

УДК: 616.36-006.6-089.843-073.916

МИКОЛА МИКОЛАЙОВИЧ ТКАЧЕНКО¹, ПАВЛО ОЛЕКСАНДРОВИЧ КОРОЛЬ^{1,2}

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

² Київська міська клінічна лікарня № 12

РОЛЬ РЕНОСЦИНТИГРАФІЇ У ХВОРИХ НА ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНИЙ РАК, ЩО ЗАСТОСОВУВАЛИ ІМУНОСУПРЕСИВНУ ТЕРАПІЮ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ

Мета роботи. Визначити діагностичну роль динамічної реносцинтиграфії в загальному комплексі методів обстеження хворих на гепатоцелюлярний рак (ГЦР) після трансплантації печінки, які застосовували імуносупресивну терапію.

Матеріали та методи. Реносцинтиграфію виконували у динамічному режимі після внутрішньовенного введення ^{99m}Tc-пентатеху з розрахунку 0,7–1,0 МБк/кг із наступним розрахунком цифрових параметрів, що відображають секреторно-екскреторну функцію нирок.

Результати. У 2013–2017 рр. за допомогою реносцинтиграфії було обстежено 168 пацієнтів, хворих на ГЦР, яким виконано трансплантацію печінки. У групі пацієнтів, що приймали циклоспорин, спостерігалось вірогідне пригнічення показників функціональної активності паренхіми та секреторно-екскреторної функції нирок ($p < 0,05$) у порівнянні з групою хворих, що застосовували в післяопераційному періоді такролімус. Після терапії такролімусом була досягнута стабільна довготривала функція печінкового трансплантата, а також не було виявлено ознак хронічної нефротоксичності.

Висновки. Реносцинтиграфія є чутливим методом динамічного моніторингу оцінки ефективності післяопераційного лікування хворих на ГЦР та патогенетичного коригування імуносупресивної терапії.

Ключові слова: реносцинтиграфія, трансплантація печінки, імуносупресивна терапія.

На сучасному етапі в Україні набула актуальності проблема онкологічної захворюваності гепатобілярної системи [1]. Прогрес трансплантології найбільш досконало вивчався в проблемі пересадження печінки та нирок [7, 9]. Однак залишаються дискусійними питання оцінки функціонального стану трансплантата [3]. Різноманітні клініко-біохімічні та імунологічні дослідження виявляються недостатніми у відношенні диференціальної діагностики найбільш частих ускладнень післяопераційного періоду (реакції відторгнення та інфекційних процесів) [4]. Потрапляючи в організм реципієнта і перфузуючись його кров'ю, трансплантат стає причиною і об'єктом імунологічної відповіді [7]. Імунологічна реакція на донорську печінку включає цілий комплекс послідовних клітинних і молекулярних реакцій, які сумарно зумовлюють клінічну картину синдрому відторгнення [5]. За механізмом дії на тканину донорського органа виділяють відторгнення з переважанням активності антитіл: гуморальне, гостре і хронічне клітинне відторгнення [6, 8]. Традиційний спосіб лікування кризи відторгнення — застосування імуносупресивної терапії. Відторгнення пересадженої печінки пов'язане з імунологічною несумісністю. У разі тканинної несумісності організм виробляє до

антигенів чужої тканини антитіла, які разом із лімфоїдними клітинами спричиняють її пошкодження і загибель. У зв'язку з зазначеними причинами отримав розвиток новий напрямок пошуку ліків, що гальмують імуногенез, пригнічуючи продукцію антитіл [9].

Мета роботи — визначення діагностичної ролі динамічної реносцинтиграфії в загальному комплексі методів обстеження хворих на гепатоцелюлярний рак (ГЦР) після трансплантації печінки, яким застосовували імуносупресивну терапію.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Для реносцинтиграфії використовували радіофармпрепарат (РФП), що швидко елімінується нирками — ^{99m}Tc-пентатех. Індикаторна активність пентатеху при реносцинтиграфії хворих складала в середньому 0,7–1,0 МБк/кг. У роботі з ^{99m}Tc-пентатехом для реносцинтиграфії застосовували низькоенергетичний коліматор [1].

Реносцинтиграфію з ^{99m}Tc-пентатехом виконували у динамічному режимі шляхом реєстрації 25 кадрів, при експозиції одного кадру в 60 с.

Аналіз ренограм включає розрахунок наступних цифрових параметрів, що відображають секреторно-екскреторну функцію нирок ($T_{\text{макс}}$ — час максимального накопичення РФП, $T_{1/2}$ — час напіввиведення РФП

з ниркових структур, швидкість ниркової фільтрації (ШНФ), ефективний нирковий плазмотік (ЕНП) [2].

Результати проведених досліджень піддавали статистичному аналізу. Для обробки отриманих даних параметрів використовували пакет статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22 [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 2013–2017 рр. за допомогою реносцинтиграфії було обстежено 168 хворих на ГЦР (96 жінок та 62 чоловіки) віком від 28 до 52 років, яким виконано трансплантацію печінки. За міжнародною класифікацією TNM хворі, що включені в дослідження, мали стадіювання T_{1-3} N_{0-2} M_0 . Всіх хворих на ГЦР було розподілено на дві групи. В першу групу було включено 87 пацієнтів, які в післяопераційний період приймали імуносупресивну терапію такролімусом із розрахунку 0,3 мг/кг/добу протягом 3 тижнів. Такролімус пригнічує формування цитотоксичних лімфоцитів, які відіграють ключову роль у відторгненні трансплантата, знижують активацію Т-клітин і залежну від Т-хелперів

проліферацію В-клітин, а також формування лімфокинів (зокрема, інтерлейкіни-2 і -3, інтерферон гамма), експресію рецептора інтерлейкіна-2. Під впливом такролімусу відбувається гальмування вивільнення медіаторів запалення з тучних клітин, базофілів і еозинофілів [7, 8].

До другої клінічної групи включено 81 хворого на ГЦР, в післяопераційний період вони приймали імуносупресивну терапію циклоспорином із розрахунку 10 мг/кг два рази на добу протягом 2 тижнів. Циклоспорин пригнічує ранню фазу активації Т-лімфоцитів, діючи на специфічні рецептори. В результаті гальмується транскрипція генів цитокінів. Крім того, циклоспорин пригнічує функцію В-лімфоцитів [3, 8].

За результатами реносцинтиграфії обстежених пацієнтів розраховано основні кількісні параметри уродинаміки (T_{\max} , $T_{1/2}$), роздільну ШНФ та ЕНП.

Результати аналізу даних реносцинтиграфії хворих, що приймали такролімус було порівняно з результатами дослідження другої групи пацієнтів, що приймали циклоспорин (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз параметрів реносцинтиграфії першої та другої групи пацієнтів ($M \pm m$)

Показник	Нирка					
	права			ліва		
	Група					
	перша	друга	p	перша	друга	p
ШНФ (мл/хв)	51,30 ± 0,31	29,60 ± 0,25	0,03	52,70 ± 0,33	31,40 ± 0,27	0,05
ЕНП (мл/хв)	521,30 ± 5,12	398,20 ± 4,12	0,04	519,90 ± 4,61	395,40 ± 4,01	0,05
T макс. (хв)	4,50 ± 0,10	12,90 ± 0,18	0,05	4,70 ± 0,11	13,20 ± 0,20	0,03
T _{1/2} (хв)	7,10 ± 0,17	24,30 ± 0,27	0,02	8,50 ± 0,19	26,10 ± 0,24	0,04

У групі пацієнтів, що приймали циклоспорин, спостерігалось вірогідне пригнічення показників функціональної активності паренхіми та секреторно-екскреторної функції нирок ($p < 0,05$) у порівнянні з групою хворих, що застосовували в післяопераційному періоді такролімус. Цей факт може пояснюватись більш низькою частотою хронічного відторгнення трансплантата у хворих, що

приймали такролімус. Слід також зазначити, що за результатами клінічного спостереження за пацієнтами обох груп, яких досліджували, після терапії такролімусом було досягнуто стабільну довготривалу функцію печінкового трансплантата, а також не було виявлено ознак хронічної нефротоксичності, що спостерігались у групі хворих, що застосовували після трансплантації печінки циклоспорин (рис. 1).

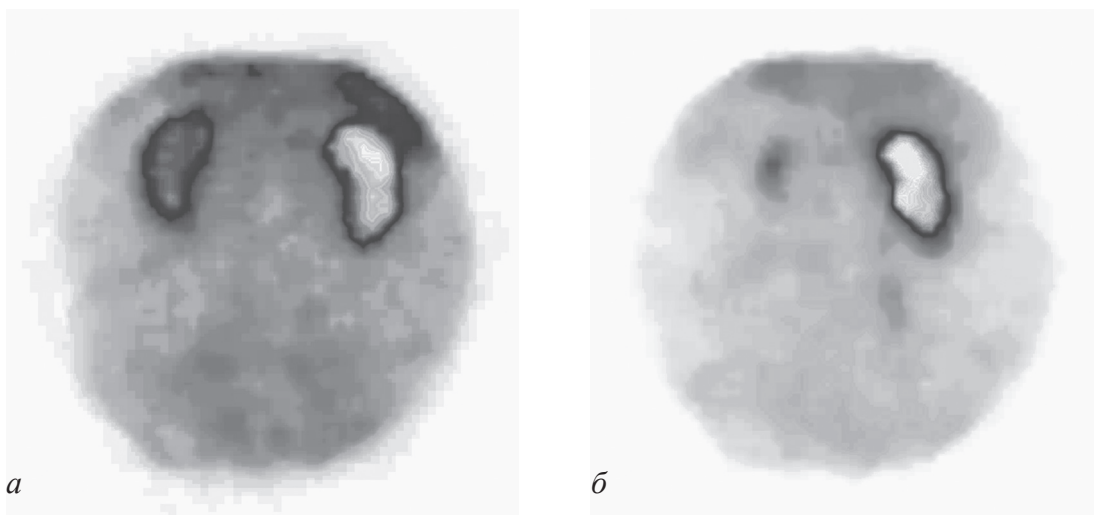


Рис. 1. Реносцинтиграми хворого В. на ГЦР ($T_2N_1M_0$) після трансплантації печінки до (а) та після (б) лікування циклоспорином. Нефротоксичний ефект імуносупресивної терапії

ВИСНОВКИ

Динамічна реносцинтиграфія дозволяє, з високим ступенем вірогідності, оцінювати уродинамічні параметри та функціональну активність паренхіми нирок хворих на ГЦР, що застосовують імуносупресивну

терапію після трансплантації печінки. Реносцинтиграфія є чутливим методом динамічного моніторингу оцінки ефективності післяопераційного лікування хворих на ГЦР та патогенетичного коригування імуносупресивної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Король П. О.* Діагностичне значення динамічної реносцинтиграфії у хворих після трансплантації печінки, яким призначено імуносупресивну терапію / П. О. Король, О. В. Кашенко, Н. В. Шинкаренко // Укр. радіол. журн. — 2010. — Т. XVIII, вип. 3. — С. 301–303.
2. *Король П. О.* Діагностична роль радіонуклідної ренографії у хворих на артеріальну гіпертензію нефрогенного генезу / П. О. Король // Почки. — 2018. — Т. 7, № 2. — С. 46–50.
3. *Schreiber S. L.* The mechanism of action of cyclosporin A and FK506 / S. L. Schreiber, G. R. Crabtree // Immunol Today. — 1992. — Vol. 13. — P. 136–142.
4. *Vasquez E.* Clotrimazole increases tacrolimus blood levels: a drug interaction in kidney transplant patients / E. Vasquez, R. Pollak, E. Benedetti // Clin Transplant. — 2001. — Vol. 15. — P. 95–99.
5. *Hebert M. F.* Diltiazem increases tacrolimus concentrations / M. F. Hebert, A. Y. Lam // Ann Pharmacother. — 1999. — Vol. 33. — P. 680–682.
6. *Tacrolimus-induced* nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort / R. Bolley, C. Zuelke, M. Kammerl et al. // Transplantation. — 2002. — Vol. 73. — P. 1009.
7. *Everolimus* and calcineurin inhibitors: different pharmacokinetic drug interaction with tacrolimus vs cyclosporine in kidney transplant patients / Kovarik J.M., Curtis J.J., Hricik D.E. et al. // Transplantation. — 2006. — Vol. 82, N 1. — P. 867.
8. *Open* prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing ciclosporin-related side-effects / R. Margreiter, E. Pohanka, V. Sparacino et al. // Transplant International. — 2005. — Vol. 18, N 7. — P. 816–823.
9. *Pharmacokinetics* of tacrolimus in liver transplant patients / W.J. Jusko, W. Piekoszewski, G.B. Klintmalm et al. // Clin Pharmacol Ther. — 1995. — Vol. 57. — P. 281–290.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2018.

Н. Н. ТКАЧЕНКО¹, П. А. КОРОЛЬ^{1,2}

¹ *Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев*

² *Киевская городская клиническая больница № 12*

РОЛЬ РЕНОСЦИНТИГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ, КОТОРЫЕ ПРИМЕНЯЛИ ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Цель работы. Определить диагностическую роль динамической реносцинтиграфии в общем комплексе методов обследования больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) после трансплантации печени, применяющих иммуносупрессивную терапию.

Материалы и методы. Реносцинтиграфию выполняли в динамическом режиме после внутривенного введения ^{99m}Tc-пентатеха из расчета 0,7–1,0 МБк/кг с последующим расчетом цифровых параметров, отражающих секреторно-экскреторную функцию почек.

Результаты. В 2013–2017 гг. с помощью реносцинтиграфии обследовано 168 пациентов с ГЦР, у которых была проведена трансплантация печени. В группе пациентов, принимавших циклоспорин, наблюдалось достоверное снижение показателей функциональной активности паренхимы и секреторно-экскреторной функции почек ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных, применявших в послеоперационном периоде такролимус. После терапии такролимусом была достигнута стабильная долговременная функция печеночного трансплантата, а также не было выявлено признаков хронической нефротоксичности.

Выводы. Реносцинтиграфия является чувствительным методом динамического мониторинга оценки эффективности послеоперационного лечения пациентов с ГЦР и патогенетической коррекции иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: реносцинтиграфия, трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия.

M. TKACHENKO, P. KOROL

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

² *Kyiv City Clinical Hospital N 12*

THE ROLE OF RENOSCINTIGRAPHY IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA WHO UNDERWENT IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Purpose. To determine the diagnostic role of dynamic renoscintigraphy in a general complex of methods for examining patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after liver transplantation applying immunosuppressive therapy.

Materials and methods. Renoscintigraphy was performed in dynamic mode after intravenous administration of ^{99m}Tc-pentatech at a rate of 0,7-1,0 MBq/kg, followed by calculation of digital parameters reflecting the secretory-excretory function of the kidneys.

Outcomes. From 2013 to 2017, 168 patients with HCC who underwent liver transplantation were examined using renoscintigraphy. In the group of patients taking Ciclosporin, there was a significant decrease in parenchymal functional activity and secretory-excretory function of the kidneys ($p < 0.05$), compared with the group of patients who used Tacrolimus in the postoperative period. After Tacrolimus therapy, a stable long-term function of the hepatic transplant was achieved, and no signs of chronic nephrotoxicity were detected.

Conclusions. Renoscintigraphy is a sensitive method of dynamic monitoring of the evaluation of the effectiveness of postoperative treatment of patients with HCC and pathogenetic correction of immunosuppressive therapy.

Keywords: renoscintigraphy, liver transplantation, immunosuppressive therapy.

Контактна інформація:

Король Павло Олександрович

доктор медичних наук, завідувач відділення радіоізотопної діагностики Київської міської клінічної лікарні № 12
вул. Підвисоцького, 4а, м. Київ, 01103, Україна

тел. +38 (067) 721-71-60

E-mail: p.korol@online.ua