна томография

При търсене на патологичен процес в коремната кухина, когато предхождащите образни изследвания не са дали обективен резултат, се преминава към следващото ниво на изобразителни средства. Приложението на интравенозен контраст зависи от целта на провежданото изследване и от преценката на специалиста по образна диагностика. Абнормната находка при изследването почти винаги се потвърждава от последвалата лапароскопия със/без биопсия [10]. Компютърната томография (КТ) помага при установяване на интраабдоминални и тазови абсцеси, показва наличните тъканни промени, наблюдаващи се при тумори, възпаление или инфекция [19]. Фалшивонегативен резултат от КТ рядко би могло да има и обикновено това са случаите, дължащи се на следните фактори: деформация в нормалната анатомична структура, малки размери на нарушението, едновременна употреба

на перорален и интравенозен контраст [18]. При търсене на процес в гръдния кош се прилага както нативен скенер със или без контраст, така и КТ ангиография за диагностициране на пулмонална емболизация, която е честа неинфекциозна причина на НФС [19].

Ядреномагнитен резонанс

Ролята на ядреномагнитния резонанс (ЯМР) при НФС не е ясна, има ограничен брой проучвания за определяне на чувствителността и специфичността на това изследване при НФС. То намира приложение при обследване на централната нервна система, при съмнение за спондилодисцит, остеомиелит, тумори на главния и гръбначния мозък, спинална или параспинална лезия [18]. Освен това намира приложение и при процеси в абдоминалната кухина, слезката и лимфните възли [19].

Радиоизотопни изследвания

Този вид изследвания също имат своето място в диагностиката на случаите на НФС. Те намират приложение при възпалителни и неопластични процеси. Чрез сканиране на цялото тяло при случаите, когато няма локализирана симптоматика, радиоизотопните изследвания помагат за локализацията на процеса.

Неспецифични радиоизотопни съединения

А. Галиева сцинтиграфия

Исторически gallium-67 цитрат е първият използван сцинтиграфски агент за изобразяване на възпаление и е ползван повече от 30 години като средство на избор при търсене на инфекция, тумор и/или възпалителни нарушения [13]. Gallium е циклотронен продукт с време на полуразпад от 78 часа. При радиоизотопното изследване се използва gallium-67 цитрат, който се акумулира като железен аналог чрез свързване с циркулиращия трансферин [18]. Проявите на хиперемия и увеличена мембранна пропускливост на мястото на възпалението се съпровождат с натрупване на радиоизотопа [19]. Това се осъществява чрез свързване с лактоферина, който се секретира в увеличена концентрация от левкоцитите на мястото на възпалителното или инфекциозното огнище, или със сидерофори, които се продуцират от бактериите [13]. Следователно този изотоп се натрупва на места с изразен възпалителен и/или инфекциозен процес [18]. В първите 24 часа след инжектирането на субстанцията от 10 до 25% от gallium-67 цитрат се екскретират чрез бъбреците, след това отделянето се осъществява чрез

гастроинтестиналния и генитоуретралния тракт [19]. След 48-ия час оставащите около 75% от инжектираната доза на изотопа се разпределят в черния дроб, слезката, костите, костния мозък, меките тъкани [13]. Изобразителните техники обикновено изискват забавяне до 72 часа след инжектирането на изотопа [18]. Натрупването на изотопа се наблюдава в местата на възпаление, остри и хронични инфекции и неопластични нарушения, но липсва добра специфичност на процеса [19]. Ниската специфичност на метода се дължи на чисто физиологичните механизми на екскреция и натрупване на изотопа, които ограничават използването му в диагностиката на процеси в коремната кухина и малкия таз, панкреас, бъбреци, слезка, черва, матка и яйчници [13].

Б. Неспецифични имуноглобулини

Първоначално се е смятало, че човешките поликлонални имуноглобулини (Human Polyclonal Immunoglobulin – HIG) са се задържали във възпалителния процес чрез взаимодействие с Fc-γ-рецепторите, експресирани от левкоцитите [30]. По-късно се установява, че HIG се акумулират първично в огнищата на възпаление чрез неспецифични механизми, а именно чрез локално повишения васкуларен пермеабилитет [34]. За клинични цели HIG са били маркирани с ¹¹¹In-HIG и ^{99m}Tc-HIG за установяване на възпалително огнище [13]. Разочарованието от приложението на ¹¹¹In-HIG е продиктувано от високата радиационна доза, наличните ограничения и високата цена [18]. В контраст на това, използването на ^{99m}Tc-HIG дало по-добри резултати, базирани на краткия полуживот на изотопа (6 часа), достъпността и ниската цена [19]. Въпреки това изобразяването с ^{99m}Tc-HIG има по-лимитирана чувствителност при процеси в белия дроб и хронични възпаления, отколкото ¹¹¹In-HIG [30]. От друга страна, ^{99m}Tc-HIG е ефективен метод за мониториране на заболяване при лица с ревматоиден артрит [34]. Когато липсва възможност за осъществяване на левкоцитна сцинтиграфия и тежка гранулоцитопения при пациента, е уместно да се проведе сцинтиграфия с маркирани имуноглобулини [13].

В. Липозоми

Липозомите са сфери, съдържащи сърцевина от водно пространство, обградено от двуслойна липидна мембрана [18]. Преди повече от 30 години те били предложени като носители за осъществяване на изобразителните изследвания [19]. За да се постигне по-продължителен престой в циркулацията, повърхността на липозомите е била покрита с хидрофилен полимер

– полиетилен гликол (Polyethylene Glycol – PEG) [34]. Тук също е в сила правилото на увеличената мембранна пропускливост, което осигурява достъп на тези молекули до възпалителното огнище [30]. За да се изобразят местата на възпаление, тези вече стабилни PEG липозоми се маркират с ^{111}In -oxine или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [18]. Поради известните слабости в характеристиките на ^{111}In , основно са провеждани проучвания с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [13]. Съобщават се следните параметри на чувствителност и специфичност при употребата на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PEG липозоми, съответно 94% и 89% [19]. Независимо от тези добри резултати, важен момент е установяването на странични ефекти при приложението на метода, а именно напрежение в гърдите, хипервентиляция и еритем на лицето и горните крайници [34]. Следователно $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PEG липозомите имат своето място при визуализиране на локални инфекции и възпаления, но проявите на странични ефекти са обект на проучване и търсене на други усъвършенствани методи за отстраняване на нежеланите прояви [30].

Специфични радиоизотопни съединения

А. Анти-Е-селектин антителя и антителялови фрагменти

Е-селектин е ендотелна адхезионна молекула, експресирана върху повърхността на активираните ендотелни клетки, и се свързва с различни популации левкоцити [19]. Експресията на Е-селектин се стимулира от Interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) и бактериалните липополизахариди [13]. За нуждите на практиката се използва $\text{F}(\text{ab}')_2$ антителялов фрагмент, дериват от анти-Е-селектин моноклонално антителило (Mab), който е синтезиран и маркиран с ^{111}In [18]. Натрупване на ^{111}In - $\text{F}(\text{ab}')_2$ -anti-E-selectin е демонстрирано при възпалени стави при пациенти с ревматоиден артрит [30]. Сравняването между този метод и използването на ^{111}In -HIG, показва по-добри резултати за ^{111}In - $\text{F}(\text{ab}')_2$ -anti-E-selectin [34].

Подобна разновидност на този метод е използването на Е-селектин-свързващ пептид (IMP-178), който е маркиран с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ за визуализация на инфекциозно огнище. Друг подобен метод е приложението на ^{111}In -маркирано антителило, насочено срещу интрацелуларната адхезионна молекула-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), експресирана от ендотелните клетки за установяване на възпаление.

Б. Маркирани левкоцити

Левкоцитната сцинтиграфия е по-често използваният изобразителен метод в нуклеарната

медицина [18]. През 1970 г. е разработен принципът на използването на *ex vivo* маркирани автоложни левкоцити [19]. Това се дължи на свойството на левкоцитите да мигрират към мястото на инфекцията и възпалението, но не са чувствителни за верификация на вирусни и паразитологични заболявания [30]. Проучванията показват, че методиката на изследване с маркирани левкоцити е по-специфична за установяване на инфекция, отколкото използването на галиевата сцинтиграфия [13]. Методиката за приготвянето на маркираните левкоцити е следната. Взема се цяла кръв в количество около 50 ml и се отделят левкоцитите от еритроцитите [34]. След това белите кръвни клетки се маркират с радиоактивен изотоп (^{111}In или $^{99\text{m}}\text{Tc}$) и отново се инжектират [19]. Процесът по маркирането отнема около 2 часа и изисква работа с кръв, което крие опасност от инфектиране с кръвнопреносими болести [13]. Веднага след инжектирането, маркираните левкоцити първично се секвестират в белите дробове и последва бързо изчистване от този орган. Повечето левкоцити се натрупват в гранулоцитните инфилтрати, докато съществена част от тях се акумулира в черния дроб и слезката [18]. Левкоцитите могат да бъдат маркирани с ^{111}In -oxine или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethyl propylene amine oxine ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) [34].

^{111}In -маркирана левкоцитна сцинтиграфия включва липофилен метало-оксалатен комплекс и ^{111}In -oxine, който се свързва и пенетрира в клетъчната мембрана [30]. Веднъж навлязъл, настъпва дисоциация на индиума и оксина, като индиймът се свързва с ядрените и цитоплазмените протеини [18]. ^{111}In има време на полуживот 67 часа [19]. Нормалното физиологично разпределение на маркираните левкоцити е в черния дроб, слезката и костния мозък [13]. Няма ренална и гастроинтестинална екскреция (за разлика от галиевата сцинтиграфия), което позволява оценяване на коремната и тазовата област. Следователно намира приложение при абдоминални и торакални инфекции като абсцеси, емпиеми, пневмония, също така в диагностиката на уринарни инфекции и сепсис [18]. Чувствителността на ^{111}In -маркирана левкоцитна сцинтиграфия варира между 45 и 95%, при специфичност от 69 до 86% [19]. Приложението на този метод при установяване на инфекции на васкуларния графт е значително, докладвани са чувствителност, по-голяма от 90%, и специфичност между 8% и 88% [18].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethyl propylene amine oxine ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) е липофилен агент, пенетриращ клетъчната мембрана на белите кръвни клетки [18].

Веднъж проникнал, става хидрофилен и навлиза в клетката. ^{99m}Tc има полуживот почти 6 часа [19]. Следователно това позволява значително по-ранна диагноза в сравнение с използването на ^{111}In -маркирани левкоцити [30]. Използването на ^{99m}Tc на кости намира приложение при търсене на остеомиелит или костни метастази [23]. Използването на ^{99m}Tc -LeukoScan в установяването на скелетно-мускулни инфекции и костно засягане е показало добри резултати, поради което някои автори предлагат при съмнение за инфекция на скелетно-мускулната система да се провежда в първите етапи от диагностиката такъв вид сцинтиграфско изследване [18].

Методиката с ^{111}In е предпочитана при оценяване на бъбреци, пикочен и жлъчен мехур или при търсене на хронична инфекция [19]. Принципно обаче, поради по-добрите характеристики на ^{99m}Tc -HMPAO, тя се предпочита по-често като метод за левкоцитна сцинтиграфия [34]. Базисните клинични показания за приложение на левкоцитната сцинтиграфия са възпалителни чревни заболявания, остеомиелити, проследяване на пациенти с васкуларни и ортопедични протези и мекотъканни инфекции. Винаги трябва да се помни, че приложението на метода при хронични инфекции е значително по-малък, поради факта, че при такова възпаление участват физиологично по-малки гранулоцити [9].

В заключение може да се каже, че при търсене на окултна инфекция е по-добре да се приложи сцинтиграфия с маркирани левкоцити, а при случай на класическо НФС галиевата сцинтиграфия ще бъде повече от полза [18]. Поради наличните ограничения, затруднения в изпълнението на методите левкоцитната сцинтиграфия се препоръчва като трета стъпка в диагностичния панел на обследване [19].

[^{18}F] FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (FDG-PET)

Най-модерният метод на съвременните технологии е позитронноемисионната томография (PET), използваща позитрон-освобождаващия глюкозен аналог F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). Използва се глюкозен аналог, преминаващ през капиллярите и клетъчната мембрана, който има капацитета да се натрупва в клетките с висока метаболитна активност и висока честота на гликолизата, като например възпалителни и туморни клетки, както и при васкулити [18]. Също така се акумулира във всички активирани левкоцити (гра-

нулоцити, моноцити, лимфоцити), като по този начин изобразява активни и хронични възпалителни процеси. Механизмът на натрупване се дължи на факта, че тези клетки използват глюкозата като енергиен източник. Фосфорилираният FDG, също като глюкозата, преминава клетъчната мембрана, но не подлежи на последваща метаболизация както истинската глюкоза, а остава в клетката. Има три транспортни механизма за навлизането на FDG в клетката: а) пасивен транспорт, б) активен транспорт с Na-зависим глюкозен транспортер и в) пренос с Glucose Transporter-1 (GLUT-1) с помощта на GLUT-3, който е най-важният при FDG [7]. Натрупването на [^{18}F]-FDG в туморните клетки се обяснява с повишената продукция на глюкозни ензими и експресията на GLUT транспортери (glucose transporter – GLUT), основно GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-5 [19]. В клетките на възпаление и грануломатозни изменения има повишена експресия на GLUT-1 и GLUT-3, което довежда до акумулиране на [^{18}F]-FDG [18]. Тези физиологични особености демонстрират мястото на [^{18}F]-FDG при търсене на туморни, инфекциозни и възпалителни огнища, васкулити [3]. [^{18}F] е позитрон-емисионен радионуклеотид с време на полуразпад от около 110 минути [18]. След неутрализирането на позитрона от електрон, два гама-фотона в 1800 се освобождават едновременно, което може да се детектира с PET камера [19]. Увеличеното натрупване и задържане на FDG се визуализира в лезии с висока концентрация на възпалителни клетки, гранулоцити и активирани макрофаги. При миши модели е доказано, че натрупването на FDG е дори по-голямо при хронични възпалителни процеси, отколкото при остри състояния [18]. След първия доклад за натрупване на FDG в детекцията на абдоминален абсцес при хората, започват активни проучвания върху мястото и ролята на FDG в диагностиката на инфекциозни и неинфекциозни възпалителни нарушения [32]. Анализирана е ролята на FDG-PET в диагностиката на НФС и е установена значителна ефективност на метода в сравнение с използваната активно дотогава галиева сцинтиграфия. Новият метод е изключително полезен при установяване на остеомиелити на централния скелет, спондилодисцити или хронични лекостепенни инфекции на периферния скелет, фокална инфекция или възпаление [5]. FDG-PET е полезен при установяване на различни видове васкулити и оценка на ефективността на провежданата терапия [12]. Проучванията показват висока чувствителност при търсене на инфекции на васкуларните графтове [18]. При пациенти с ехинококоза установява активните лезии

и помага при оценка на резултата от лечението. Има съобщения за установяване на инфектирани лезии при лица с автозомно-доминантна поликистозна бъбречна болест, за детекция на септични тромбофлебита на вена порте, белодробни кандидозни абсцеси, метастатични инфекциозни усложнения, онкохематологични нарушения или други солидни тумори [21, 26]. Методът е от полза при намиране на усложнения при HIV/AIDS, при липодистрофия и помага при диференциалната диагноза на заболявания на ЦНС, въпреки че има известни затруднения в диференцирането на персистиращата генерализирана лимфаденопатия и лимфом [29]. Предстоят още проучвания за изясняване на мястото на FDG-PET при инфекции на протезирани стави, възпалителни чревни заболявания, саркоидоза [35].

Приложението на този метод спестява ненужни инвазивни способности и много други неинвазивни диагностични процедури, добрите му параметри за специфичност и чувствителност изместват Ga-сцинтиграфия в диагностиката на НФС [19]. Един от големите плюсове на този метод е бързината при получаване на резултат (за часове в сравнение с дни при радиоизотопните методи) [18]. В проспективно сравнително проучване на двата диагностични метода *Johannes Meller* и сътр. от Department of Nuclear Medicine, Georg August University (Göttingen, Germany), констатират следните резултати: 84% чувствителност и 86% специфичност за PET/FDG при установяването на огнището на фебрилното състояние в сравнение с 67% и 78% респективно за галиева сцинтиграфия [32]. *Daniel Blockmans* и съавт. също извършват съпоставяне между двете методики и резултатите са близки до тези на *Johannes Meller* и сътр., като отчитат по-висока специфичност и чувствителност за PET/FDG в сравнение с gallium-67-сцинтиграфия [20].

Едно от значимите събития в това направление е развитието на хибридна техника на PET, а именно PET/CT [7]. Изследването на цялото тяло с PET осигурява детайлна представа за метаболитните и функционалните особености на отделни огнища и в допълнение чрез CT (computed tomography) се получава анатомична и морфологична визуализация. Следователно с едно изследване се дава анатомична и функционална информация за цялото тяло. Анализите от резултатите на *Ji-Fang Sheng* и кол. от приложението на FDG-PET/CT потвърждават полезността от използването на този метод при пациенти с класическо НФС и добра успеваемост при установяване на неопластичен процес, особено

в случаите с хематологични неоплазми [35]. Автори препоръчват FDG-PET/CT да се използва като втора стъпка в диагностичния протокол при пациенти с НФС [18]. *Chantal P. Bleeker-Rovers* препоръчва да се използва FDG-PET като основен диагностичен инструмент при всички случаи на НФС [19]. Освен ключово място в диагностиката на НФС сред възрастни лица, FDG-PET/CT е важен диагностичен способ при обследване на деца с персистиращ фебрилитет. Добра ефективност и ползотворност (58%) са съобщени за приложението на метода при деца, подложени на имunosупресия, като се установява чувствителност и специфичност на изследването респективно от 78% и 67% [18].

В представената табл. 1 сме обобщили данните от проучвания, посветени на ролята и мястото на FDG-PET в диагностичния панел на НФС. Анализирани са резултатите от 15 проучвания, проведени през периода от 2000 до 2015 г., което е времето на активното изследване, усъвършенстване и проучване на този образен метод в диагностичния процес на персистиращите неясни фебрилитети. Активните процеси в подобряването на технологията и установяването на полезността на метода се стимулират от необходимостта за намиране на достатъчно надежден и ефективен метод за откриване на причината на мистериозната температура. И тъй като физиологично натрупването на глюкозния аналог е там, където се сформират огнищата, които принципно са причини за НФС, а именно инфекция, възпаление, неоплазма и васкулит, това дава надежда за добри резултати от приложението на метода. От таблицата е видно, че установените чувствителност и специфичност за FDG-PET са средно 82.1% (50-98%) и 73.3% (33-97%). Респективно PPV (positive predictive value) и NPV (negative predictive value) са средно 75.6% (30-98.4%) и 74.0% (41-100%). Полезността на метода, т.е. колко общо са абнормните резултати от всички извършени скенове, показва средноаритметична стойност от 50% (16-89%), а полезността, отнесена към патологичните скенове, т.е. колко са истински позитивните резултати от всички абнормни FDG-PET находки, е средно 73% (33-98%). Следователно високата чувствителност и специфичност на изследването и немалкият резултат за полезност и значимост на методиката в установяването на търсената причина са фактори, поради които това изследване стремглаво изпреварва известните дотук образни методи на диагностика. Не трябва да се забравя, че чрез FDG-PET се локализира патологичният процес,

но след това продължават допълнителните специфични и/или инвазивни методи за окончателна верификация на причината. Следователно това изследване само по себе не поставя диагнозата, но за кратко време дава ориентация за състоя-

нието на цялото тяло, за да начертае посоката на последващите уточняващи стъпки в алгоритъма. Това е и една от причините, поради които много автори изместват в своите протоколи на действие това изследване от втора на трета стъпка.

Таблица 1. НФС при пациенти изследвани с FDG-PET/CT

Автор, година на публикуване, страна	Сканирани пациенти, n	Патологична находка, n (%)	Helpful of, % all (abn.)	PPV	NPV	Sens	Spec
Meller et al. [32] 2000 Германия	20	12 (60)	55 (92)	92	75	84	86
Blockmans et al. [20] 2001 Белгия	58	46 (79)	41 (52)	52	ND	ND	ND
Bleeker-Rovers et al. [17] 2004 Холандия	35	15 (43)	37 (87)	87	95	93	90
Buyssschaert et al. [21] 2004 Белгия	74	53 (72)	26 (36)	36	ND	ND	ND
Kjaer et al. [30] 2004 Дания	19	9 (47.4)	16 (33)	30	67	50	46
Bleeker-Rovers et al. [16] 2007 Холандия	70	33 (47)	33 (66)	70	92	88	77
Keidar et al. [28] 2008 Израел	48	27 (56)	46 (81)	81	100	ND	ND
Ferda et al. [26] 2010 Чехия	48	ND	89 (ND)	97	75	97	75
Sheng et al. [35] 2011 Китай	48	40 (83)	67 (80)	80	50	89	33
Crouzet et al. [22] 2012 Франция	79	47 (60)	57 (96)	96	41	98	87
Kim et al. [29] 2012 Южна Корея	48	41 (85.4)	52.1 (61)	61	ND	ND	ND
Seshadri et al. [34] 2012 Великобритания	23	14 (61)	ND	86	78	86	78
Manohar et al. [31] 2013 Индия	103	63 (61)	60 (98)	98.4	82.5	90	97
Tokmak et al. [36] 2014 Турция	21	16 (76)	71 (94)	94	80	93.8	80
Gafter-Gvili et al. [27] 2015 Израел	112	ND	ND	74.2	53.5	72.2	57.7

Забележка: PPV – Positive Predictive Value; NPV – Negative Predictive Value; Sens – Sensitivity; Spec – Specificity; ND – no data available

ИНВАЗИВНИ ДИАГНОСТИЧНИ ПРОЦЕДУРИ

А. Провеждане на биопсия, осъществяване на хистологично изследване

Анализите показват, че при установяването на причината при случай на НФС, базирайки се

на клиничните прояви и резултатите от неинвазивните диагностични способности, диагнозата се поставя при 61% от изследваните, докато при 49% от случаите успеваемостта в крайния резултат се дължи на инвазивните методи на диагностика

[18]. Прави впечатление, че водещо и базисно инвазивно изследване е провеждането на биопсия, което спомага за поставянето на диагнозата при 42% от случаите [19].

Хистологичното изследване на материал, взет с тънклоиглена биопсия или лапаротомия, може дефинитивно да докаже диагнозата при пациенти с НФС. Понякога за поставянето на окончателната диагноза се изискват два, три или повече отделни биопсични материала. Всички видове биопсични проби освен за хистологичен анализ се изследват и за бактерии, микобактерии и микози [8]. Когато е възможно, се запазва препарат в парафиново блокче за бъдещи диагностични методи, разчитайки на по-нови и усъвършенствани методи [11].

Провеждането на костномозъчна биопсия е изключително важно (а не само аспирационна биопсия) при съмнение за хематологично заболяване, когато са налице насочващи клинични и лабораторни данни [18]. Такива насочващи параметри са спленомегалия, тромбоцитопения, анемия. Принципно материалът се изследва хистологично, имунологично и културално, за да се оцени комплексно клиничният случай [19].

Провеждането на биопсия на сляпо почти не се използва освен в случаите при съмнение за темпорален артериит при възрастни пациенти с НФС, завишени стойности на скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ), дори и при липса на локални признаци от страна на темпоралните артерии [18]. Мястото на провеждане на биопсията при това състояние се маркира от зоната на понижени пулсации или налична болезненост.

Биопсия на лимфен възел при изразена лимфаденопатия е необходима, за да се прецени дали се касае за хематологично, инфекциозно или автоимунно нарушение [8]. Биопсия на черния дроб понякога може да е достатъчна за поставянето на диагнозата, без да се налага провеждането на другите допълнителни инвазивни методи [11]. Грануломатозен хепатит може да се доказва чрез провеждане на чернодробна биопсия дори и при нормални чернодробни ензими и при липса на други диагностични насоки към това заболяване [8]. При лица с установена HIV инфекция и НФС, провеждането на чернодробна биопсия се препоръчва при налична органомегалия и завишени чернодробни ензими, като се съобщават добри резултати от нейното приложение от испански автори (PPV от 86.1% и NPV от 68.2%) [18]. Много по-рядко, но при наличие на съмнение за клинични и параклинични отклонения за засягане на други органи от човешкото

тяло се препоръчва провеждането на следните биопсични проби: бронхиална, плеврална, ренална, перитонеална и др. [19].

Б. Експлоративна лапаротомия

Експлоративната лапаротомия е била основна процедура в протокола за действие при НФС, но днес се прилага все по-рядко поради подобрените диагностични образни изследвания. В миналото е използвана по-широко, тъй като липсва достъпност до изобразителните технологии. Сега към този способ се прибегва в случаите, когато всички други диагностични методи са неуспешни, безрезултатни, а са налице данни за интраабдоминална патология [19]. Когато неинвазивните методи на диагностика не откриват причината за НФС, е уместно да се приложи лапаротомия. Вземането на материал от черен дроб, слезка, мезентериални и абдоминални лимфни възли ще помогне за откриването на заболявания като лимфоми, левкемии, туморни процеси, туберкулоза, перитонеална карциноматоза, грануломатоза.

В. Лумбална пункция

Всяко проявление на неврологични нарушения изисква преоценка на неврологичния статус и провеждане на лумбална пункция. Дори проявата на главоболие в контекста на другата симптоматика изисква такова инвазивно изследване за отхвърляне на невроинфекция.

Библиография

1. Баймакова, М., К. Плочев, Г. Попов, Р. Михайлова и В. Ковалюва. Клинични, лабораторни и диагностични характеристики на пациенти с фебрилен синдром. – Мед. преглед., 49, 2013, № 2, 47-54.
2. Баймакова, М., К. Плочев, Й. Димова, Г. Попов, Р. Михайлова, П. Чобанова. Неясно фебрилно състояние и токсоплазмоза: клинични случаи. – Обща. мед., 16, 2014, № 4, 43-48.
3. Бочев, П., А. Клисарева, Ж. Данчева, Б. Чаушев, Б. Балев. Артефакти и грешки при регистрирането и интерпретацията на 18F-FDG-ПЕТ/КТ. – Рентгенол. и радиол., 50, 2011, № 4, 271-286.
4. Бочева, Я. Предиктивна стойност на някои туморни маркери при проследяване на онкоболни - верифициране с FDG PET/CT. Дисертация за ОНС „Доктор“, МУ-Варна, 2014.
5. Гарчева, М., В. Хаджийска, С. Динева. Позитронна емисионна компютърна томография за оценка на терапевтичния отговор. – Рентгенол. и радиол., 51, 2012, № 1, 46-52.
6. Георгиева, Н. Белодробна перфузионна скintiграфия и PET/CT за прогноза и операбилност при карцином на белия дроб. Дисертация за ОНС „Доктор“, МУ-Варна, 2015.
7. Демирев, А., М. Гарчева, И. Костадинова. Позитронна емисионна томография/компютърна томография (PET/КТ) при диагностиката на възпалителните процеси. – Рентгенол. и радиол., 53, 2014, № 3, 187-193.
8. Диков, И. Продължително фебрилно състояние. – Епидемиол., микробиол. и инф. бол., 27, 1990, № 4, 1-6.

9. Динева, С. Съвременни възможности на ПЕТ-КТ при вторична малигнена костна дисеминация. Дисертация за ОНС „Доктор“, МУ – София, 2014.
10. Исмаил, Е., Я. Корновски. Роля на образната диагностика в детекцията на лимфни метастази – ядрено-магнитен резонанс, компютърен томограф и ПЕТ. – *Обща. мед.*, 14, 2012, № 2, 35-37.
11. Константинова, Л. Неясни температурни състояния. С., Мед. и физ., 1989, 29-37.
12. Костадинова, И. Има ли предимства хибридна образна диагностика? – *Рентгенол. и радиол.*, 51, 2012, № 1, 36-39.
13. Мелер, Й., И. Костадинова, В. Бекер. Нуклеарномедицинските методи при диагнозата на фебрилитет с неясен произход. – *Рентгенол. и радиол.*, 41, 2002, № 4, 270-274.
14. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. – *Наука инфектол./паразитол.*, 1, 2010, № 1, 40-43.
15. Ваумакова, М., В. Sakem, K. Plochev, R. Mihaylova-Garnizova, V. Kovaleva, G.T. Popov, G. Delieva, D. Dimitrova. Fever of unknown origin in adults: two case reports and review. – *J. Clin. Anal. Med.*, 5, 2014, suppl 3, 348-351.
16. Bleeker-Rovers, C.P. et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. – *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 34, 2007, № 5, 694-703.
17. Bleeker-Rovers, C.P. et al. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. – *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 31, 2004, № 1, 29-37.
18. Bleeker-Rovers, C.P. et al. Radiolabeled compounds in diagnosis of infectious and inflammatory disease. – *Curr. Pharm. Design.*, 10, 2004, № 24, 2935-2950.
19. Bleeker-Rovers, C.P. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in fever of unknown origin and infectious and non-infectious inflammatory diseases. – PhD Thesis, 2007, Radboud University Nijmegen, Netherlands.
20. Blockmans, D. et al. Clinical value of [18F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. – *Clin. Infect. Dis.*, 32, 2001, № 2, 191-196.
21. Buyschaert, I. et al. Contribution of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. – *Eur. J. Intern. Med.*, 15, 2004, № 3, 151-156.
22. Crouzet, J. et al. Place of 18F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. – *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 31, 2012, № 8, 1727-1733.
23. Demirev, A. et al. Comparison of [18F]FDG PET/CT and MRI in the diagnosis of active osteomyelitis. – *Skeletal. Radiol.*, 43, 2014, № 5, 665-672.
24. Demirev, A. et al. Diagnosis of brachiocephalic thrombophlebitis as the cause of fever of unknown origin by 18F-FDG-PET/CT. – *Mol. Imaging. Radionucl. Ther.*, 24, 2015, № 1, 25-28.
25. Durack, D.T. et al. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. – *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.*, 1991, № 11, 35-51.
26. Ferda, J. et al. Fever of unknown origin: a value of 18F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. – *Eur. J. Radiol.*, 73, 2010, № 3, 518-525.
27. Gafer-Gvili, A. et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. – *QJM*, 108, 2015, № 4, 289-298.
28. Keidar, Z. et al. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. – *J. Nucl. Med.*, 49, 2008, № 12, 1980-1985.
29. Kim, Y.J. et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. – *Intern. Med. J.*, 42, 2012, № 7, 834-837.
30. Kjaer, A. et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. – *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 31, 2004, № 5, 622-626.
31. Manohar, K. et al. F-18FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. – *Jpn. J. Radiol.*, 31, 2013, № 5, 320-327.
32. Meller, J. et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. – *Eur. J. Nucl. Med.*, 27, 2000, № 11, 1617-1625.
33. Petersdorf, R.G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – *Medicine (Baltimore)*, 40, 1961, № 1, 1-30.
34. Seshadri, N. et al. Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. – *J. Infect.*, 65, 2012, № 1, 71-79.
35. Sheng, J.F. et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. – *Eur. J. Intern. Med.*, 22, 2011, № 1, 112-116.
36. Tokmak, H. et al. Diagnostic contribution of 18F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. – *Int. J. Infect. Dis.*, 19, 2014, 53-58.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 д-р Магдалена Баймакова, дм
 Клиника по инфекциозни болести
 Военномедицинска академия
 ул. Св. Георги Софийски № 3
 1606 София
 e-mail: dr.baymakova@gmail.com