

Лихорадка неясного генеза - вчера, сегодня, завтра.

Дьячков А.Г.

Ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова



Panther Science Fiction

Philip K. Dick

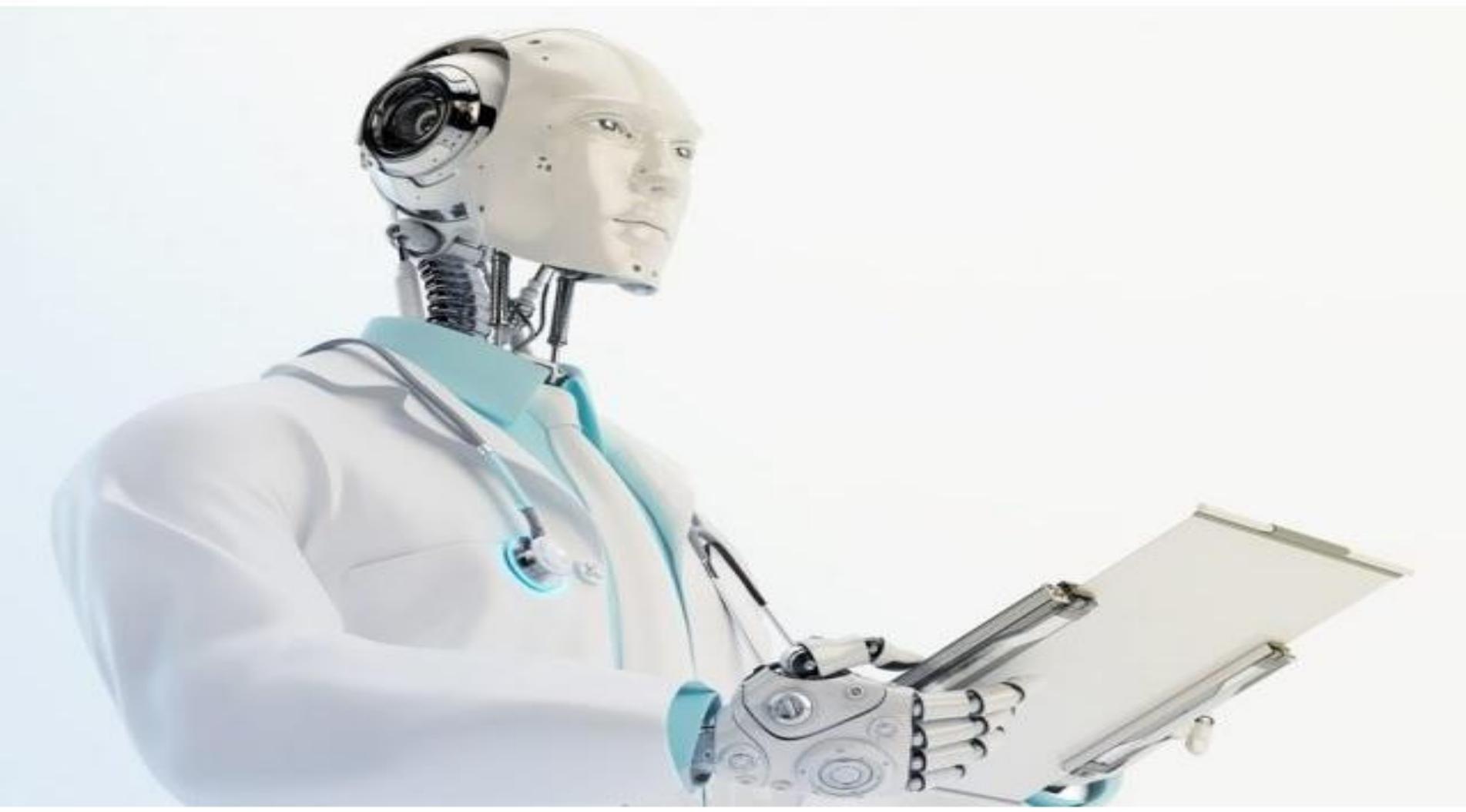
Hugo Award-winning author

**Do Androids
Dream
of Electric Sheep?**



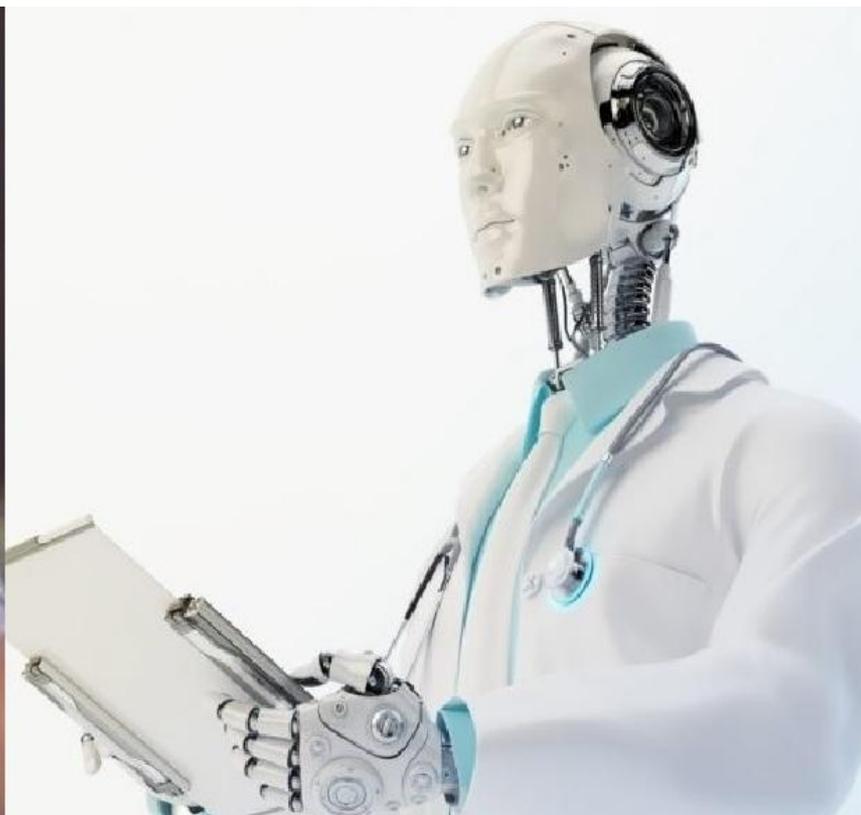
Will Doctors Be Obsolete Within 10 Years?

SHARE





КАПЕЛЬНИЦЫ



1961 1991 2015

Petersdorf и Beeson:

- повышение температуры выше $38,3^{\circ}\text{C}$ при повторных измерениях;
- продолжительность лихорадки более 3 нед.;
- невозможность установить диагноз, несмотря на обследование пациента в условиях стационара, в течение недели.

1961 1991 2015

Petersdorf и Beeson:

TABLE I
Diagnostic Categories of the 100 Cases

Category	Number of Cases
Infections	
Tuberculosis.....	11
Liver and biliary tract infections.....	7
Bacterial endocarditis.....	5
Abdominal abscess.....	4
Pyelonephritis.....	3
Psittacosis.....	2
Brucellosis.....	1
Cirrhosis with E. coli bacteremia.....	1
Gonococcal arthritis.....	1
Malaria.....	1
Total.....	36
Neoplastic diseases	
Disseminated carcinomatosis.....	7
Localized tumor.....	2
Lymphomas and leukemias.....	8
No histologic diagnosis made.....	2
	19
Collagen disease	
Rheumatic fever.....	6
Systemic lupus erythematosus.....	5
Unclassified.....	2
	13

Pulmonary embolization	
Following myocardial infarction.....	1
Endocardial fibroelastosis.....	1
Thrombophlebitis migrans.....	1
	-
	3
Benign non-specific pericarditis.....	2
Sarcoidosis.....	2
Hypersensitivity states	
Granulomatous hepatitis.....	2
Erythema multiforme.....	1
Drug fever (dilantin).....	1
	-
	4
Cranial arteritis.....	2
Periodic disease.....	5
Miscellaneous diseases	
Weber-Christian disease.....	1
Thyroiditis.....	1
Rupture of the spleen and pancreatitis.....	1
Myelofibrosis.....	1
	-
	4
Factitious fever.....	3
No diagnosis made.....	7
	10
Total.....	100

Несколько выводов Petersdorf & Beeson

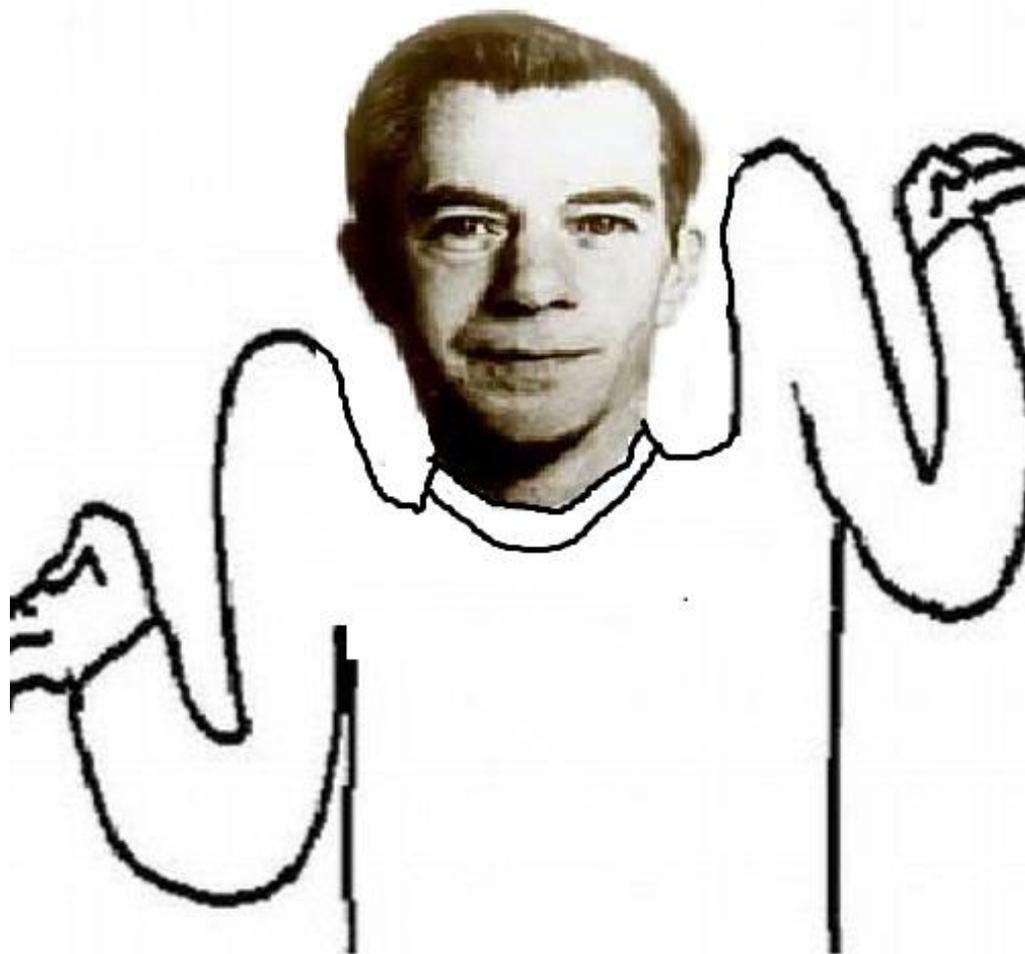
A point deserving emphasis is that most patients with F.U.O. are not suffering from unusual diseases; instead they exhibit atypical manifestations of common illnesses

Furthermore, in the present series of cases delay in diagnosis occasionally resulted because we did not make proper use of available information.

No patient with prolonged pyrexia should be subjected to a "routine" battery of laboratory tests, x-rays and biopsies. Each must be evaluated individually.

Sutton' law by Dr. William Dock





Закон Уилли Саттона:

- Почему вы все время грабили банки?
- Потому что это место, где лежат деньги!

1961 1991 2015

Durack и Street:

- Модификация 3-го критерия

невозможность установить диагноз после 3-х дней в стационаре или 3-х амбулаторных приемов

- Классификация ЛНГ

- 1) классическая ЛНГ;
- 2) нозокомиальная ЛНГ;
- 3) нейтропеническая ЛНГ;
- 4) ВИЧ-ассоциированная ЛНГ

Какие амбулаторные визиты?



Сможете повторить это 3 раза?



1961 1991 **2015**

Mulders-Manders и др.:

- 2 измерения и больше с температурой 38,3С и выше
 - Обязательный минимум исследований:

- Сбор анамнеза
- Физикальный осмотр
- СРБ
- Полный клин. ан. крови и СОЭ
- Общий анализ мочи
- Электролиты крови
- Креатинин
- Протеинограмма
- ЩФ
- Ферритин
- АЛТ
- АСТ
- ЛДГ
- КФК
- АНФ
- РФ
- 3 посева крови
- Рентген легких
- УЗИ брюшной полости
- Реакция Манту или аналоги

Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin .
Clin Med 2015;15:280-4.



ИНФЕКЦИИ

11% - 57%



ИНФЕКЦИИ



РЕВМАТОЛОГИЯ

7% - 38%



ИНФЕКЦИИ



РЕВМАТОЛОГИЯ



ОНКОЛОГИЯ

7% - 22%



ИНФЕКЦИИ

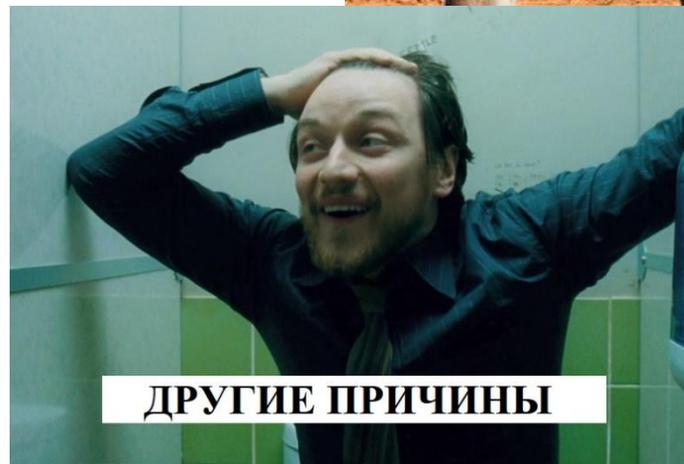


РЕВМАТОЛОГИЯ

0% - 29%



ОНКОЛОГИЯ



ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ



ИНФЕКЦИИ



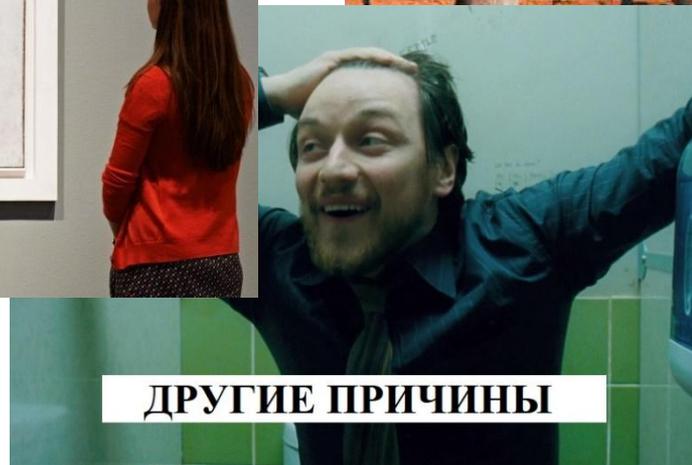
ОНКОЛОГИЯ



РЕВМАТОЛОГИЯ

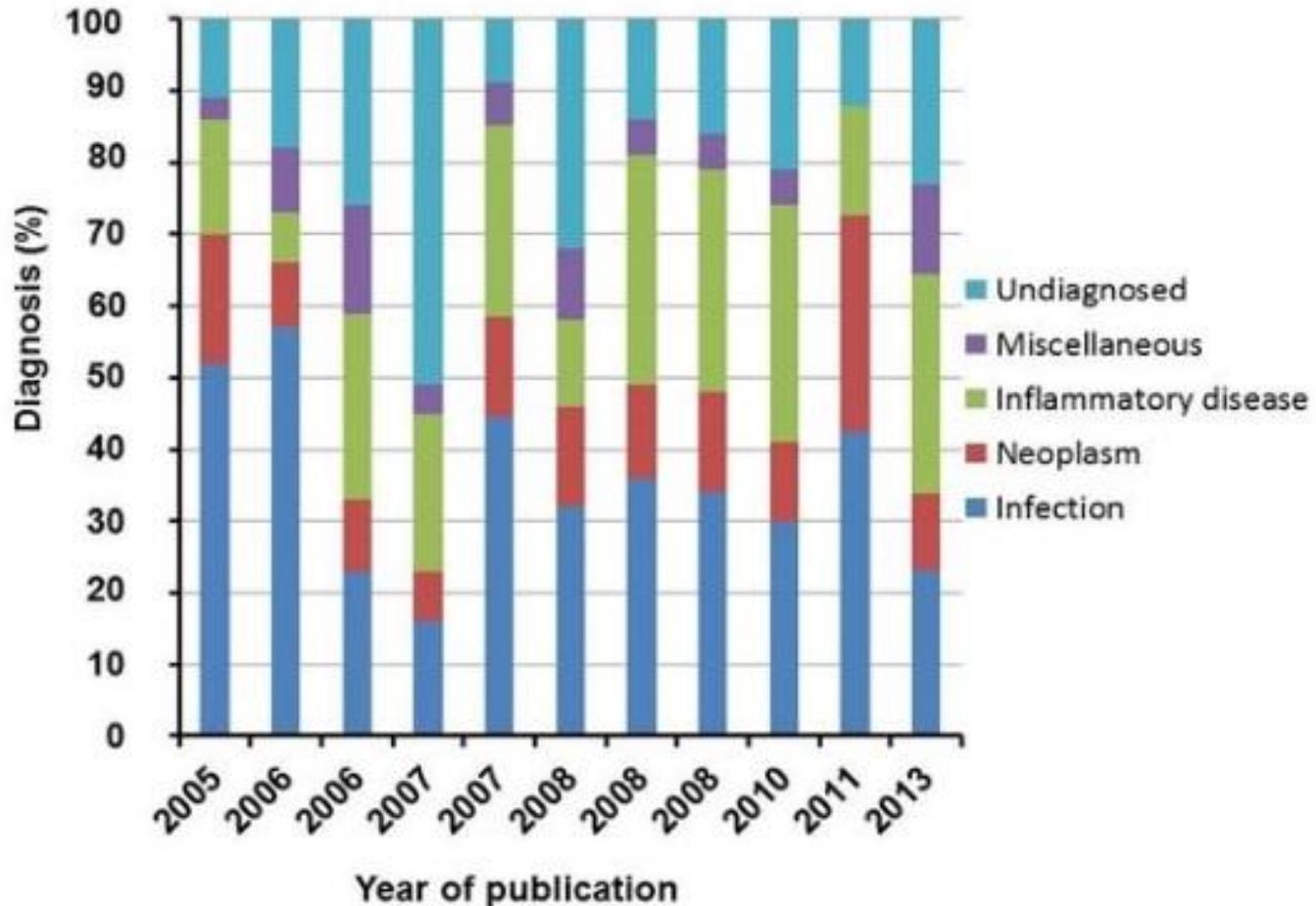


7% - 53%



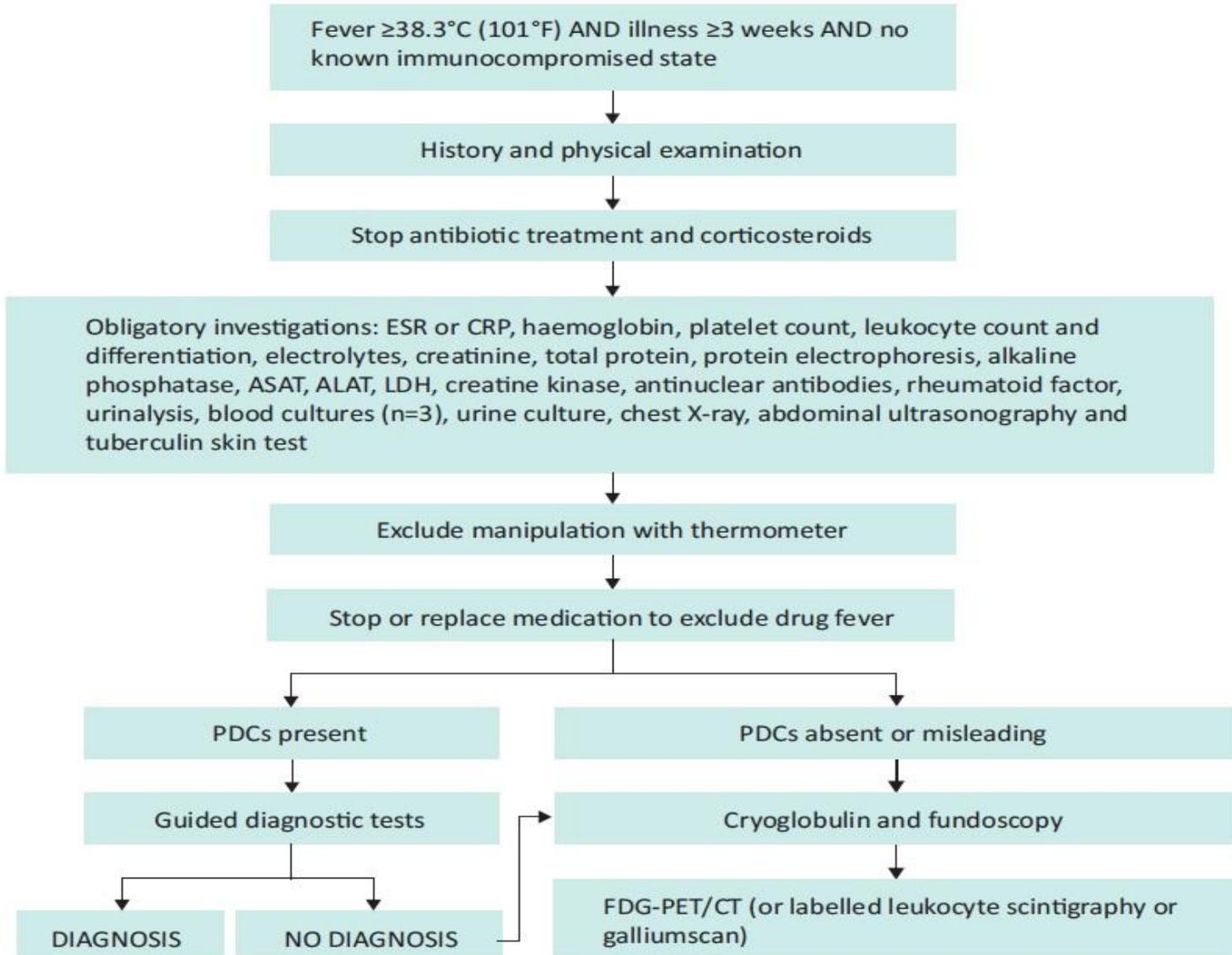
ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ

Доля различных заболеваний в структуре этиологии ЛНГ с 2005 по 2013 год



Prabath Kumar D, Arun Kumar D, Rajeshwari K, Neeharika D, Sindhu G, Sreevidya B. Fever of unknown origin (FUO): evolution of case definition, changing aetiological spectrum . J Clin Sci Res 2016;5:33-9.
DOI: <http://dx.doi.org/10.15380/2277-5706.JCSR.15.082>.

Диагностический алгоритм при ЛНГ



Что такое ПЭТ-КТ?

PET/CT SCAN



The combination of PET and CT – hybrid or fusion imaging – provides remarkable accuracy.

Positron Emission Tomography

**Введение
радио-
фармпрепарата**

**Помещение
пациента
в аппарат**

**Распад
радиоизотопа**

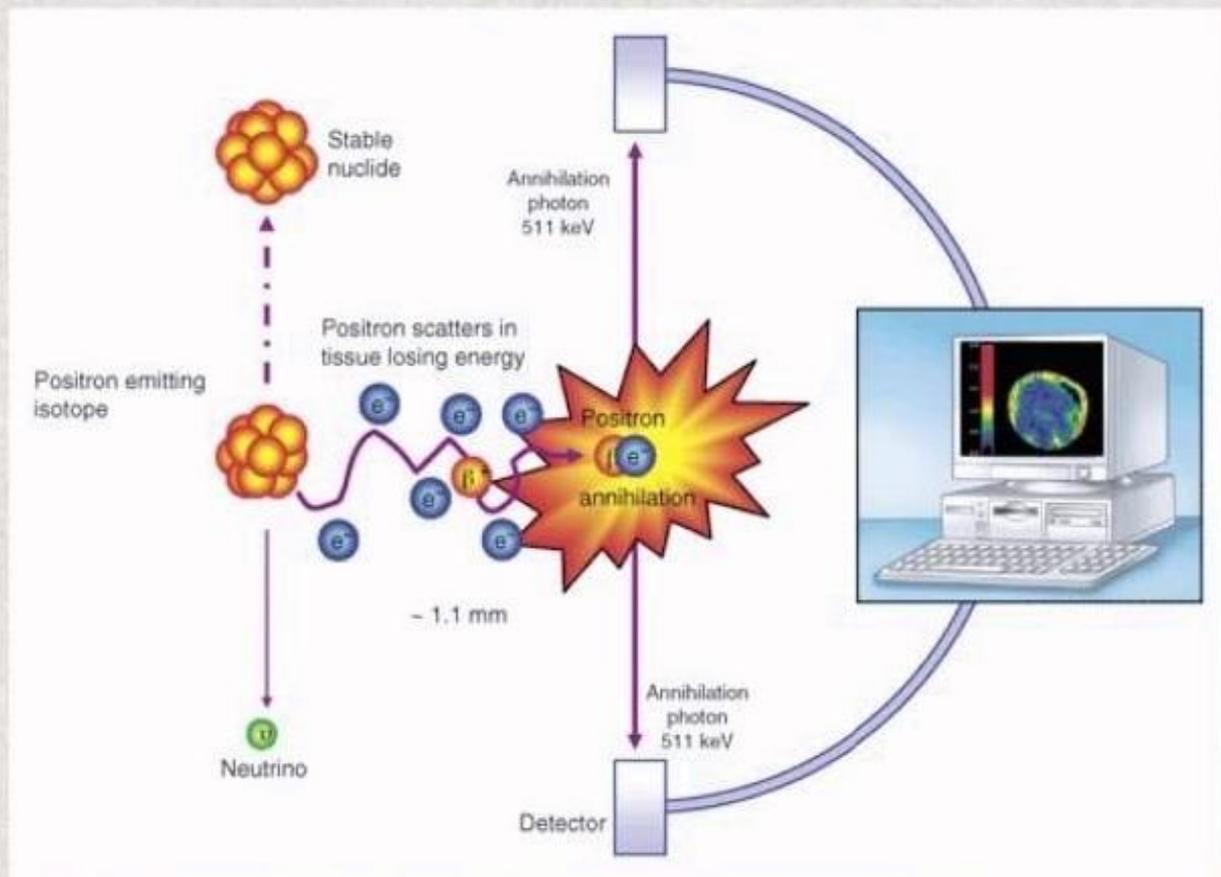
**Аннигиляция
позитрона
при столкновении
с электроном**

**При аннигиляции
фотоны
разлетаются
в разные стороны**

**2 детектора
фиксируют
2 фотона
одновременно**

**Ось движения
"одновременных"
фотонов
фиксируется**

**Оси
реконструируются
в изображение**

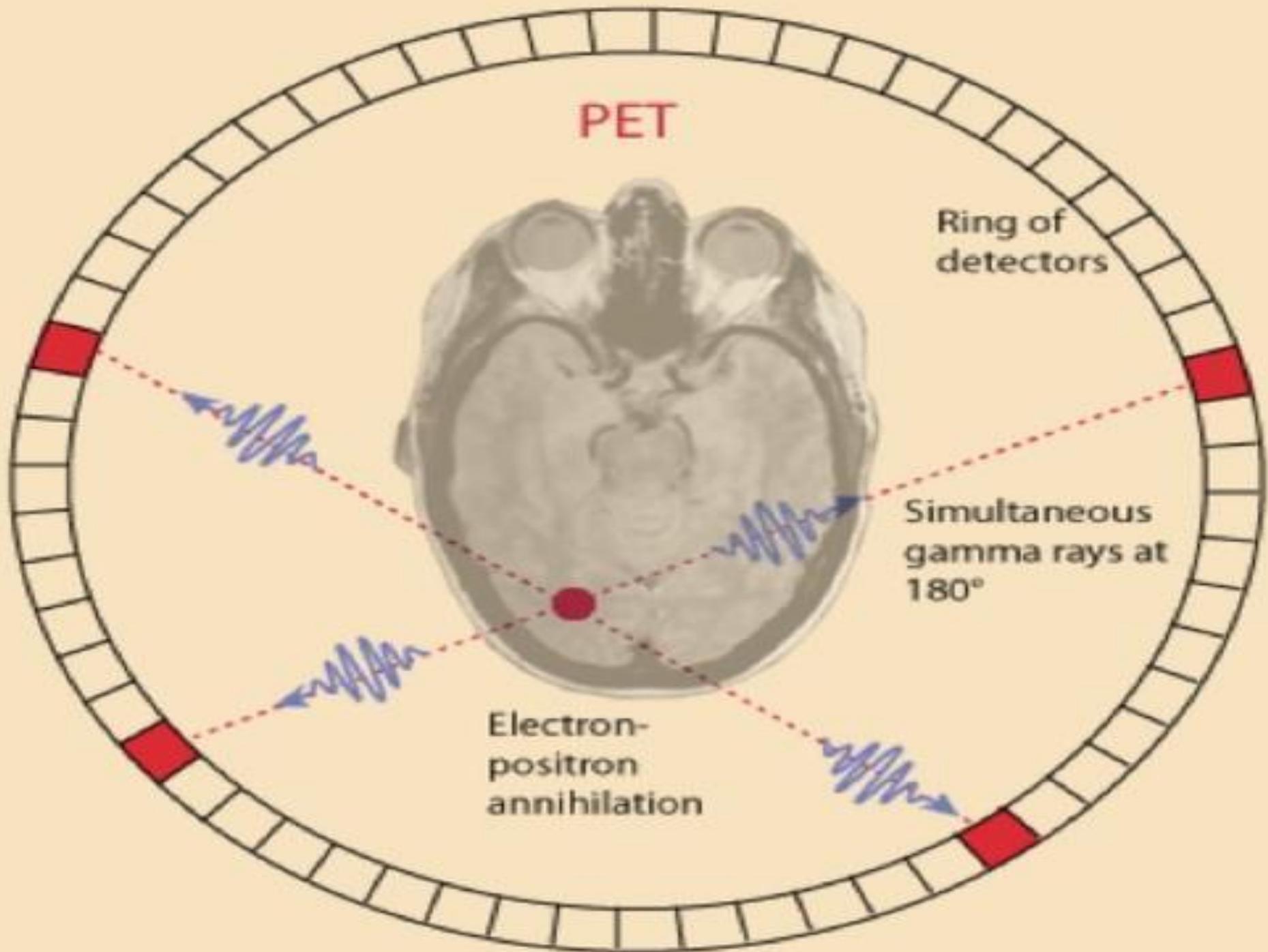


PET

Ring of detectors

Simultaneous gamma rays at 180°

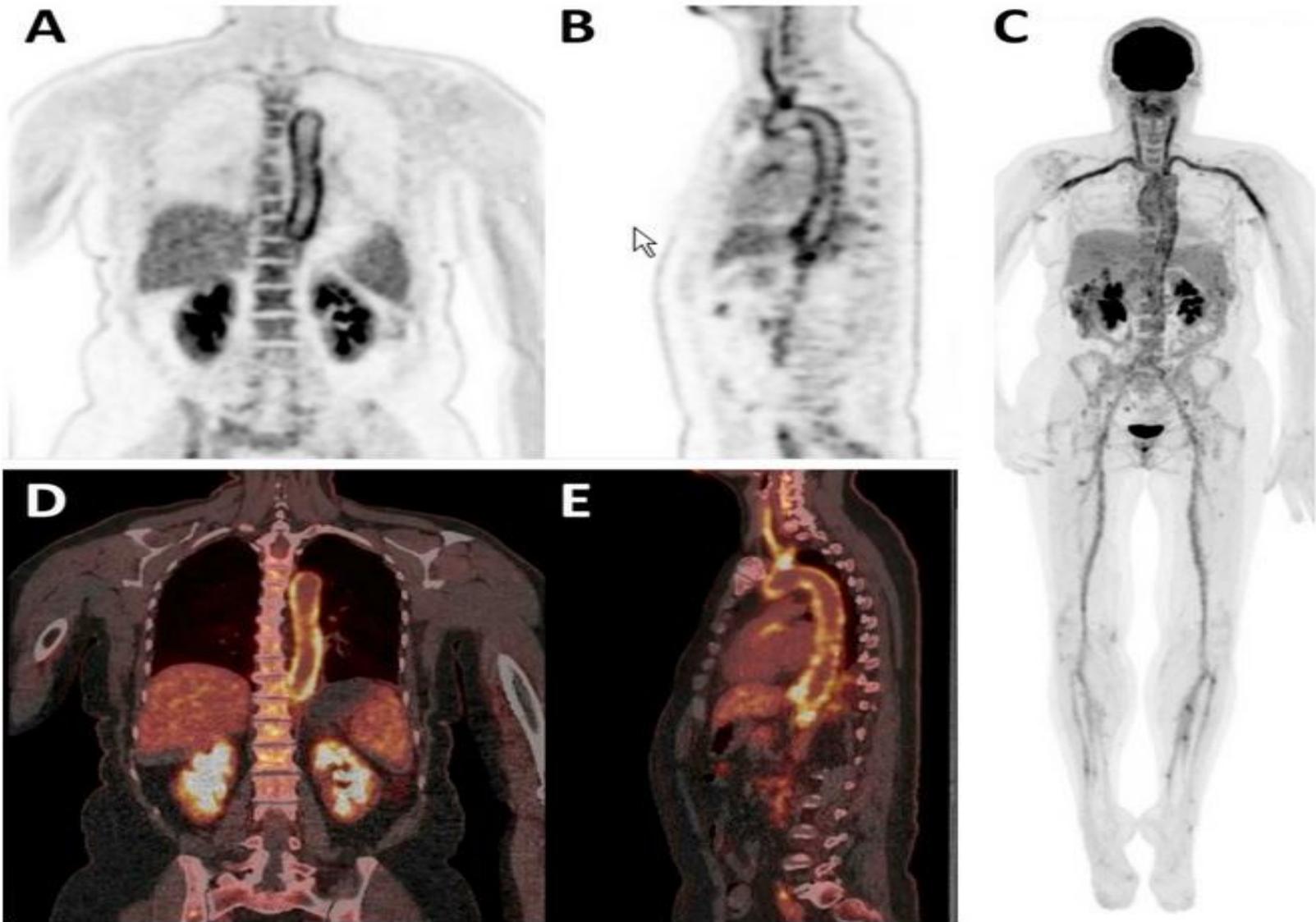
Electron-positron annihilation



Диагностическая ценность ПЭТ/КТ

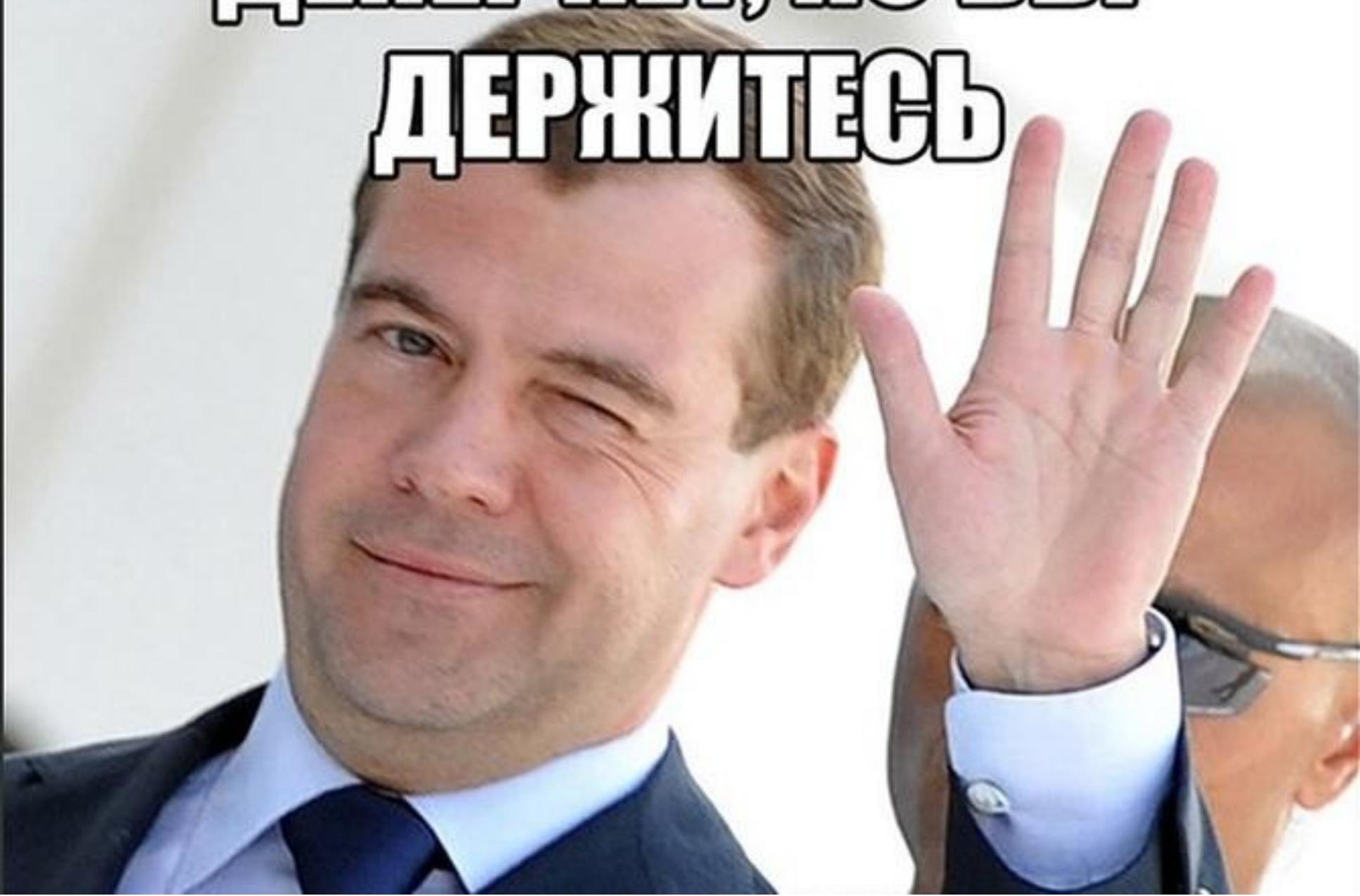
- Больная 60 лет с ЛНГ
- Симптомы: лихорадка, ночные поты, артралгии
- Объективный осмотр: без особенностей
- Лабораторные данные: лейкоцитоз $12,4 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 125 мм/час, биохимический анализ крови – норма.

Диагностическая ценность ПЭТ/КТ



Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT Ilse J.E Seminars in Nuclear Medicine Volume 48, Issue 2, March 2018, Pages 100-107

**ДЕНЕГ НЕТ, НО ВЫ
ДЕРЖИТЕСЬ**



ПЭТ/КТ - слишком дорогое исследование?

- Ретроспективное исследование с января 2007 по январь 2011 года
- Включено 20 больных, проходивших обследование с диагнозом ЛНГ
- Средняя продолжительность госпитализации до проведения ПЭТ/КТ 28 дней.
- ПЭТ/КТ чувствительность 78%, специфичность 83%, PPV 92% и NPV 62%.
- Средние расходы на одного больного до проведения ПЭТ/КТ 11167 €.

**Раннее проведение ПЭТ/КТ позволило сэкономить
5471 €
на обследовании одного пациента.**

Эффективность ПЭТ/КТ при ЛНГ

- ПЭТ/КТ было выполнено у 21 больного с ЛНГ
- Наблюдение в течение года после проведение ПЭТ/КТ
- Результат проведения ПЭТ/КТ:
 - 15 истинно положительные
 - 4 истинно отрицательные
 - 1 ложно положительный
 - 1 ложно отрицательный

Благодаря ПЭТ/КТ причина лихорадки была выявлена у 15 больных (60%)

Эффективность ПЭТ/КТ при ЛНГ

- **Истинно положительный результат ПЭТ/КТ:**

- Очаговый инфекционный процесс – 7 больных
- Неинфекционные воспалительные заболевания – 5 б-х
 - Онкологическое заболевание – 3 больных

70	F	Sub-hepatic focal uptake	Inconclusive CT findings (history of abdominal surgery)	Aided in diagnosis and guided for treatment (removal of catheter)	Shunt infection	TP	Infectious
58	F	Periarticular uptake	Inconclusive CT findings	Leading criteria to final diagnosis	Polymyalgia rheumatica	TP	Rheumatologic

Эффективность ПЭТ/КТ при ЛНГ

● Истинно отрицательный результат ПЭТ/КТ:

45	M	Physiological FDG distribution	Inconclusive CT findings	Improved diagnostic approach (by excluding fever causes)	Familial Mediterranea n fever	TN	Rheumat ologic
75	M	Non-specific	None	Non-contributory	Chronic urinary tract infection	TN	Infectiou s

Война
дітей

Ти вдома

СЕЙЧАС Я ВСЕМ БУДУ ДЕЛАТЬ ПЭТ-КТ

Эффективность ПЭТ/КТ при ЛНГ

● Ложно положительный результат ПЭТ/КТ:

55	F	Increased spleen activity plus low FDG avid non-specific lymph nodes	Inconclusive CT findings	Improved diagnostic approach, many causes if fever excluded	Anti-phospholipid syndrome	FP	Rheumatologic
----	---	--	--------------------------	---	----------------------------	----	---------------

Ложноположительный результат ПЭТ/КТ

- повышенный захват изотопа бурой жировой тканью (чаще у детей и худых женщин, чем у мужчин),
- матка и яичники у женщин до менопаузы увеличивают захват изотопа в момент овуляции и предменструальный период,
- симметрично повышенная активность надпочечников, гиперплазия тимуса после химиотерапии,
- применение гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора приводит к увеличению активности костного мозга и селезенки, активность снижается после отмены препарата,
- пострадиационный пневмонит, тальк индуцированный плевродез после лечения пневмоторакса,
- Flare phenomenon - повышенная активность изотопа в костях на фоне эффективной терапии метастатических форм рака, так как при эффективном лечении рака увеличивается активность остеобластов, также накапливающих изотоп),

Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on F-PET/CT in oncologic imaging. Insights Imaging. 2011;2(6):679-698.

Эффективность ПЭТ/КТ при ЛНГ

- **Ложно отрицательный результат ПЭТ/КТ:**

81	M	Diffuse bone marrow activity increase	Inconclusive CT findings	Non-contributory	Temporal arteritis	FN	Rheumatologic
----	---	---------------------------------------	--------------------------	------------------	--------------------	----	---------------

Ложноотрицательный результат ПЭТ/КТ

- У некоторых больных с болезнью Хортона и Токаясу*
 - ПЭТ/КТ негативные опухоли**:
 - bronchoalveolar carcinoma,
 - carcinoid tumors in the lung,
 - renal cell carcinomas,
 - hepatomas,
 - mucinous tumors of the GIT and colon,
 - low grade lymphomas

*The role of positron-emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis
Niels van der Schaft
Erasmus Journal of Medicine • vol 5 - no 1 - October 2015

**Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on F-PET/CT in oncologic imaging. Insights Imaging. 2011;2(6):679-698.

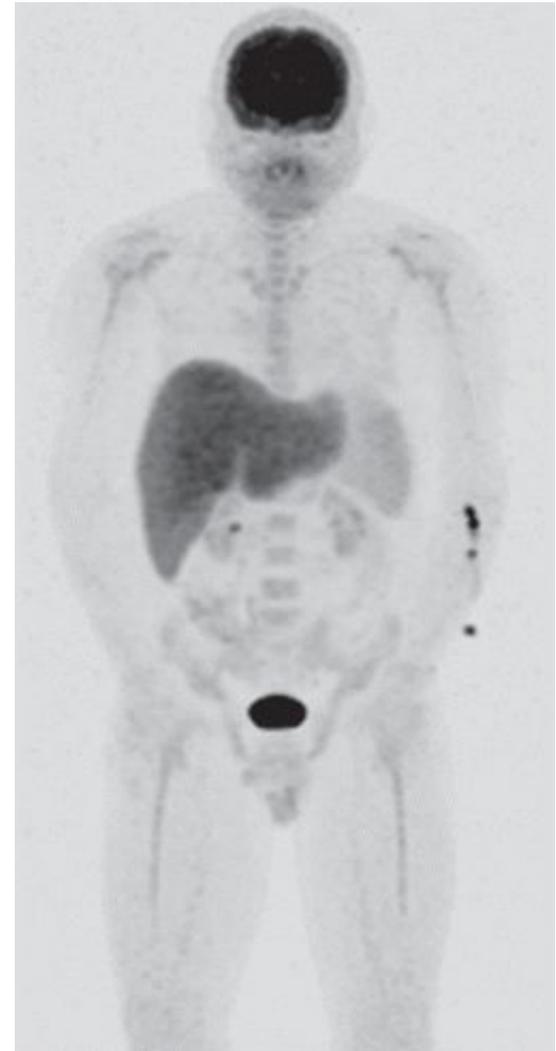
Можно ли диагностировать с помощью ПЭТ/КТ «настоящие» инфекции?

- 40 летний мужчина обратился в клинику с жалобами на лихорадку
- Единственная находка- гепатомегалия по данным УЗИ и КТ брюшной полости (стеатоз печени?)
- Больной был отпущен домой.



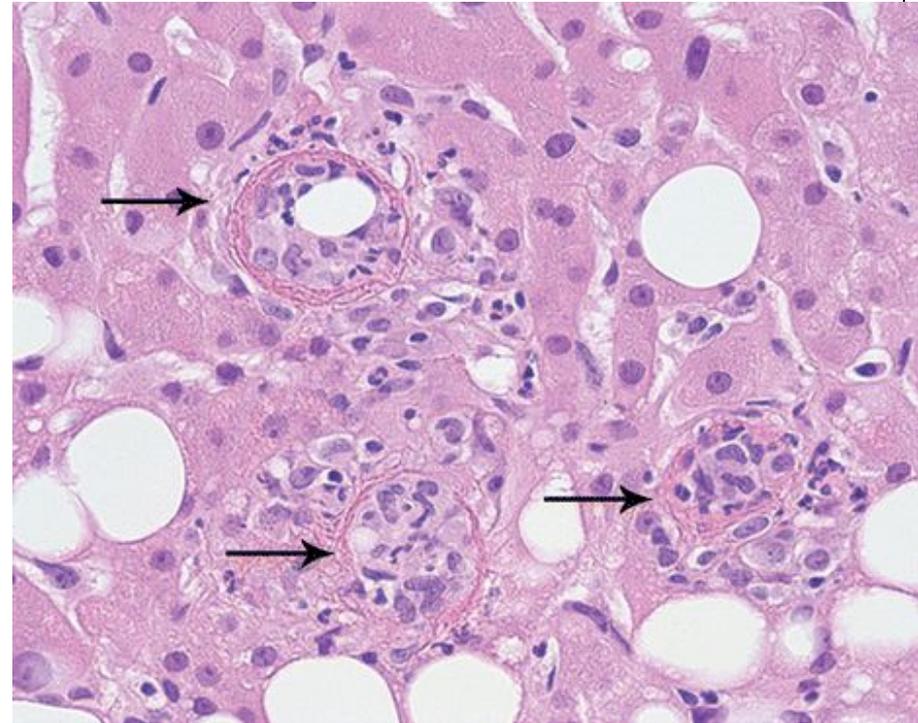
Можно диагностировать с помощью ПЭТ/КТ «настоящие» инфекции?

- Через 4 дня больной вернулся в больницу в связи с сохранением лихорадки
- ПЭТ/КТ выявило диффузное усиление захвата изотопа печенью, была назначена биопсия печени



Можно диагностировать с помощью ПЭТ/КТ «настоящие» инфекции?

- При исследовании биоптатов печени выявлены гранулемы с центральной жировой вакуолью, характерные для Ку-лихорадки
- Диагноз был подтвержден серологически



Hematoxylin-eosin stain; original magnification, $\times 400$.
(Fig 1d courtesy of Chad J. Ellermeier, MD, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI.)

ПЭТ/КТ

Плюсы

- Позволяет расшифровать более половины случаев ЛНГ
- Уменьшает число «лишних» исследований
- Обеспечивает топическую диагностику
- Универсален в отношении различных патологий
- Перспективы новых радиофармпрепаратов

Vs

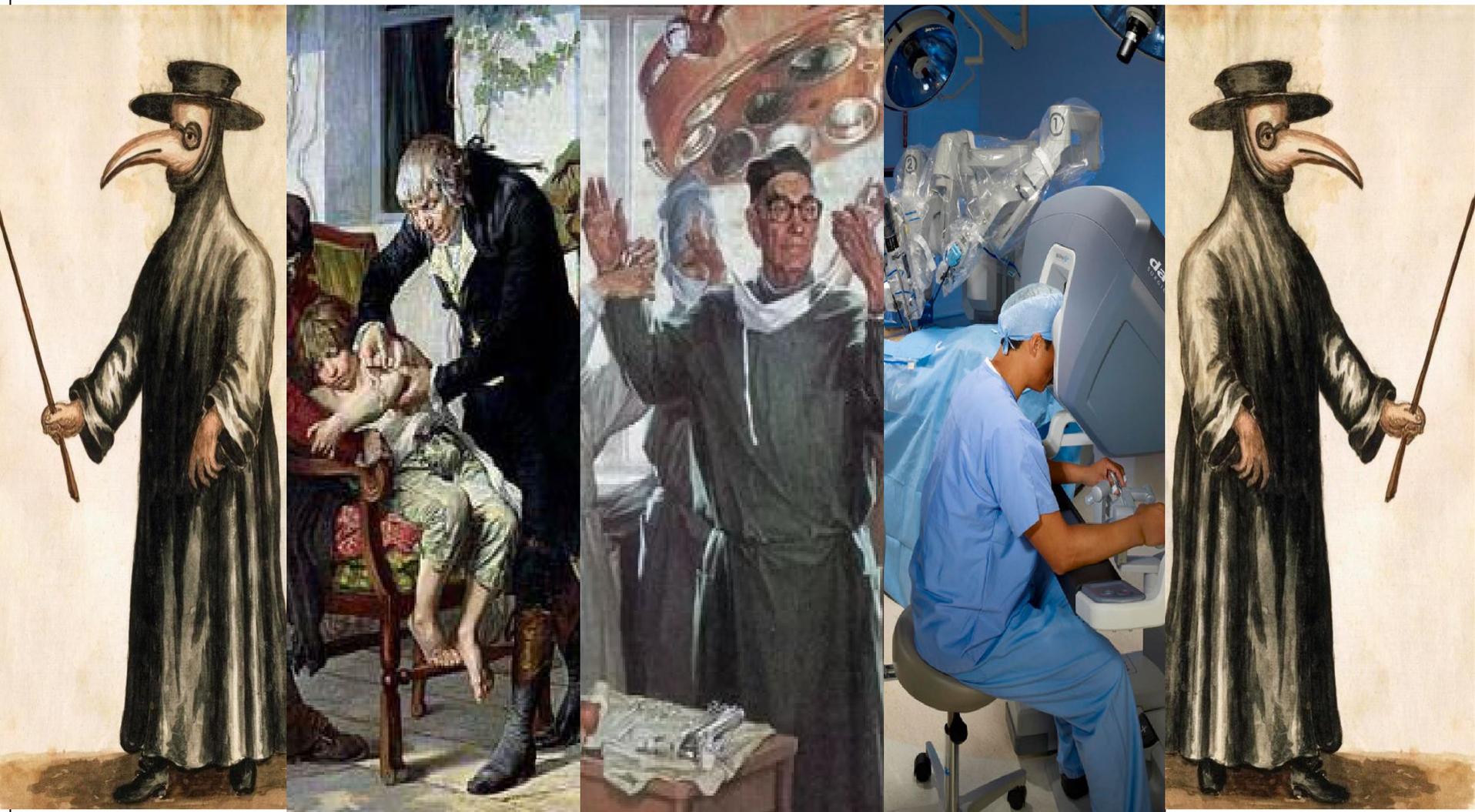
Минусы

- Стоимость (34000 руб.)
- Малая доступность
- Возможность ложно «+» и ложно «-» результатов
- Неспецифичность исследования
- Необходимость дообследовать по итогам ПЭТ/КТ (биопсия и др.)
- Пациент не должен двигаться во время исследования
- Сахар крови менее 10 ммоль/л

Вместо вывода:



Medicina – ars nobilissima



Спасибо за внимание!