

На правах рукописи

**ПЫШКИНА
Юлия Сергеевна**

**ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
РЕНОТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия
14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

МОСКВА – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук,
профессор

Капишников Александр Викторович;

Колсанов Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

Лишманов Юрий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», руководитель научного направления Научно-исследовательского института кардиологии

Валов Алексей Леонидович, доктор медицинских наук, Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, заведующий отделением по пересадке почки

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» января 2018 года в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.027.02 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, Москва, Абрикосовский переулок, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» и на сайте организации: <http://www.med.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 201__ года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Аллотрансплантация почки является «золотым стандартом» лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности (Беляева Л.Е. с др., 2009; Jha P.K. et al., 2016; Ribeiro M.P. et al., 2016). Ведение реципиента в постренотрансплантационном периоде зависит от своевременного обнаружения патологии почечного трансплантата (Савицкий В.А. и др., 2013).

Несмотря на совершенствование протоколов иммуносупрессии, острое отторжение (ОО) и хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) остаются основными причинами потери ренотрансплантата в послеоперационном периоде (Nankivell V.J. et al., 2003; Шаршаткин А.В. и др., 2008; Прокopenko Е.И., 2010). Утрата пересаженного органа при клеточной и гуморальной формах острого отторжения отмечается у 4-17% и 35-83% реципиентов соответственно (Colvin R.V. et al., 2006; Никоненко А.С. и др., 2009; Столяревич Е.С., Томилина Н.А., 2009), а при хронической трансплантационной нефропатии частота такого неблагоприятного исхода составляет 30% (Прокopenko Е.И., 2010).

Дисфункция аллотрансплантата нередко характеризуется латентным течением, а возникающие после пересадки почки осложнения имеют неспецифическую, зачастую стертую симптоматику и сходные клинико-функциональные проявления (Столяревич Е.С., Томилина Н.А., 2015). Указанные обстоятельства придают особое значение своевременному получению объективной инструментальной информации о формировании патологии трансплантированной почки. Достоверность и качество этих сведений имеет решающее значение для определения тактики ведения реципиента.

Степень разработанности темы. Оценка функции пересаженной почки – одна из главных задач посттрансплантационного периода. Среди лучевых технологий неинвазивного мониторинга почечного трансплантата (ПТ) детально изучен и широко применяется ультразвуковой метод (Садовников В.А., 1998; Сандриков В.А. и др., 2008; Крайник Н.А. и др., 2016).

В то же время при трансплантации почки недостаточно раскрыты возможности нефросцинтиграфии, которая обеспечивает раннюю диагностику степени и характера ренальной дисфункции (Лишманов Ю.Б. и др., 2013; Ayaz S. et al., 2014; Веснина Ж.В., 2016). Отражение в литературе нашли лишь некоторые радионуклидные параметры состояния ренотрансплантата (Хубутя М.Ш. с др., 2011; Лазарева Е.Н., Чехонацкая М.Л., 2015).

Перспективным подходом к совершенствованию мониторинга почечного трансплантата может явиться разработка принципов диагностического взаимодействия радионуклидной и ультразвуковой визуализации при распознавании и дифференцировке постренотрансплантационных осложнений. Однако это направление, требующее применения многомерного анализа, практически не изучено. Методами радионуклидной диагностики не оценено влияние на функцию ренотрансплантата очаговых повреждений почки, кото-

рые могут формироваться в пересаженном органе (Антонов О.В. с др., 2013; Grabe M. et al., 2015). Совершенствование методов компьютерной обработки изображений тесно связано с развитием радионуклидной диагностики (Котина Е.Д. с др., 2014). Однако, применительно к задаче посттрансплантационного мониторинга, информационные технологии для объективной количественной оценки данных реносцинтиграфии нуждаются в дальнейшей разработке.

Таким образом, среди проблем трансплантологии остается актуальной задача улучшения выживаемости ренотрансплантата, для решения которой необходимо детальное изучение возможностей радионуклидной визуализации в комплексном мониторинге состояния пересаженной почки.

Цель исследования. Улучшение диагностики постренотрансплантационных осложнений у реципиентов на основе радионуклидной визуализации с применением цифрового анализа сцинтиграмм в комплексе с ультразвуковыми, клинико-лабораторными и морфологическими методами исследований.

Задачи исследования:

1. Разработать алгоритмы и программное обеспечение для анализа реносцинтиграмм, позволяющие получить показатели функционального состояния пересаженной почки и количественные характеристики аккумуляции нефротропного индикатора в паренхиме ренотрансплантата.

2. Изучить результаты радионуклидной визуализации ренотрансплантата, сопоставить сцинтиграфические функциональные параметры с клиническими данными, показателями комплекса диагностических тестов, пункционной биопсией и оценить диагностическую эффективность использованных методов.

3. Оценить распространенность паренхиматозных дефектов распределения нефротропного радиофармпрепарата в пересаженной почке и проследить их влияние на функцию аллотрансплантата.

4. Установить возможности многомерного дискриминантного анализа на основе радионуклидных и ультразвуковых параметров в дифференциальной диагностике постренотрансплантационной патологии.

Научная новизна исследования. Предложены новые методики обработки радионуклидных изображений на основе деконволюционного анализа, а также яркостных и геометрических характеристик сцинтиграмм при пороговой обработке (свидетельства Роспатента о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2015613442 от 16.03.2015 г. и № 2015660430 от 30.09.2015 г.). Изучена эффективность разработанных информационных технологий при выявлении патологии ПТ в сопоставлении с данными морфологического исследования биоптатов почки.

Определена диагностическая эффективность радионуклидных методов у реципиентов почки. Продемонстрированы возможности радиоизотопных методов исследования при выявлении острого отторжения и хронической трансплантационной нефропатии.

Представлены новые данные по оценке функционально-морфологического состояния почечного трансплантата с помощью методов радионуклидной диагностики. Установлены параллели между выраженностью очаговых дефектов распределения нефротропного индикатора и функционально-морфологическим состоянием почечного трансплантата.

Предложена дискриминантная модель и диагностический алгоритм на основе кинетических радионуклидных и ультразвуковых параметров, позволяющие оптимизировать показания к проведению биопсии у реципиентов по результатам классификации постренотрансплантационных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны информационные технологии анализа реносцинтиграмм, позволяющие получить точную количественную характеристику кинетики и паренхиматозного распределения нефротропного радиофармпрепарата (РФП).

Доказана высокая диагностическая эффективность радионуклидной визуализации при выявлении постренотрансплантационных осложнений. Определены надежные радионуклидные параметры для оперативной оценки функционального состояния ренотрансплантата. Установлена высокая частота формирования очаговых дефектов паренхимы ренотрансплантата, ассоциированных с дисфункцией почки, что требует учета этого фактора в оценке тяжести поражения ПТ и предупреждения возникновения локальных поражений пересаженной почки на этапах ренотрансплантации. Многомерное дискриминантное моделирование на основе радионуклидных и ультразвуковых параметров позволяет оптимизировать показания для биопсии почечного трансплантата и снизить риск возникновения постбиопсийных осложнений и стрессовых ситуаций у реципиентов.

Клиническим результатом внедрения радионуклидных критериев и разработанных компьютерных программ в практику является более точная и своевременная оценка состояния ПТ, что дает возможность повысить уровень выживаемости ренотрансплантата.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Разработанные информационные технологии компьютерной обработки и анализа реносцинтиграмм позволяют дать объективную количественную оценку морфофункциональным изменениям трансплантированной почки.

2. Радионуклидная визуализация является высокоинформативным методом мониторинга состояния почечного трансплантата. Параметры радионуклидного исследования отражают нарушения функции пересаженной почки, обладают преимуществом при распознавании очаговых изменений в ее паренхиме и могут быть рекомендованы в качестве дополнительных неинвазивных тестов для своевременного выявления патологии ренотрансплантата.

3. Комплексное применение реносцинтиграфии и ультразвукового исследования позволяет получить дискриминантную модель, объединяющую функциональные, морфологические и гемодинамические критерии дисфункции ренотрансплантата и улучшить дифференциальную диагностику постренотрансплантационных осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов исследования определяется значительным объемом выборки ($n = 117$), наличием контрольной группы ($n = 50$), применением методик, адекватных задачам исследования и обработкой результатов исследования современными статистическими методами.

Научные результаты и основные положения диссертации представлены в материалах и доложены на: IV, V, VII, VIII и XI Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2010», «Радиология 2011», «Радиология 2013», «Радиология 2014», «Радиология 2017» (Москва, 2010, 2011, 2013, 2014 и 2017); II международной научно-практической конференции молодых ученых (Челябинск, 2011); Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара, 2012); 1-st International scientific conference European applied sciences: modern approaches in scientific researches (Stuttgart, Germany, 2012); международной научной конференции «Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения» (Москва, 2013); научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня основания центра «Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном медицинском центре» (Санкт-Петербург, 2013); конгрессе Российской ассоциации радиологов «Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов» (Москва, 2013); международном конгрессе VII, VIII и IX «Невского радиологического форума» (Санкт-Петербург, 2014, 2015 и 2017), VII и VIII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2014 и 2016); конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2014), II научно-практическом симпозиуме «Современные рентгенорадиологические методы диагностики и лечения в детской урологии-андрологии» (Москва, 2014); международной научно-практической конференции «Инновационные аспекты трансплантологии» (Самара, 2015); межрегиональной научно-практической конференции «Нерешенные проблемы профилактики и лечения урологических заболеваний» (Самара, 2015), III Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2017).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании коллективов кафедр лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики; оперативной хирургии, клинической анатомии с курсом инновационных технологий; госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии; урологии; факультетской терапии; общей хирургии; Самарского центра трансплантации органов и тканей; Института экспериментальной медицины и биотехнологий Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 21.06.2016).

Результаты исследования внедрены и используются при обследовании пациентов Самарского центра трансплантации органов и тканей и в лаборатории радиоизотопной диагностики Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 22 научные работы, из них 4 статьи в журналах Перечня ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, содержит 45 рисунков и 21 таблицу. Работа состоит из введения, обзора литературы, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка изученной литературы. Список литературы содержит 199 источников (70 отечественных и 129 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования.

Проведено комплексное обследование 117 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, проходивших посттрансплантационное наблюдение в Самарском центре трансплантации органов и тканей Клиник СамГМУ с 2008 по 2015 годы.

Радионуклидные, ультразвуковые, морфологические и лабораторные исследования выполнялись в отделе лучевой диагностики, патологоанатомическом отделении и в клинико-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ, а также в лаборатории радиоизотопной диагностики Самарского областного клинического онкологического диспансера и на базе радиологического отделения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина.

Критерии включения реципиентов в исследование: а) получение почечного трансплантата от трупного донора; б) возраст пациентов от 18 до 60 лет; в) первичная ренотрансплантация; г) удовлетворительное физическое и психическое состояние пациента; д) наличие информированного добровольного согласия пациента на исследование.

Критерии невключения пациентов в исследование: а) реципиенты с почечным трансплантатом от родственного донора; б) общее тяжелое состояние пациента на момент исследования; в) первично нефункционирующие трансплантаты, в том числе утратившие функцию по хирургическим причинам; г) потеря трансплантата в течение первого месяца после операции; д) сочетание осложнений ренотрансплантата, установленное по результатам гистологического исследования; е) противопоказания к проведению лучевого исследования, в соответствии с СанПиНом 2.6.1.2523-09 "Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)"; ж) отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента.

Мужчины составили 61,5% (72 пациента), женщины – 38,5% (45 пациентов) от общего числа обследуемых. Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 60 лет и в среднем составил $37,9 \pm 10,5$ лет. Все обследуемые получали иммуносупрессивную терапию по единому плану. Основной причиной, приведшей к хронической почечной недостаточности (ХПН) у реципиентов почки, был хронический гломерулонефрит (69,2%). Другими наиболее часто встречающимися причинами ХПН были поликистоз, обструктивная уропатия и гипоплазия почек. Донорами в 63,2% являлись мужчины, средний возраст донора соответствовал $39,8 \pm 10,6$ годам. Наиболее частой причиной смерти донора была черепно-мозговая травма в 70 (59,5%) случаях. Функция ПТ началась сразу после включения в кровоток у 76 пациентов (65,3%), а в 41 случае (34,7%) – начальная функция ПТ была отсроченной.

Референтным тестом являлась пункционная биопсия ренотрансплантата, которая выполнялась под контролем сонографии в течение пяти дней до или после реносцинтиграфии. Биопсию назначали пациентам, как в плановом порядке, так и при подозрении на посттрансплантационные нарушения в различные сроки после трансплантации (Kasiske V.L. et al., 2013; Столяревич Е.С., Томилина Н.А., 2015). Гистологические материалы оценивались в соответствии с критериями международной классификации Banff.

Реципиенты по результатам гистологического исследования разделены на три группы: первую (контрольную) составили 50 пациентов с нормальной гистологической картиной ПТ; вторая группа представлена 29 реципиентами с острым отторжением ПТ и третья группа – 38 обследуемых с хронической трансплантационной нефропатией.

Радионуклидная визуализация ПТ выполнена на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе "Infinita Hawkeye" и гамма - камерах MB-9100 и MB-9200 ("Gamma Muvek"). Сцинтиграфию выполняли в горизонтальном положении пациента непосредственно после введения РФП в прямой проекции. В поле зрения детектора включали почечный трансплантат, дистальную часть брюшной аорты и мочевого пузыря. После болюсного введения ^{99m}Tc -«Технемаг» (Диамед) регистрация выполнялась в двух последовательных режимах: 40 кадров по 1 секунде (сосудистая фаза) и 40 кадров по 30 секунд (секреторная и экскреторная фазы). Эффективная эквивалентная доза составила 0,007 мЗв/МБк. Для оценки паренхиматозного распределения нефротропного индикатора формировали суммарное изображение со 2 по 4 минуты после введения нефротропного индикатора, которое позволяет выявить очаговые дефекты паренхимы почки (Neubauer N. et al., 1996; Sfakianakis G.N. et al., 2000). Постпроцессинговая обработка результатов сцинтиграфии проведена с применением информационных технологий для динамической реносцинтиграфии путем деконволюционного анализа и диагностики очаговых изменений паренхимы почки при пороговой обработке сцинтиграмм, которые разработаны совместно с сотрудниками Института систем обработки изображений Российской академии наук. Ультразвуковое исследование ренотрансплантата выполнялось на ультразвуковом сканере экс-

пертного класса «Logic 5 Pro». Проводилась оценка экоструктуры и экзогенности ренотрансплантата, топометрия пересаженной почки, цветное доплеровское картирование и спектральная доплерография почечных артерий. Комплекс лабораторных исследований осуществлен на биохимических анализаторах «Cobas Integra 400+» и «902 Automatic Analyzer Hitachi».

Разработка информационных технологий компьютерной обработки радионуклидных изображений ренотрансплантата у реципиентов

Решение задач, касающихся совершенствования мониторинга функционального состояния ренотрансплантата потребовало разработки и применения программного обеспечения (рисунок 1), позволяющего получать комплекс кинетических параметров динамической сцинтиграфии почек на основе деконволюционного анализа (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015613442 от 16.03.2015 г.).

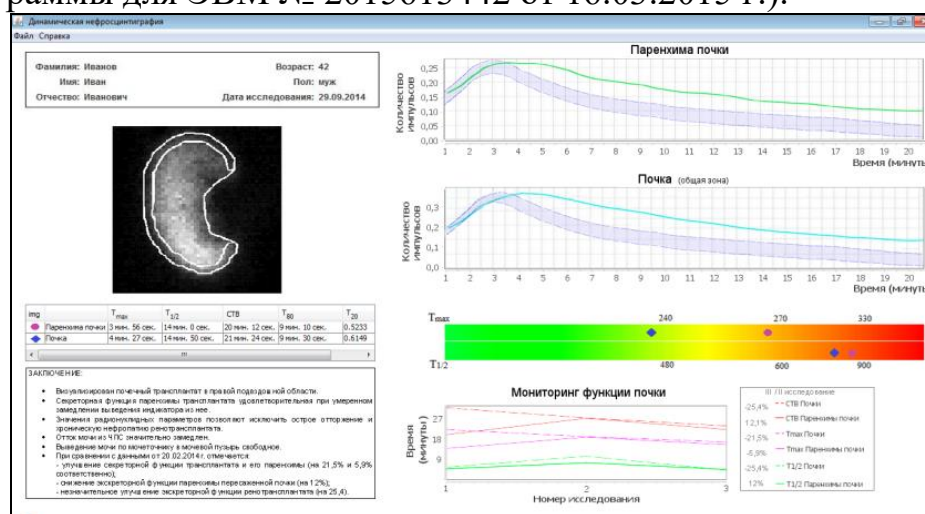


Рисунок 1. Интерфейс программы для анализа динамической реносцинтиграфии и мониторинга функции почечного трансплантата.

Для объективной количественной оценки наличия или распространенности очаговых изменений паренхимы ренотрансплантата разработан метод компьютерной обработки (рисунок 2) на основе анализа динамики яркостных и геометрических характеристик сцинтиграмм при пороговой обработке (свидетельство на программу для ЭВМ № 2015660430 от 30.09.2015 г.).

Функционально-морфологическое состояние ренотрансплантата у реципиентов

Выполнено 237 (первичных – 117, повторных и многократных – 120) радионуклидных исследований ПТ у реципиентов, которые проводились с 7 дня посттрансплантационного периода. Анализ сцинтиграфии ПТ у реципиентов проведен по следующим направлениям: 1) визуальная и количественная оценка сцинтиграмм; 2) анализ параметров, полученных в результате компьютерной обработки радиоизотопных исследований ПТ на основе деконволюционного метода; 3) определение яркостных и геометрических характеристик сцинтиграмм при пороговой обработке; 4) анализ сцинтиграфической семиотики постренотрансплантационных осложнений.

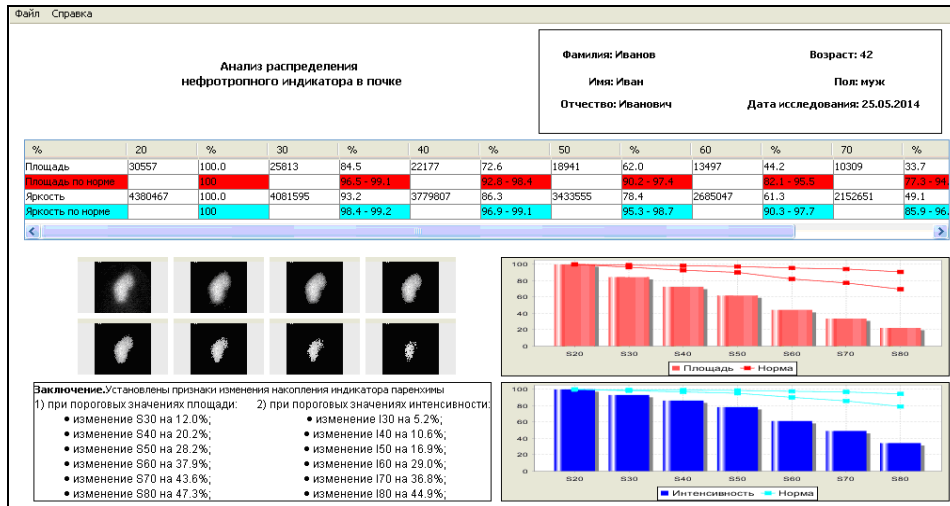


Рисунок 2. Интерфейс программы для радионуклидной диагностики очаговых изменений паренхимы почки.

Острое отторжение ПТ характеризуется следующими изменениями радионуклидных параметров: увеличение времени максимального накопления РФП (T_{max}), времени полувыведения РФП паренхиматозной (ППТ) и медуллярной (СПТ) зон; T_{80} паренхиматозной зоны; T_{80} и T_{20} СПТ и зоны, включающей весь ПТ; и уменьшение индекса выведения зон интереса паренхимы и всего ПТ ($p < 0,05$). Хроническая трансплантационная нефропатия сопровождалась удлинением T_{max} зоны интереса, включающей весь ПТ и снижением индекса выведения СПТ; индекса кортикальной задержки (ИКЗ) паренхиматозной зоны интереса; T_{20} паренхиматозной зоны ($p < 0,001$) (рисунок 3). Определена достоверность различий значений радионуклидного параметра T_{20} ПТ между группами реципиентов с острым отторжением ПТ и хронической трансплантационной нефропатией ($p < 0,05$).

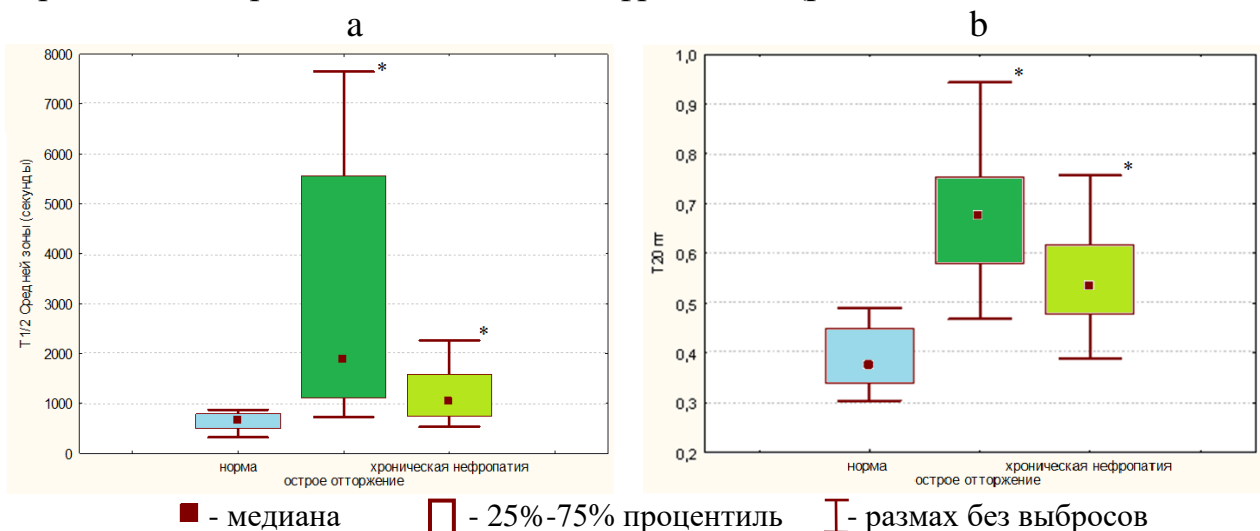


Рисунок 3. Параметры динамической реносцинтиграфии у реципиентов в пострентрансплантационном периоде: а - $T_{1/2}$ СПТ; б - T_{20} ПТ (* $p < 0,05$).

По данным ультразвуковых методов исследования, у реципиентов с ОО пересаженной почки увеличивается индекс сопротивляемости (RI) почечной,

междолевой (МДАП), дуговой артерий, снижаются ширина ПТ, высота и ширина пирамидки ПТ, диаметр почечной артерии (ДПА), скоростные параметры кровотока почечной артерии в диастолу (V_{diast}), скоростные параметры кровотока дуговой артерии в систолу (V_{sist}); V_{sist} , V_{diast} , RI и пульсаторный индекс (PI) междольковой артерии ($p < 0,05$). При ХТН происходит увеличение размеров высоты и ширины пирамидок ПТ, размеров почечного синуса, RI почечной и дуговой артерий; RI и PI междолевой и PI междольковой (МДкАП) артерий; снижаются: V_{sist} и V_{diast} почечной и междольковой артерий; V_{diast} междолевой артерии, V_{sist} дуговой артерии ($p < 0,05$). Между группами реципиентов с острым отторжением ПТ и хронической трансплантационной нефропатией установлена достоверность различий следующих ультразвуковых параметров: ширина ПТ; высота и ширина пирамидки ПТ; V_{diast} почечной и междольковой артерий; RI междолевой, дуговой и междольковой артерий; PI междольковой артерии. Установлено отсутствие достоверных корреляционных взаимосвязей ультразвуковых и радиоизотопных параметров, которое свидетельствует о том, что данные методы отражают различные стороны патогенеза постренотрансплантационных осложнений.

Проведена оценка лабораторных показателей крови и мочи реципиентов разных групп. У пациентов с ОО пересаженной почки регистрировали снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличение уровня креатинина ($p < 0,001$). При ХТН – увеличение уровней мочевины, креатинина, мочевой кислоты и снижение СКФ ($p < 0,025$). Анализ корреляции лабораторных и радиоизотопных параметров выявил достоверную прямую связь между уровнями креатинина, мочевины, мочевой кислоты, СКФ и большинством радионуклидных параметров. Наличие корреляционных взаимосвязей данных нефросцинтиграфии с лабораторными параметрами подтверждает способность радионуклидных параметров оценивать функцию ПТ. Гетерогенная структура корреляционных зависимостей радиоизотопных и лабораторных тестов указывает на самостоятельное диагностическое значение данных реносцинтиграфии.

Данные литературы (Шаршаткин А.В. и др., 2008; Park U.J. et al., 2013; Ayaz S. et al., 2014) указывают на возможное влияние на функциональное состояние ПТ половой принадлежности, возраста донора и реципиента почки, а также расположения аллотрансплантата.

Изучение расположения ПТ выявило, что ренотрансплантат с нормальной гистологической картиной чаще регистрировался у реципиентов с вертикально (46,3%) расположенным ПТ в левой половине подвздошной области (51,52%), а при патологии (ОО и ХТН) – горизонтально расположенный ПТ в правой подвздошной области. Анализ данных о состоянии, уровне нарушений и равномерности оттока ^{99m}Tc -«Технемага» из чашечно-лоханочной системы ПТ в зависимости от расположения пересаженной почки свидетельствует об отсутствии различий между группами реципиентов. Пациенты с нормальной гистологической картиной ренотрансплантата чаще регистрировались в возрастной группе от 51 года до 60 лет (28,6% обследуемых из

группы). Реципиенты с острым отторжением ПТ – обследуемые в возрастных группах от 31 года до 40 лет (43,8%) и от 41 года до 50 лет (37,5%); с ХТН – чаще пациенты 18 – 30 лет (52,4%). Изучение влияния половой принадлежности донора и реципиента ПТ на частоту возникновения постренотрансплантационных осложнений показало, что у реципиентов, получивших почку от доноров – мужчин чаще регистрировали (36,1%) ПТ с нормальной гистологической картиной, чем от доноров – женского пола (22,2%). Острое отторжение ПТ в 55,6% случаев было выявлено у реципиентов, получивших почку от доноров – женщин, а ХТН в 38,9% исследований – от доноров – мужчин. Однако отсутствие статической достоверности перечисленных различий в данных реносцинтиграфии позволяет заключить, что возраст реципиента, гендерная принадлежность и расположение ренотрансплантата не позволяют с достаточной определенностью судить о течении постренотрансплантационного периода.

Афункциональные очаги в паренхиме почечного трансплантата при визуальном анализе суммарных сцинтиграмм паренхиматозной фазы выявлены у 97 (82,6%) пациентов. Среди них отмечались слабовыраженные (17,4%), умеренно выраженные (24,6%), значительно (29,7%) и резко выраженные (7,3%) изменения.

Количественная оценка распределения нефротропного индикатора в паренхиме пересаженной почки показала изменение геометрического (S_{80}) и яркостного (B_{80}) параметров сцинтиграмм, что свидетельствует об увеличении выраженности очаговых изменений при остром отторжении ПТ в 1,43 раза и 1,31 раза соответственно ($p < 0,05$). Отклонение указанных показателей в 3-й группы пациентов не обладало статистической значимостью. Отрицательная динамика индикаторов выраженности очаговых изменений при повторных радионуклидных исследованиях наблюдалась в 64,8% случаев. Обнаружена умеренная взаимосвязь ($p < 0,05$) сцинтиграфических показателей очаговых изменений почечного трансплантата с уровнями креатинина и СКФ (рисунок 4).

Следует подчеркнуть, что у пациентов с локальными дефектами накопления нефротропного индикатора ультразвуковое исследование не выявило очаговых изменений эхогенности ренотрансплантата.

Таким образом, очаговые дефекты паренхимы являются распространенным сцинтиграфическим признаком при визуализации почечного трансплантата и ассоциированы с его дисфункцией, что указывает на необходимость учета данного фактора при оценке тяжести постренотрансплантационных осложнений.

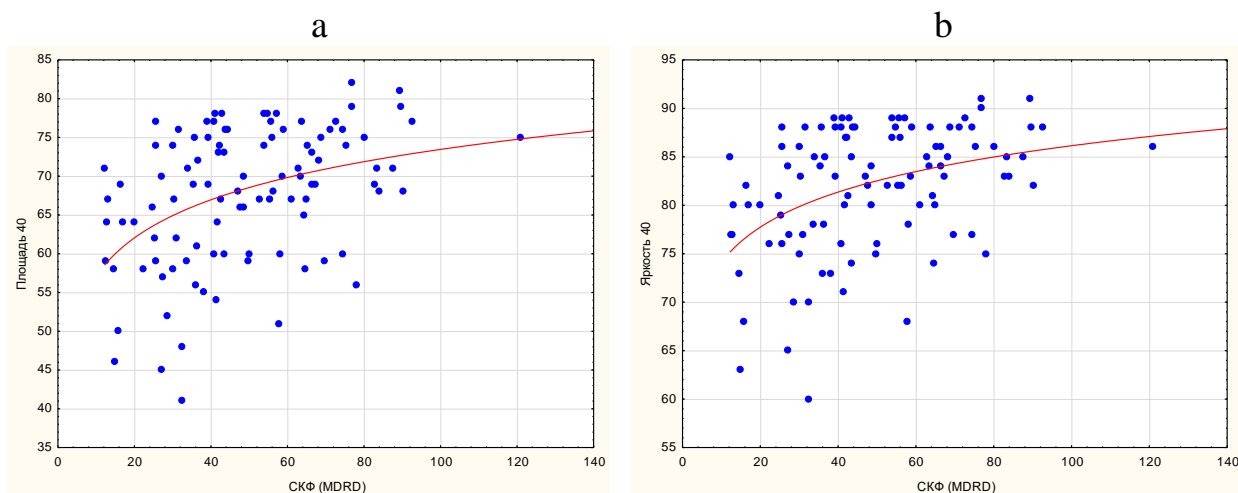


Рисунок 4. Корреляция между СКФ и S_{40} (а) и V_{40} (б) характеристиками скинтиграмм аллотрансплантата.

Диагностическая эффективность радионуклидных, лабораторных и ультразвуковых методов в распознавании осложнений постренотрансплантационного периода

Анализ диагностической эффективности (таблица 1) показал, что выполнение скинтиграфической оценки функции пересаженной почки обеспечивает уменьшение фракции ложноотрицательных результатов на 22,2% - 34,9% при остром отторжении ПТ и на 27,2% - 30,5% при ХТН по сравнению со стандартным диагностическим комплексом. Радионуклидная визуализация позволяет редуцировать фракцию ложноположительных результатов на 32,7% - 44,2% у пациентов с острым отторжением ПТ и на 31,4% - 34,4% у реципиентов с хронической трансплантационной нефропатией.

Таблица 1

Диагностическая эффективность методов лучевой диагностики и лабораторных параметров при постренотрансплантационных осложнениях

	Острое отторжение	Хроническая нефропатия
Радионуклидные методы		
Чувствительность	81,88%	79,7%
Специфичность	69,6%	71,2%
AU _{ROC}	0,78±0,03	0,78±0,05
Ультразвуковые методы		
Чувствительность	76,7%	72,1%
Специфичность	45,5%	56,1%
AU _{ROC}	0,61±0,08	0,63±0,09
Лабораторные параметры		
Чувствительность	72,17%	70,78%
Специфичность	54,8%	58,04%
AU _{ROC}	0,67±0,04	0,64±0,02

Согласно результатам оценки характеристических кривых, наибольшей информативностью при выявлении постренотрансплантационной патологии обладает время максимального накопления РФП всего почечного трансплантата: площадь под характеристической кривой (AU_{ROC}) составила $0,96\pm 0,001$ при диагностике ОО и $0,95\pm 0,002$ при ХТН (рисунок 5).

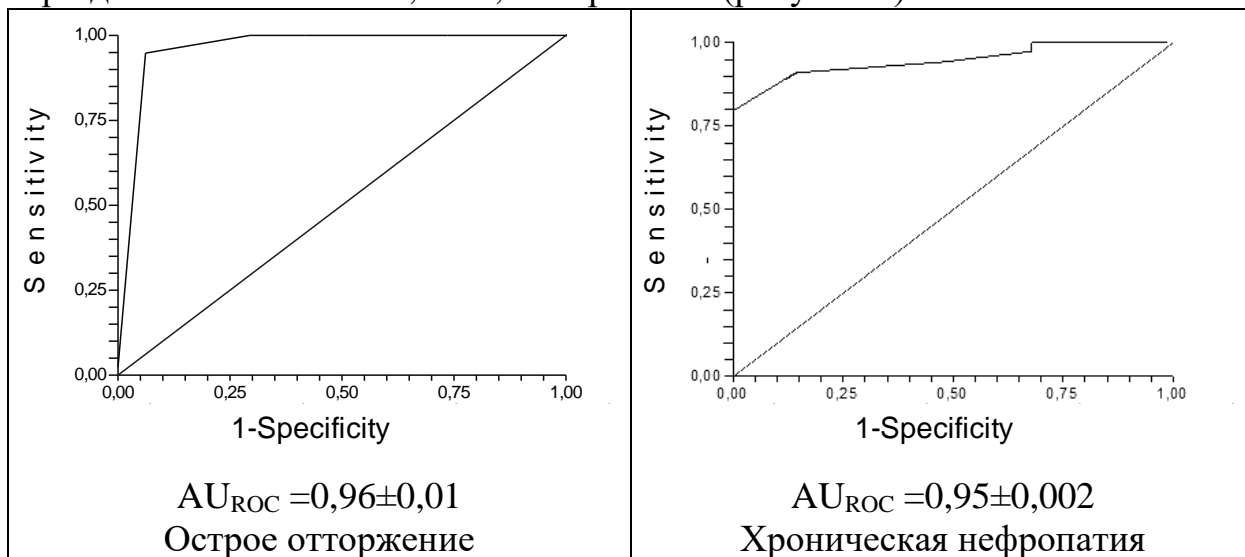


Рисунок 5. Характеристические кривые T_{max} ренотрансплантата при выявлении постренотрансплантационной патологии.

Среднее значение площадей под характеристическими кривыми ультразвуковых параметров у реципиентов при ОО ренотрансплантата составило $0,61\pm 0,08$, при ХТН – $0,63\pm 0,09$. Среди ультразвуковых критериев наибольшей диагностической информативностью в отношении острого отторжения почечного трансплантата у реципиентов обладают показатели: V_{sist} и RI почечной артерии аллотрансплантата. Чувствительность и специфичность этих параметров составили 85,91% и 66,13%; 80% и 63,75% соответственно. Среднее значение площадей под характеристическими кривыми лабораторных данных у реципиентов ниже, чем у радионуклидных параметров при ОО ренотрансплантата (0,68 и 0,78 соответственно).

Дискриминантный анализ проведен с целью разработки математической модели, улучшающей диагностику и дифференцировку постренотрансплантационных осложнений. Полученная дискриминантная модель, сформированная в многомерном пространстве радионуклидных и ультразвуковых параметров, характеризуется низкой λ Уилкса (0,18), высоким уровнем F-критериев при достаточной толерантности, что указывает на эффективное распознавание принадлежности пациента. Наибольшую дискриминирующую способность демонстрируют (таблица 2) следующие переменные: ИКЗ, $T_{1/2}$ ППТ, $T_{1/2}$ средней зоны ПТ, T_{max} ППТ, PI междольковой артерии, V_{sist} междольковой артерии и RI дуговой артерии почки (ДАП).

Распределение канонических переменных на рисунке 6 свидетельствует о хорошей дискриминации между исследуемыми группами, которая может быть осуществлена практически на основе коэффициентов классификации.

**Характеристика дискриминантной модели
постренотрансплантационных осложнений у реципиентов**

Общая λ Уилкса модели 0,18378						
Переменные	λ Уилкса	Частная λ Уилкса	F-исключения	p (F)	Толерантность	R ²
ИКЗ	0,26	0,85	4,29	0,02	0,49	0,51
T1/2 ПТ	0,21	0,91	2,56	0,09	0,51	0,49
T1/2 ППТ	0,21	0,87	3,72	0,03	0,41	0,59
PI МДАП	0,22	0,83	5,21	0,01	0,77	0,23
RI ДАП	0,24	0,77	7,58	0,01	0,49	0,51
Vsist МДкАП	0,23	0,81	6,23	0,01	0,38	0,62
Tmax ППТ	0,23	0,81	5,93	0,01	0,51	0,49
ДПА	0,21	0,91	2,57	0,08	0,79	0,21
T1/2 СПТ	0,22	0,83	5,26	0,01	0,55	0,45
Размер поч. синуса	0,21	0,91	2,71	0,08	0,82	0,18
Vsist МДАП	0,19	0,95	1,37	0,26	0,56	0,44
Шир. пирамидки ПТ	0,19	0,94	1,48	0,24	0,73	0,27

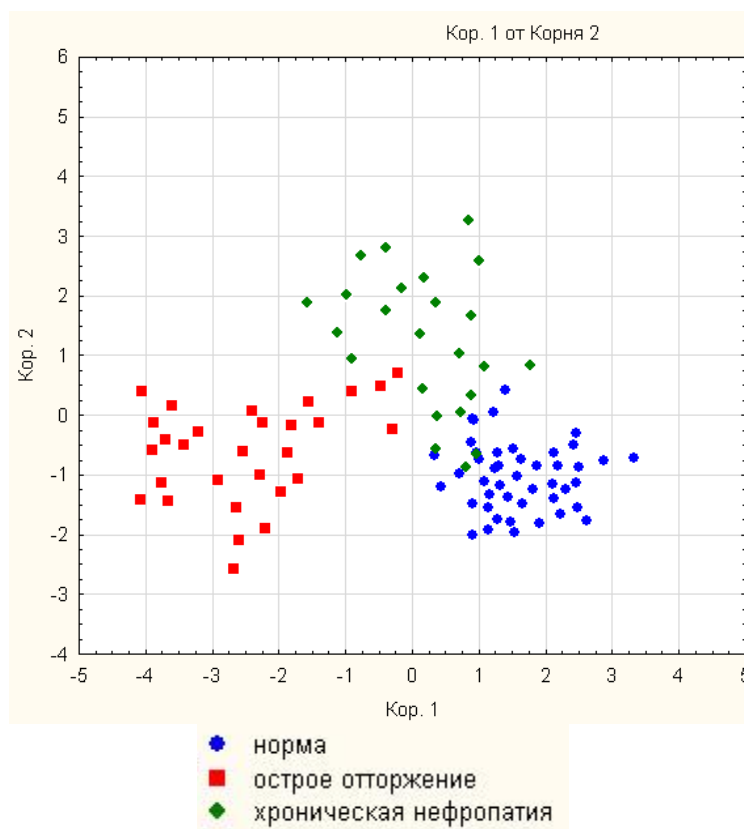


Рисунок 6. Диаграмма рассеивания канонических значений в пространстве признаков дискриминантной модели для классификации постренотрансплантационных осложнений.

Анализ работы дискриминантной модели (таблица 3) показал, что максимальная эффективность классификации получена для групп «ПТ с нормальной гистологической картиной», где доля истинно положительных значений составила 87,8%, и «острое отторжение ПТ», при котором дискриминантная модель не имела ложных интерпретаций.

Таблица 3

**Оценка эффективности дискриминантной модели
постренотрансплантационных осложнений у реципиентов**

	Правильные решения (%)	Норма	Острое отторжение	Хроническая нефропатия
Норма	87,8	36	0	5
Острое отторжение	100	0	27	0
Хроническая нефропатия	65,52	8	2	19
Всего	84,54	44	29	24

Выделение при дискриминантном анализе группы «хроническая трансплантационная нефропатия» является более сложной задачей, так как у части реципиентов имеется перекрытие с лицами 1-й и 2-й групп. Сложность дифференцировки ХТН связана, вероятнее всего, с трудностями интерпретации морфологических изменений, обусловленных различными механизмами иммунного ответа при данной патологии (Столяревич Е.С., 2010).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что реносцинтиграфия обладает достаточным диагностическим потенциалом для выявления постренотрансплантационных осложнений. Важнейшее требование к параметрам мониторинга состоятельности ренотрансплантата – наличие точных количественных критериев. Это положение явилось предпосылкой для разработки и апробации на первом этапе нашей работы (совместно с Институтом систем обработки изображений РАН) алгоритмов и программного обеспечения для анализа кинетики нефротропного индикатора и распределения РФП в пересаженной почке.

Основываясь на результатах корреляционного анализа и сопоставлений с референтным тестом, нами выделены наиболее информативные радионуклидные критерии патологии ренотрансплантата и установлены оптимальные режимы обработки для обнаружения скнтиграфических эквивалентов очаговых морфологических изменений паренхимы пересаженной почки. Многомерный дискриминантный анализ позволил интегрировать функциональные радионуклидные критерии и ультразвуковые показатели внутриорганного кровотока для распознавания патологии почечного трансплантата и своевременной коррекции лечебных мероприятий, а также оптимизировать подход к применению биопсии. Обобщение полученных результатов представлено на схеме лучевого мониторинга реципиентов, в которой отражено

применение методов для диагностики пострентрансплантационных осложнений (рисунок 7).

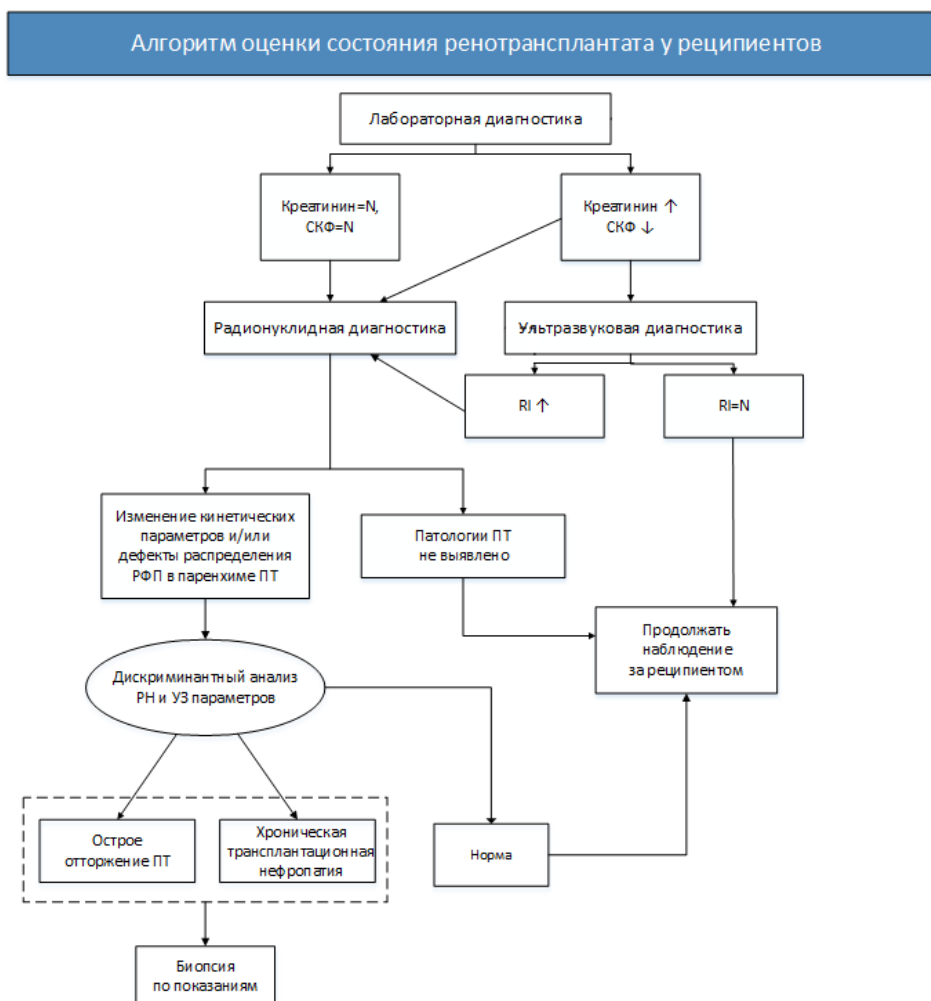


Рисунок 7. Алгоритм оценки состояния рентрансплантата у реципиента.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный комплекс информационных технологий для реносцинтиграфии пересаженной почки позволяет объективизировать функциональные нарушения путем деконволюционного анализа кинетики РФП и морфологические изменения паренхимы аллотрансплантата на основе яркостных и геометрических характеристик при пороговой обработке сцинтиграмм.

2. Радионуклидная визуализация является высокоинформативным методом диагностики пострентрансплантационных осложнений. Максимальные значения диагностической эффективности (AU_{ROC}) параметров динамической реносцинтиграфии составили при остром отторжении $0,97 \pm 0,006$ и $0,95 \pm 0,002$ при хронической трансплантационной нефропатии. Использование реносцинтиграфии уменьшает долю ложноотрицательных результатов на 22,2% - 34,9% в зависимости от характера патологии аллотрансплантата.

3. Очаговые дефекты паренхимы имеют высокую распространенность на реносцинтиграммах рентрансплантата (82,6%) и снижают функциональные

возможности пересаженной почки. Увеличение выраженности локальных дефектов функции аллотрансплантата при повторных исследованиях отмечено у 64,8% реципиентов.

4. Дискриминантная модель для оценки ренотрансплантата на основе радионуклидных и ультразвуковых параметров обладает наибольшей точностью в дифференциальной диагностике острого отторжения, не показывая ошибочных интерпретаций. Доля правильных решений многомерного анализа при распознавании нормального состояния пересаженной почки несколько ниже (87,8%), и наименьшая эффективность достигается в отношении хронической трансплантационной нефропатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Реносцинтиграфию необходимо включать в план обследования реципиентов с пересаженной почкой для своевременной диагностики дисфункции ренотрансплантата.

2. Мониторинг состояния ренотрансплантата рекомендуется проводить с использованием предложенных информационных технологий для постпроцессорной обработки результатов динамической реносцинтиграфии на основе деконволюционного анализа и количественной оценки распределения РФП в паренхиме пересаженной почки. Выбор медуллярной зоны интереса ренотрансплантата и определение кинетики тубулотропного радиофармпрепарата в данной области позволяет уточнить функциональное состояния органа.

3. Формирование очаговых изменений паренхимы в пересаженной почке требует тщательного наблюдения за состоянием реципиента и оптимизации терапии, так как является предиктором ухудшения функции ренотрансплантата за счет возможного нарастания объема нефункционирующей ткани. Суммарное изображение паренхиматозной фазы динамической реносцинтиграфии имеет достаточную информативность и может быть использовано для визуального изучения и постпроцессорной обработки радионуклидного изображения почечного трансплантата.

4. Максимальная эффективность многомерного анализа для дифференциальной диагностики постренотрансплантационных осложнений достигается при использовании комплекса радионуклидных и ультразвуковых параметров, которые следует применять в дискриминантной модели для классификации нормального состояния, острого отторжения и хронической нефропатии ренотрансплантата.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Пышкина, Ю.С. Оценка влияния расположения почечного трансплантата на функциональные параметры динамической сцинтиграфии / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников, С.И. Попова // Материалы IV Всероссийского

национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2010». – М., 2010. – С. 369.

2. Пышкина, Ю.С. Выявление нарушений уродинамики почечного трансплантата методом динамической нефросцинтиграфии / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников, А.В. Колсанов // Материалы V Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2011». – М., 2011. – С. 360.

3. Зельтер, П.М. Динамическая нефросцинтиграфия при трансплантации почки / П.М. Зельтер, Ю.С. Пышкина // Материалы II международной научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск, 2011. – С. 71-72.

4. Пышкина, Ю.С. Оценка влияния очаговых изменений паренхимы на функциональное состояние почечного трансплантата по данным динамической сцинтиграфии / Ю.С. Пышкина // Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные – медицине». – Самара, 2012. – С. 157-158.

5. Pyshkina, J.S. Potentialities of dynamic renoscintigraphy in the diagnosis state of kidney transplantation / J.S. Pyshkina // “European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches”: Papers of the 1st International Scientific Conference. – Stuttgart, Germany 2012. – P. 109-110.

6. Пышкина, Ю.С. Взаимосвязь морфологических и функциональных параметров нефросцинтиграфии у реципиентов с пересаженной почкой в посттрансплантационном периоде / Ю.С. Пышкина // **Аспирантский вестник Поволжья. – Самара, 2013. - № 1-2. – С. 131-133.**

7. Пышкина, Ю.С. Деконволюционный метод в оценке трансфера нефротропных радиофармпрепаратов у пациентов с пересаженной почкой / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников, З.А. Эркенова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. Материалы VII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2013». – М., 2013. – Том 3, № 2. – С. 150.

8. Пышкина, Ю.С. Анализ параметров динамической нефросцинтиграфии у реципиентов с почечным аллотрансплантатом / Ю.С. Пышкина, А.В. Колсанов, Е.В. Парабина // Российский электронный журнал лучевой диагностики. Материалы VII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2013». – М., 2013. – Том 3, № 2. – С. 151.

9. Пышкина, Ю.С. Клиническое значение оценки распределения радиофармпрепарата в паренхиме ренотрансплантата при нефросцинтиграфии / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников, С.Н. Ларионова, В.А. Александров // Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения: сборник материалов международной научной конференции (электронный ресурс). – М., 2013 г. – С. 127- 134.

10. Пышкина, Ю.С. Взаимосвязь параметров динамической реносцинтиграфии с лабораторными показателями у реципиентов ренотрансплантата / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников, Н.Н. Мироненко, О.Г. Кутьин // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном медицинском центре». – СПб. 2013. – С. 13.

11. Ларионова, С.Н. Корреляция пульсаторного и резистивного индексов с функцией почечного трансплантата через 6 месяцев после операции трансплантации почки / С.Н. Ларионова, А.В. Капишников, А.В. Колсанов, Ю.С. Пышкина // Конгресс российской ассоциации радиологов. Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов. Материалы конгресса. – СПб., 2013. – С. 197-198.

12. Пышкина, Ю.С. Диагностика посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки методом динамической сцинтиграфии / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников // Конгресс российской ассоциации радиологов. Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов. Материалы конгресса. – СПб., 2013. – С. 284-286.

13. Капишников, А.В. Информационная технология для анализа динамических реносцинтиграмм почечного трансплантата / А.В. Капишников, А.В. Колсанов, Ю.С. Пышкина, М.Л. Нечаевский // Материалы международного VII Невского радиологического форума. – СПб., 2014 – С. 356.

14. Капишников, А.В. Диагностика постренотрансплантационных осложнений у реципиентов по данным динамической реносцинтиграфии / А.В. Капишников, А.В. Колсанов, Ю.С. Пышкина // Российский электронный журнал лучевой диагностики. Материалы VIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2014». – М., 2014. – С. 41.

15. Пышкина, Ю.С. Дифференциальная диагностика осложнений у реципиентов ренотрансплантата по данным динамической нефросцинтиграфии / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников, А. В. Колсанов // Материалы VII Всероссийского съезда трансплантологов. – М., 2014. – С. 161-162.

16. Капишников, А.В. Возможности динамической реносцинтиграфии в диагностике посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки / А.В. Капишников, А.В. Колсанов, Ю.С. Пышкина // **Вестник трансплантологии и искусственных органов.** – М., 2014. - Т. XVI. № 2. – С. 39-45.

17. Капишников, А. В. Диагностическая эффективность радионуклидных параметров при патологии пересаженной почки // А.В. Капишников, Ю.С. Пышкина // Материалы конгресса Российской ассоциации радиологов 2014. – М., 2014. – С. 181-183.

18. Капишников, А.В. Радионуклидная визуализация при оценке функционального состояния пересаженной почки в посттрансплантационном периоде / А.В. Капишников, А.В. Колсанов, Ю.С. Пышкина // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – М., 2014. - № 11-12. – С. 89-96.

19. Пышкина, Ю.С. Эффективность деконволюционного анализа параметров реносцинтиграфии в диагностике нарушений функции пересаженной почки / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников // Материалы международного VIII неевского радиологического форума. – СПб., 2015. – С. 549-551.

20. Пышкина, Ю.С. Диагностическая роль радионуклидного исследования при нарушениях функции ренотрансплантата / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников // Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической инновационной конференции, посвященной 85-летию Клиник СамГМУ «Нерешенные проблемы профилактики и лечения урологических заболеваний». – Самара, 2015. – С. 88-94.

21. Пышкина, Ю.С. Оценка влияния очаговых изменений паренхимы ренотрансплантата на его функциональное состояние / Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников, А. В. Колсанов // Материалы VIII Всероссийского съезда трансплантологов. – М., 2016. – С. 150.

22. Гайдель, А.В. Метод анализа цифровых нефросцинтиграмм на основе яркостных и геометрических характеристик изображений / А.В. Гайдель, А.Г. Храмов, А.В. Капишников, А.В. Колсанов, Ю.С. Пышкина // **Компьютерная оптика. – 2017. – Т. 41, № 1. – С. 103-109.**

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2015613442 от 16.03.2015 «Программа для анализа динамической реносцинтиграфии и мониторинга функции почечного трансплантата» / А.В. Капишников, А.В. Колсанов, Ю.С. Пышкина, А.Г. Храмов, И.В. Федоров.

2. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2015660430 от 30.09.2015 «Программа для радионуклидной диагностики очаговых изменений паренхимы почки» / А.В. Капишников, Ю.С. Пышкина, А.В. Колсанов, А.Г. Храмов, И.В. Федоров.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДАП –	дуговая артерия почки
ДПА –	диаметр почечной артерии
ИКЗ –	индекс кортикальной задержки
МБк –	мегабеккерель
МДАП –	междолевая артерия почки
МДКАП –	междольковая артерия почки
мЗв –	миллизиверт
ОО –	острое отторжение
ППТ –	паренхима почечного трансплантата
ПТ –	почечный трансплантат
РФП –	радиофармпрепарат
СКФ –	скорость клубочковой фильтрации

СПТ –	средняя зона почечного трансплантата
ХПН –	хроническая почечная недостаточность
ХТН –	хроническая трансплантационная нефропатия
AU _{ROC} –	площадь под ROC-кривой
B –	яркостной параметр сцинтиграмм
p –	уровень достоверности
PI –	пульсаторный индекс
RI –	индекс сопротивления
S –	геометрический параметр сцинтиграмм
T1/2 –	время полувыведения РФП
T20 –	индекс ретенции (остаточная активность на 20 минуте)
T80 –	время, за которое максимальное значение ренограммы уменьшается на 20%
Tmax –	время максимального накопления РФП
Vdiast –	скоростные параметры кровотока в диастолу
Vsist –	скоростные параметры кровотока в систолу