

На правах рукописи

**МИГУНОВА
ЕКАТЕРИНА ВАЛЕНТИНОВНА**

**РАДИОНУКЛИДНЫЙ МЕТОД
В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННЫХ ОРГАНОВ
В РАННЕМ И ОТСРОЧЕННОМ ПЕРИОДАХ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва-2022

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента Здравоохранения города Москвы».

Научные консультанты:

академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Хубутия Могели Шалвович
Кудряшова Наталья Евгеньевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук **Мухортова Ольга Валентиновна**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел ядерной диагностики, ведущий научный сотрудник;

доктор медицинских наук **Амансахедов Ресулгулы Бердигулыевич**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», заведующий отделением лучевой диагностики, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации;

доктор медицинских наук **Рыжков Алексей Дмитриевич**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени акад. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория радиоизотопной диагностики, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ГБУЗ города Москвы «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте организации www.rsmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Сиротин Иван Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Радикальным методом лечения терминальных состояний при хронических заболеваниях сердца, лёгких, печени и почек является пересадка (трансплантация) органов. Достижение высокой эффективности при реализации этого метода, как показал опыт работы в этом направлении, невозможно без наличия полноценно оснащенных клиничко-диагностических лабораторных подразделений с широким спектром применяемых методов (Smith J. (2019); Sharfuddin A. (2019), Hariharan S. (2021)). В ранние сроки после пересадки в условиях реанимационного наблюдения к методам первой линии относят рентгенографический и ультразвуковой (Collins J. (1998); Kugler C. (2005); Донова Л. (2012); Norton P. (2013)). С их помощью у постели больного выявляют признаки острой органной дисфункции, сердечно-легочной недостаточности, тромбоза, снижения кровотока и функции, инфекционных осложнений, которые без своевременного, зачастую неотложного, начала терапии лечения неминуемо приводят к утрате трансплантата (Zhu Z. (2008); Köhnkel R. (2019)). В раннем и отсроченном периоде (как правило после перевода из реанимационного отделения) достаточно широко используется метод компьютерной томографии (КТ), который наиболее информативен с введением контраста, что, в свою очередь, нежелательно в связи с токсическим действием (Ng Y. (2009); Runge V. (2015)). Магнитно-ядерная резонансная томография (МРТ), являясь перспективным методом, не всегда присутствует в арсенале возможностей клинициста (Singh A. (2010); Park S. (2014)). Методом верификации в оценке функционального состояния пересаженного органа остается морфологическое исследование материала биопсии (Stehlik J. (2018); Verhoeven J. (2018)). Радионуклидный метод (РМ) исследования, основанный на анализе накопления радиофармпрепарата (РФП) клетками пересаженных органов, демонстративен в оценке патофизиологических механизмов и выявлении нарушений функции на ранних стадиях до появления структурных изменений, определяемых при УЗИ, КТ, МРТ (Al-Mallah M. (2011); Eckenschwiller M. (2016); Benjamens S. (2018)). Отличительными характеристиками метода являются малая инвазивность, высокая воспроизводимость результатов, возможность проведения количественной оценки, небольшая лучевая нагрузка на пациента. При этом стоимость РМ несколько меньше КТ и МРТ, что делает РМ оптимальным для мониторинга функции органов после пересадки и оценки эффективности лечебных мероприятий.

Степень разработанности темы исследования

Поскольку РМ прежде всего оценивает функцию, то его применение необходимо

для получения данных и последующего сопоставления их с результатами морфологического исследования (Wenning C. (2015)). Глубина современных представлений о патологических процессах, которые могут возникнуть в пересаженном органе, диктует необходимость разработки новых скintiграфических параметров и расширения изучаемых функций органов после пересадки (Telenga E. (2019)). По мере накопления опыта скintiграфические методики расширялись и дополнялись (Benjamens S. (2020); Singh A., (2010)). Однако более современные наборы данных до сих пор в большинстве исследований не были сопоставлены с клинико-биохимическими результатами. Особенно не были применены и проанализированы радионуклидные методики в группе пациентов после пересадки лёгких. Известно, что пожизненное назначение иммуносупрессивных препаратов не может не оказывать доза-зависимого эффекта на функцию пересаженного органа, что, к сожалению, пока не проанализировано РМ к настоящему времени.

Таким образом, актуальность изучения использования РМ в органной трансплантологии диктуется необходимостью анализа накопленных данных для определения возможностей и значения радионуклидных методик, выбора наиболее значимых показателей для мониторинга функции пересаженных органов и раннего выявления осложнений. Возможность сопоставления радионуклидных параметров с клинико-биохимическими и патоморфологическими данными повысит эффективность и результативность не только диагностики различных осложнений, но даст клиницистам новое понимание патогенеза изменений в пересаженных органах на различных этапах трансплантационного периода. Исходя из этого положения, были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования - определить значение радионуклидного метода в оценке функции пересаженных органов в раннем и отсроченном периодах после трансплантации.

Задачи исследования

1. Изучить изменения функции ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) пересаженной печени; определить наиболее информативные показатели для оценки ее функции.
2. Изучить изменения клиренсной, поглотительной, желчевыделительной функции гепатоцитов пересаженной печени в раннем и отсроченном периодах после пересадки.
3. Изучить изменения вентиляции и перфузии пересаженных лёгких в раннем и отсроченном периодах после пересадки; определить наиболее информативные показатели для оценки функции пересаженных лёгких.

4. Изучить изменения перфузии и функции миокарда пересаженного сердца в раннем и отсроченном периодах после пересадки; определить наиболее информативные показатели для оценки функции пересаженного сердца.

5. Изучить изменения перфузии, фильтрационной и экскреторной функции пересаженной почки в раннем и отсроченном периодах после пересадки; определить наиболее информативные показатели для оценки функции пересаженной почки.

6. Разработать модифицированный способ метки аутолейкоцитов для поиска очага воспаления у пациентов с лихорадкой неясного генеза, подвергшихся пересадке органов.

7. Определить взаимосвязь радионуклидных параметров с клинико-биохимическими и патоморфологическими данными у больных, перенесших пересадку органов.

Научная новизна

1. Научно обоснована целесообразность применения радионуклидного метода в оценке функции печени, лёгких, сердца и почки в раннем и отсроченном периоде после пересадки.

2. Разработаны критерии оценки нарушения функции ретикулоэндотелиальной функции пересаженной печени и их взаимосвязь с результатами патоморфологического исследования биопсии печени.

3. Внедрена в клиническую практику методика вентиляционно-перфузионной скинтиграфии с оценкой альвеолярно-капиллярной диффузии и впервые у пациентов после пересадки лёгких представлены выявленные нарушения вентиляции и перфузии в раннем и отдаленном периоде.

4. Впервые внедрен в клиническую практику метод оценки митохондриальной функции у пациентов после пересадки сердца и определен критерий выявления митохондриальной дисфункции.

5. Определена прогностическая ценность радионуклидного метода при желчных и мочевых затеках при пересадке печени и почек.

6. На основании статистического анализа определены наиболее информативные параметры радионуклидного метода, отражающие состояние функции органов после пересадки в раннем и отсроченном периодах.

7. Впервые сопоставлены радионуклидные показатели с клинико-биохимическими и патоморфологическими данными у пациентов после пересадки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны радионуклидные критерии оценки нарушения функции пересаженных печени, лёгких, сердца и почки для ранней диагностики и коррекции осложнений. Разработан алгоритм обследования больных с пересаженными органами с включением радионуклидных исследований, необходимый для планирования вида и объема лечения при нарушении функции. Разработанные критерии радионуклидного исследования в раннем и отсроченном периоде у пациентов с пересаженными органами (печенью, лёгкими, сердцем, почкой) сопоставлены с клинико-биохимическими и патоморфологическими данными и подтверждают возможность раннего выявления нарушения функции для улучшения результатов лечения и продления удовлетворительной функции трансплантата. Сравнение результатов позволяет проводить высокoeffективный мониторинг функции пересаженных органов, отмечать динамику в их состоянии. Кроме того, подобный мониторинг функции пересаженного органа может быть еще одним способом уменьшения числа избыточных биопсий.

Методология и методы исследования включала оценку клинико-биохимического статуса, определение концентрации уровня иммуносупрессии (по концентрации такролимуса) и патоморфологических результатов, проведенных эндомиокардиальных биопсий и биопсий печени, с данными радионуклидного исследования. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. Произведен отбор больных и статистическая обработка результатов. В ходе исследования были применены различные статистические методы анализа количественных и качественных признаков.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Сцинтиграфия печени с ^{99m}Tc -Технефитом позволяет оценить функцию ретикулоэндотелиальной системы пересаженной печени до появления структурных изменений органа.
2. Гепатобилисцинтиграфия с ^{99m}Tc -Бромезидой позволяет выявить минимальные желчные затёки, количественно оценить функцию паренхимы пересаженной печени, транспортную функцию протоков и характеризует состояние анастомоза, включая формирование стриктур до появления структурных изменений.
3. Вентиляционная сцинтиграфия лёгких с ^{99m}Tc -Пентатехом с определением показателя скорости альвеолярно-капиллярной диффузии и перфузионная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Макротехом позволяют выявлять нарушения вентиляции и перфузии пересаженных лёгких на ранних стадиях.
4. Перфузионная ОФЭКТ миокарда с расчетом вымывания ^{99m}Tc -Технетрила - способ определения митохондриальной функции пересаженного сердца, которая

свидетельствует о ранних проявлениях дисфункции миокарда.

5. Динамическая ангионевроцинтиграфия с ^{99m}Tc -Пентатехом позволяет отдельно оценить перфузию, фильтрационную и экскреторную функции пересаженной почки для дифференциальной диагностики и своевременной коррекции нарушений функции.

Степень достоверности результатов исследования

Работа основана на статистическом анализе данных обследования 387 пациентов. Из них 156 пациентов после пересадки печени (153 после ортотопической трансплантации печени (ОТП) и 3-е после родственной трансплантации правой доли печени), 27 пациентов после трансплантации лёгких (ТЛ), 23 пациента после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) и 181 пациент после аллогенной трансплантации трупной почки (АТП), находившихся на лечении в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в период с 2013 г. по 2021 г. (до июня 2021 включительно). В группе пациентов после пересадки печени использован ретроспективный анализ архивного материала. Всего выполнено 1169 радионуклидных исследований.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на Невском радиологическом форуме – 2014, посвященному 100-летию юбилею Санкт-Петербургского радиологического общества, (Санкт-Петербург, 4-6 апреля 2014 г.); VI конгрессе Московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь», (10-11 июня 2015 г.); VII научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика-2015; «Радиология-2015»; IX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов, (Москва, 26-28 мая 2015г.); Невском радиологическом форуме – 2015, (Санкт-Петербург, 10-12 апреля 2015 г.); 6-й научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология: трансплантация органов», (Москва, 5 июня 2015 г.); Congress of the European Association of Nuclear Medicine, (10-14 October 2015, Hamburg, Germany); IV Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология», (Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2016г.); Congress of the European Association of Nuclear Medicine, (15- 19 October 2016, Barcelona, Spain); XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017», (Москва, 23–25 мая 2017 г.); 7-й научно-практической конференции совместно с образовательной сессией «Московская трансплантология: трансплантация органов. Жизнь после трансплантации», (Москва, 17 мая 2017г.); Congress of the European Association of Nuclear Medicine, (21- 25 October 2017, Vienna, Austria); XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и

терапевтов «Радиология – 2018», (Москва, 22–24 мая 2018 г.); Невском радиологическом форуме, (Санкт-Петербург, 27-28 апреля 2018 г.); IV съезде Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана, (Ташкент, 13–14 сентября 2018 г.); EANM'18: Congress of the European Association of Nuclear Medicine, (13-17 October 2018, Düsseldorf, Germany); VIII International Euroasian Congress of Surgery and Hepatogastroenterology, (Azerbaijan, Baku, 11-14 September 2019); XXVI Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, (Санкт-Петербург, 18-20 сентября 2019 г.); XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2020», (Москва, 16-18 сентября 2020 г.); на конгрессе Российского Общества Рентгенологов и Радиологов, (Москва, 9-11 ноября 2020 г.) (on-line); XV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2021», (Москва, 5-27 мая 2021 г.); 9-й Научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология. Пути развития и совершенствования трансплантационных программ», (Москва, 10 июня 2021 г. (on-line).

Личный вклад автора

Автору принадлежит выбор темы исследования диссертационной работы и ее реализация. Автором самостоятельно проведен углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, составлен план научной работы, разработаны методологии, определены место и значение радионуклидного исследования (РИ) в лечебно-диагностическом процессе у пациентов после пересадки органов. Автор самостоятельно исследовал функции пересаженных органов (печени, легких, сердца, почки), проводил анализ, систематизацию и интерпретацию клинических, лабораторных и инструментальных данных, статистическую обработку и описание полученных данных, написание и оформление основных публикаций по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 паспорта специальности Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования внедрены в работу отделения радиоизотопной диагностики, отделения трансплантации почки и поджелудочной железы, Центра трансплантации печени, торакального хирургического отделения, отделения неотложной кардиохирургии, вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца и отделения неотложной коронарной хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского»

ДЗМ. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу Центра ядерной медицины центральной клинической больницы «РЖД-Медицина». Основные результаты и выводы диссертационной работы включены в лекционный материал и мастер-классы для студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского» ДЗМ.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, 21 публикация в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, из которых 16 рекомендованы ВАК для докторских диссертаций и 3 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, литературного обзора и 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 232 источников (33 отечественных и 199 зарубежных публикаций). Текст диссертации изложен на 318 страницах машинописного текста, включает 72 таблицы и 96 рисунков.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После ОТП статическая сцинтиграфия печени (СП) с ^{99m}Tc -Технефитом выполнена 77 пациентам (46 мужчинам и 31 женщине, средний возраст $46,8 \pm 12,1$ и $45,5 \pm 12,7$ л соответственно), 18 пациентам исследование выполнено повторно, всего 231 исследование. СП проводили после в/в введения 100-150 МБк (лучевая нагрузка 0,004 мЗв/МБк) в статических проекциях (по 300 сек) с определением захвата РФП селезенкой (С%), печенью (П%), костным мозгом (Км%) и левой долей печени (Лд%, Лд пл). В режиме «все тело» (ВТ) шаг 20 см в мин, определяли захват печенью (Пвт%), удельный захват печенью (УЗПвт) и захват селезенкой (Свт%) и выполняли ОФЭКТ (zoom 1,0; 60 кадров x 30 сек, 6° шаг, матрица 128x128 pxls).

После пересадки печени гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ) с ^{99m}Tc -Бромезидой выполнена 79 пациентам (47 мужчинам и 32 женщинам, средний возраст $44,3 \pm 11,9$ и $49,9 \pm 8,7$ л соответственно), 18 повторно. Из них 76 после ОТП и 3-им после выполнения родственной трансплантации правой доли печени, всего 194 исследования. Исследование проводили после в/в введения 100-150 МБк (лучевая нагрузка 0,0028 мЗв/МБк) в динамическом режиме 1 кадр/мин. Определяли время полуочищения крови (клиренс) – $T_{1/2}$ клир., максимального накопления и полувыведения для печени ($T_{\text{макс}}$ и $T_{1/2}$) и общего желчного протока ($T_{\text{макс}}$ и $T_{1/2}$ ОЖП). При видимой задержке РФП в области анастомоза или подозрении на желчный затек проводили ОФЭКТ (zoom 1,0; 60 кадров x

30 сек, 6° шаг, матрица 128x128 pxls) с указанием времени от момента завершения динамической записи.

После двусторонней трансплантации лёгких (ТЛ) обследовано 27 пациентов (16 мужчин и 11 женщин, средний возраст $33,8 \pm 8,0$ и $32,7 \pm 5,7$ л соответственно), повторно обследовано 4 пациента, всего 248 исследований, которым выполнена вентиляционная сцинтиграфия (ВС) и перфузионная сцинтиграфия (ПС) лёгких. ВС проводили с ингаляционным введением с ^{99m}Tc -Пентатеха 500 МБк в 2,0 мл физраствора (лучевая нагрузка 0,01 мЗв/МБк), динамическая запись 20 мин (1 кадр/мин), в статических проекциях (500 000 имп/кадр, матрица 64x64 pxls) и ОФЭКТ (zoom 1,0; матрица 128x128 pxls, шаг 15°, 24 кадра с экспозицией 20 с/кадр). Визуально определяли зоны нарушенной вентиляции и период полупроницаемости РФП – $T_{1/2}$ альвеолярно-капиллярной диффузии (АКД). ПС проводили после в/в введения ^{99m}Tc -Макротеха 80-120 МБк (лучевая нагрузка 0,005 мЗв/МБк) с регистрацией динамической записи (1 кадр/сек – 1 мин) в статических проекциях (300 000 имп/кадр, матрица 128x128 pxls) и режиме ВТ. Определяли периоды полуопорожнения правого желудочка ($T_{1/2}$ ПЖ) и легочной артерии ($T_{1/2}$ ЛА); величину легочного кровотока (Рлк, %) в легочных полях; накопление в каждом лёгком от ВТ (ЛЛвт, % и ПЛвт, %). Рентгеновскую КТ начинали с топограммы, с зоной интереса от верхушек легких до задних отделов реберно-диафрагмальных синусов, время сканирования 30 с (лучевая нагрузка при КТ в среднем составляла 4-6 мЗв).

После ОТТС обследовано 23 пациента (18 мужчин и 5 женщин, средний возраст $51,9 \pm 8,7$ л и $48,0 \pm 10,8$ л соответственно), 5 пациентов обследовано повторно, 3-е трехкратно, всего 74 исследования. Перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда синхронизированную с ЭКГ проводили после в/в введения с ^{99m}Tc -Технетрила 500-650 МБк (лучевая нагрузка 0,009 мЗв/МБк) через 45-60 мин и 4-6 ч в режиме (zoom 1,3; 45 с, 6° шаг, матрица 64x64 pxls). Оценивали количественные и скоростные показатели обоих желудочков, фазовое и амплитудное изображение, определяли коэффициент вымывания (КВ, %) при сравнении среднего счета на ранних и отсроченных изображениях.

После АТПП обследован 181 пациент (102 мужчины и 79 женщин, средний возраст $44,5 \pm 8,0$ и $46,7 \pm 11,6$ л соответственно), 30 пациентам с отсроченной функцией трансплантата и первично-нефункционирующим трансплантатом (ПНФТ) исследование выполняли повторно, всего 422 исследования. Динамическую ангионевросцинтиграфию (ДАНСГ) с ^{99m}Tc -Пентатехом 100-120 МБк (лучевая нагрузка 0,002 мЗв/МБк) проводили по протоколу: статическая запись шприца с РФП до введения (10 с), динамическая запись с регистрацией ангиофазы (кадр/с, 1 мин) и паренхиматозной фазы (кадр/20 с, 60 кадров),

статическая запись шприца с остаточной активностью (10 с) и место в/в введения (30 с) для коррекции вычислений. Определяли тип кривой (паренхиматозная, гипоиостенурическая, афункциональная), индекс перфузии по Nilson (ИП), индекс фильтрации (ИФ) в интервале 2-3 мин, Тмакс, $T_{1/2}$, коэффициенты захвата почка/фон на пике и 20 мин, коэффициент выведения пузырь/почка, время появления мочевого пузыря и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Радионуклидные исследования, проведенные в период госпитализации по поводу пересадки органа, принято считать ранними исследованиями. Отсроченные исследования проведены при повторной госпитализации (с признаками дисфункции трансплантата или для динамического обследования согласно национальным клиническим рекомендациям) в разных группах в разные сроки, пояснения по формированию представлены в соответствующих главах. Все пациенты прооперированы хирургами-трансплантологами НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в период с 2004 г. по 2021 г. Исследование одобрено комитетом по этике НИИ СП им. Н. В. Склифосовского (протокол №6-21 от 15.06.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка новых показателей для оценки функции пересаженной печени

В контрольной группе добровольцев ($n=11$) без признаков системного заболевания, заболевания печени и системы крови на статических кадрах отмечали накопление в РЭС печени (П%) - $47,5 \pm 1,5\%$ с допустимым вкладом левой доли (Лд%) - $31,0 \pm 3,5\%$, печени от «всего тела» - Пвт%, вклад селезенки определяли на статических кадрах в задней проекции (С%) - $11,9 \pm 4,1\%$ и от «всего тела» (Свт%) - $3,9 \pm 0,5\%$, и костным мозгом на уровне тел 3-х поясничных позвонков (Км%) - $6,9 \pm 1,1\%$. Для учета размера органа разработан критерий удельного захвата печенью от всего тела (УЗПвт), который вычисляли по формуле - $УЗПвт = (H1/V1 + H2/V2) \times 5000$, где

H1 - средний счет импульсов печени на скintiграмме в передней проекции,

V1 - общий счет импульсов всего тела на скintiграмме в передней проекции,

H2 - средний счет импульсов печени на скintiграмме в задней проекции,

V2 - общий счет импульсов всего тела на скintiграмме в задней проекции.

В контрольной группе УЗПвт составил $1,73 \pm 0,05$, а в группе пациентов с пересаженной печенью ($n=26$), без признаков дисфункции трансплантата (по данным биохимического анализа крови (имел место умеренный цитолиз) и данным УЗИ) показатель УЗПвт составил - $1,19 \pm 0,07$, что связано с иммуносупрессивным воздействием препаратов, пожизненно принимаемых пациентами. В частности, такролимуса, эффект

влияния которого дозозависим¹. Для повышения точности получаемых данных о состоянии трансплантата был определен параметр, учитывающий концентрацию такролимуса в крови пациента для вычисления скорректированного показателя:

УЗПвт с коррекцией на такролимус = УЗПвт + К×Тк, где

Тк - концентрация такролимуса в периферической крови, нг/мл,

К = 0,09 – экспериментально вычисленный поправочный коэффициент, учитывающий захват ^{99m}Tc-технефита пересаженной печенью без влияния иммуносупрессивной терапии. При получении значений, выходящих за пределы интервала $1,63 \leq \text{УЗПвт} \leq 1,83$ можно сделать вывод о дисфункции РЭС пересаженной печени.

В интервале до 24-х часов от радионуклидного исследования проведен общий и биохимический анализ крови, выполнена коагулограмма. В день исследования (n=21, 27,3%) определена концентрация такролимуса и до 12 сут. выполнена биопсия печени (n=47, 61,0%).

Определение функции ретикуло-эндотелиальной системы в раннем периоде после пересадки печени

В 1-ю группу включено 43 пациента, обследованных в раннем периоде после пересадки, медиана возраста 46,0 [36,0;54,0] л. По результатам СП выявлены признаки выраженного снижения функции РЭС печени (Пвт%) с резким снижением УЗПвт по сравнению с контрольной группой (таблица 1), достоверные радиодиагностические признаки преобладания активности РЭС селезенки (С%, Свт%) и наличия признаков портальной гипертензии ($p < 0,0001$).

Таблица 1 - Распределение сцинтиграфических параметров у пациентов в различные сроки после пересадки печени, в контрольной группе и при ДЗП

показат. группа	Лд%	С%	Км%	Пвт%	Свт%	Лд пл%	Пс/Cs	УЗПвт
Контр. гр. (n=11)	31,0 ±3,5	11,9 ±4,1	6,9 ±1,1	47,5 ±1,5	3,9 ±0,5		3,1 ±0,2	1,73 ±0,05
1 группа (n=43)	31,0 [27,0; 33,0]	5,0 [24,0;41, 12]	9,31 [6,8; 33,0]	39,30 [32,5; 47,00]	12,99 [9,5; 15,90]	84,18 [75,13; 88,50]	1,34 [1,04; 2,70]	0,29 [0,25; 0,34]
2 группа (n=16)	28,04 [24,02; 31,19]	25,0 [13,38; 31,6]	7,39 [5,73; 9,06]	49,91 [44,13; 55,17]	7,79 [4,70; 14,15]	83,41 [80,0; 87,06]	2,10 [2,0; 2,93]	0,71 [0,26; 1,37]

¹ Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. Москва, 2016.

3 группа (n=16)	31,59 [29,03;35,39]	28,42 [17,09;37,03]	8,9 [5,97; 14,98]	42,29 [33,78;53,71]	10,7 [6,29;13,93]	91,01 [81,78; 99,42]	1,85 [1,6; 2,19]	0,86 [0,41; 1,35]
4 группа (n=20)	34,77 [31,32; 39,64]	8,56 [17,55; 34,42]	0,40 [6,65; 12,20]	40,27 [32,80; 48,41]	10,94 [6,35; 15,11]	93,20 [81,19; 98,78]	1,79 [1,56; 2,01]	1,08 [0,75; 1,26]
Гепатит неинфекц. (n=96)	33,9 ±0,7	19,4 ±1,0	10,9 ±1,0	49,7 ±0,8	5,9 ±0,3		2,7 ±0,1	1,28 ±0,03

В общем анализе крови отмечали умеренную эритропению $3,12 [2,61;3,62] \times 10^{12}/л$, анемию легкой степени тяжести - гемоглобин $95 [85;111] г/л$, умеренный лейкоцитоз $4,42 [3,46;6,90] \times 10^9/л$ со снижением сегментоядерных нейтрофилов за счет воспалительного процесса $67,4 [56,3;74,7] \%$, наличие бластных низкодифференцированных клеток (БНК) - $2,3 [1,4;3,10] \times 10^9/л$ и повышение СОЭ $17,5 [8,5;50,50] мм/час$. В коагулограмме выявлены признаки умеренной активации гемостаза АПТВ $34,7 [29,8;42,50] с$, показатели ПТ, ТВ, ФГ и антитромбинового времени отражали проведение активной гепаринизации. В биохимическом анализе крови выявляли повышение общего билирубина (преимущественно за счет прямой фракции), АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, ЛДГ, что указывало на уровень цитолиза. Концентрация такролимуса в день проведения радионуклидного исследования составляла $4,3 [4,1;7,9] нг/мл$.

По данным морфологического исследования биоптата печени (МИБП) 34-х пациентов (79%) индекс активности неспецифического гепатита по Knodell составлял $3,0 [2,0;4,0]$ и сильно коррелировал с показателями ЛДГ и СОЭ ($r=0,73$ и $r=-0,63$ соответственно). Признаки острого клеточного отторжения в данной группе были выявлены у одного пациента. В раннем периоде эпизоды отторжения встречаются от 10% до 30% случаев, но не оказывают значительного влияния на выживаемость трансплантата и пациента, что обусловлено современными методами лечения и успешной профилактикой острого отторжения (Levitsky J. (2017)).

Определение функции ретикуло-эндотелиальной системы в отсроченном периоде после пересадки печени

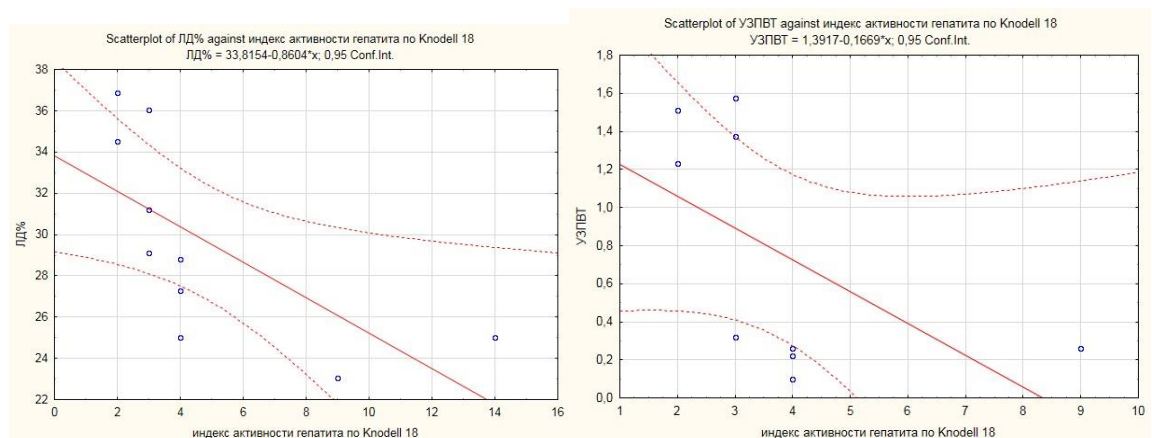
По данным литературы строгого определения периодов после пересадки печени не существует, но принимая во внимание результаты многоцентровых исследований по изменению дозировки иммуносупрессивных препаратов, среднесрочным считается период от 1 до 6-ти месяцев, а долгосрочным – свыше одного года. Нет данных о влиянии модификации режимов иммуносупрессии в период от 6-ти до 12-ти месяцев после трансплантации (Charlton M. (2018)). В связи с этим обследованных в отсроченный период

пациентов разделили на группы - до полугода (2 группа), от полугода (3 группа) и более 2-х лет (4 группа) после пересадки.

Во 2-ю группу включено 16 пациентов, медиана возраста составляла 50,5 [43,0;56,0] л., СП выполнена в интервале - 3,00 [2,0;4,5] мес. При сравнении результатов РИ в 1-ой и 2-ой группах, во-первых, отмечали регресс скинтиграфических признаков портальной гипертензии, что отражало снижение С%, Км%, Свт%. Во-вторых, рост П%, УЗПвт и снижение Лд%. Наиболее демонстративно увеличение активности РЭС печени при сравнении показателя УЗПвт (таблица 1).

В общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин 115,0[102,0;136,0] г/л, гематокрит 35,2 [30;39,7] %, умеренная лимфопения. В коагулограмме показатели существенно не отличались от нормы за исключением снижения антитромбина III 111,3 [41,0;125,5] %. В биохимическом анализе наибольший разброс по показателям в группе выявлен по уровню билирубина (обеих фракций), АЛТ, АСТ, ГТТП и ЩФ, который отражал активность гепатита и выраженность цитолиза. Концентрация такролимуса в день проведения радионуклидного исследования составляла 7,2 [6,8;7,6] нг/мл.

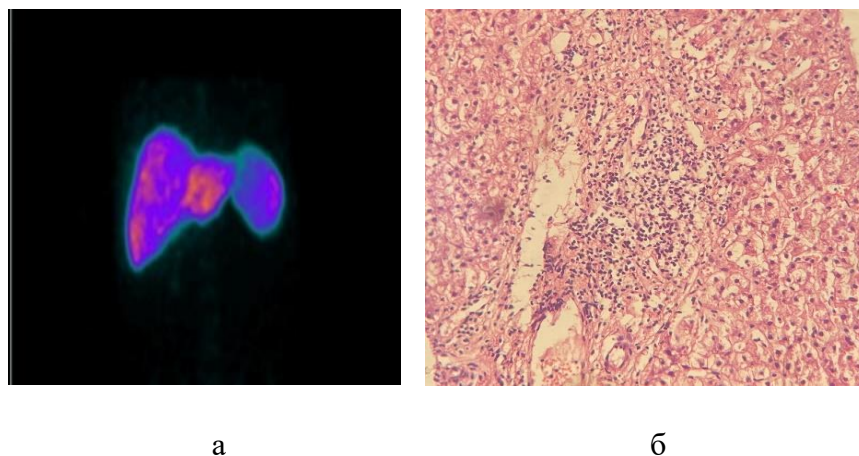
При сопоставлении скинтиграфических показателей и результатов МИБП выявлена взаимосвязь со степенью активности гепатита. Обратная сильная корреляция прослеживалась между показателями индекса активности гепатита и Лд% ($r=-0,91$) и несколько меньшая по силе обратная корреляция с УЗПвт ($r=-0,75$) (рисунок 1).



а - Корреляции между значениями захвата РФП левой доли печени (ЛД%) и индексом активности гепатита по Knodell; б - между значениями удельного захвата РФП печенью от всего тела (УЗПвт) и индексом активности гепатита по Knodell

Рисунок 1

На рисунке 2 представлены скинтиграммы печени в режиме ОФЭКТ и соответствующие скинтиграфической картине данные морфологических изменений по результатам МИБП.



а - гистологический препарат биоптата печени. Неспецифический гепатит умеренной степени активности – 3; б - Окраска гематоксилин-эозином $\times 200$

Рисунок 2 - ОФЭКТ печени и селезенки, представленный в проекции максимальной интенсивности (МІР) пациента через 3мес. после ОТП (Лд% - 36,03, УЗПвт – 1,00)

Гистологически при минимальной и низкой активности гепатита наблюдали слабо выраженные ступенчатые некрозы, различной степени выраженности дистрофические изменения гепатоцитов с низкой и умеренной воспалительной инфильтрацией менее чем в 1/3 портальных трактов (рис.2б). Активность отторжения по результатам биопсии продемонстрировала сильную прямую корреляцию с процентом захвата в костном мозге (Км%, $r=0,82$) и селезенке (С%, $r=0,78$). Обратная сильная корреляция отмечена между активностью отторжения и Пвт%, $r=-0,75$ (таблица 2).

Таблица 2 - Выявленные корреляции параметров активности отторжения и гепатита с данными скинтиграфии, общего и биохимического анализа крови во 2-ой группе

	Лд%	С%	Км%	Пвт%	УЗПвт
портальное воспаление 1-3	0,23	0,71	0,82	-0,76	-0,19
повреждение желчных протоков 1-3	0,26	0,62	0,52	-0,14	0,05
повреждение вен 1-3	0,21	0,69	0,85	-0,73	-0,22
активность отторжения 1-9 сумма	0,27	0,78	0,82	-0,71	-0,12
индекс активности гепатита по Knodell 18	-0,91	0,36	-0,20	0,08	-0,75

Из биохимических показателей со степенью проявления признаков портального воспаления определена сильная прямая корреляция показателей общего билирубина за счет обеих фракций ($r=0,83$), что связано с повреждением гепатоцитов и нарушением оттока желчи. Обратная зависимость выявлена между интенсивностью портального воспаления и количеством тромбоцитов в периферической крови ($r=0,73$), аналогичная корреляция и с количеством лимфоцитов ($r=-0,73$), вероятно связанная с повышенным потреблением клеток крови и токсическим воздействием на костный мозг проводимой терапии.

По результатам проведенных 10-ти исследований МИБП, были выявлены морфологические признаки гепатита, медиана индекса активности гепатита составляла 3,5 [3,0;4,0]. В трех случаях присутствовало отторжение с преобладанием признаков портального воспаления.

В 3-ей группе обследовано 16 пациентов в возрасте 46,0[38,0;57,5] л, в сроки - 15,00 [9,50;19,5] мес от даты проведения ОТП. Концентрация такролимуса составляла 6,9 [5,15;9,10] нг/мл.

При сопоставлении скинтиграфических данных отмечали повышение С%, Км%, Свт%, увеличение Лд% и дальнейший рост УЗПвт. При анализе взаимосвязи скинтиграфических показателей выявлена прямая сильная корреляция между концентрацией такролимуса в периферической крови и показателями морфологического исследования (с признаками портального воспаления и повреждения вен, $r=0,95$), и меньшей силы с повреждением желчных протоков ($r=0,77$). Достоверную информативность отмечали по активности РЭС селезенки – С% ($r=0,9$) и Свт% ($r=0,86$) (рисунок 3).

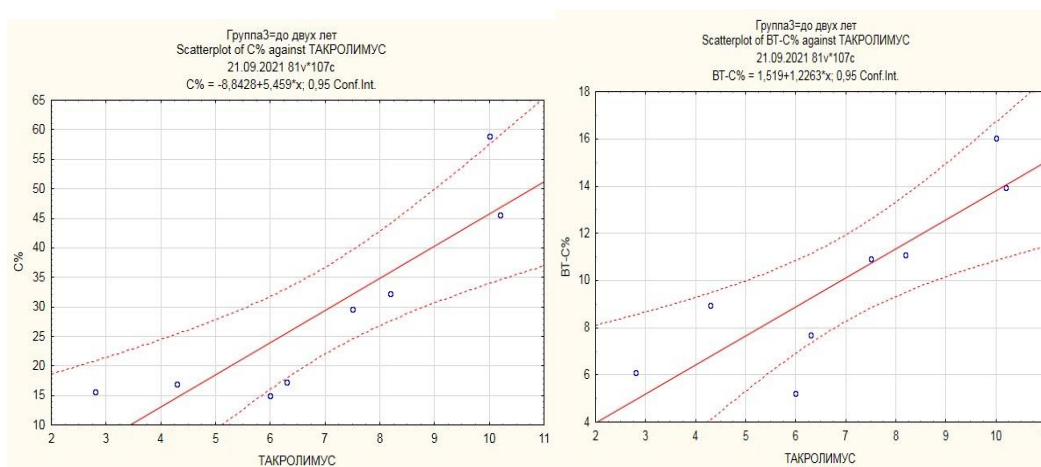


Рисунок 3 - Корреляция между значениями захвата селезенкой (С%) и захвата селезенкой от всего тела (Свт) с концентрацией такролимуса (нг/мл) в крови

В общем анализе крови в этой группе сохранялась анемия (гемоглобин 104,0 [88,0;138,0] г/л, гематокрит 31,4 [26,8;42,8] %, умеренная тромбоцитопения со снижением распределения тромбоцитов по объему, увеличение СОЭ - 29,0 [18,0;63,0] мм/ч. В коагулограмме показатели существенно не отличались от нормы за исключением повышения фибриногена (3,13 [2,72;4,17] г/л); антитромбин III в этой группе не определяли. В биохимическом анализе во всей группе отмечено повышение билирубина (обеих фракций), АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ и повышение мочевины и креатинина (у 5-ти пациентов).

По результатам МИБП отмечали высокий индекс активности гепатита 10,0 [3,00;13,00], а признаки отторжения были минимальными. По классификации выявленных изменений преобладали портальное воспаление и повреждение вен. При сопоставлении активности отторжения с показателями общего анализа крови, выявлен ряд сильных корреляций, в частности, с числом тромбоцитов ($r=-0,89$) и их характеристиками. Сильная обратная корреляция свидетельствовала об активном потреблении последних и снижении их продукции связанное, возможно, с токсическим воздействием на костный мозг; а увеличение базофилов ($r=0,89$) указывало на хроническое воспаление.

В 4-ой группе обследовано 20 пациентов в сроки 60,5 [44,0;118,0] мес после пересадки, медиана возраста - 55,0 [36,50;59,0] мес. При анализе показателей РИ в группе отмечается увеличение Лд%, Лд пл%, умеренное нарастание Км% и вместе с тем - возрастание УЗПвт (таблица 1). Биопсия печени проведена 4-ым пациентам, подтверждены признаки гепатита с индексом активности от 2 до 9 - 5,5 [2,5;9,0], умеренное отторжение присутствовало во всех морфологических образцах.

В общем анализе крови отмечали анемию легкой степени тяжести, умеренный лейкоцитоз и лимфоцитоз (если принимать во внимание иммуносупрессивную терапию), наличие БНК и снижение уровня тромбоцитов. В биохимическом анализе крови уровень и соотношение белков плазмы в пределах нормы, общий билирубин повышен в большинстве случаев за счет непрямой фракции. Показатели АЛТ и АСТ повышены умеренно. Отмечаются высокие показатели ГГТП 73,28 [40,60;276,88] Ед/л и ЩФ 145,11 [96,84;282,63] Ед/л, свидетельствующее о холестазах и повреждении гепатоцитов. В коагулограмме выявлены признаки, характерные и связанные с наличием гепатита - повышение МНО, АПТВ и снижение уровня антитромбина III, свидетельствующее о риске тромботических осложнений. У пациентов с признаками дисфункции трансплантата в поздние сроки отмечена прямая сильная корреляция с уровнем лимфоцитов и показателем АЛТ, свидетельствующими о повреждении печеночного трансплантата.

Учитывая, что в обследование включены преимущественно пациенты госпитализированные по поводу нарушения функции трансплантата, сложно судить о восстановлении функции РЭС у всех прооперированных, однако с течением времени после пересадки достоверно увеличивается показатель УЗПвт ($p < 0,05$).

Определение функции гепатоцитов по методике гепатобилисцинтиграфии в раннем периоде после пересадки печени

Второй радионуклидной методикой, примененной у пациентов после пересадки печени, стала ГБСГ. В раннем периоде обследовано 50 пациентов (63,3%) на 14-31-е сутки после пересадки (таблица 3).

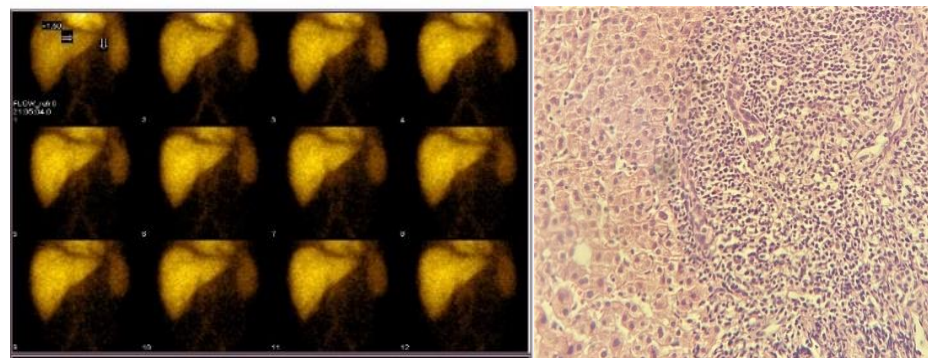
Таблица 3- Показатели обследованных параметров пациентов 1-3 и контрольной групп

	Показатели по группам, учитывая ненормальное распределение, представлены Ме [Q1; Q3]			M±m
Сутки после пересадки	Группа 1 (n=50) 17 [14; 31]	Группа 2 (n=23) 130 [61; 156]	Группа 3 (n=6) 1421,5 [730; 2007]	Контр. гр. (n=11)
Возраст (г)	48,35 [39,7; 54]	44 [38; 54]	53,5 [49; 62]	
Тмакс печени (мин)	20,5 [15; 25]	21,5 [15; 25]	12 [10; 13] (n=4)	10,2±1,5
T _{1/2} печени (мин)	46 [32,5; 90,5]	51 [35; 73]	15,5 [12; 21] (n=4)	27,3±1,4
Клиренс T _{1/2} (мин)	14 [9; 20]	12,5 [7,5; 22]	7,2 [6,0; 8,0] (n=4)	7,1±1,2
Билируб. общ. (мкмоль/л)	62 [27,4; 78]	110,85 [31,4; 153]	7 [6; 11]	3,4-20,5
Билирубин непрямой (мкмоль/л)	34,9 [20,15; 51,05]	54,3 [16,5; 96,85]	33,2 [21,5; 111]	Норма соотношения 3:1
Билирубин пр. (мкмоль/л)	21,6 [13,9; 46]	61,15 [10,9; 103,75]	13,17 [11,3; 51,2]	
АСТ Ед/л	78 [40,05; 117]	136 [73; 308]		до 45,0
АЛТ Ед/л	54,53 [34,6; 109]	117,5 [59; 171]	110,5 [62,5; 158,5]	до 45,0
ЛДГ Ед/л	264,5 [197,5; 389]	327,25 [206; 739]	51,6 [28,1; 75,1]	225–550
ЩФ (МЕ/л.)	134 [82; 207]	257,5 [100,2; 89,5]	539,77[461,2; 618,34]	20 до 140

У 37 пациентов (всего 39 исследований) одномоментно определяли проходимость анастомоза и желчевыделительную функцию пересаженного органа. Из общего числа больных в 17 случаях (43,5%) область анастомоза проходима без признаков очаговой

задержки. В 22 случаях (56,4%) отмечалось нарушение пассажа меченой желчи, из них в 8 (20,4%) - замедление пассажа РФП без очаговой задержки, связанное с замедленной продукцией желчи, и так же в 8 случаях (20,4%) выявлена стриктура билибилиарного анастомоза, проявляющаяся при сцинтиграфии как стойкая очаговая задержка РФП в области анастомоза с 15-ой по 60-ю мин исследования. Причем, у всех пациентов холедох был частично проходим и препарат поступал в кишку в небольшом количестве. У двух пациентов (5,0%) пассаж меченой желчи замедлен на уровне 12-типерстной кишки. У 4-х - поступления РФП в область анастомоза не зарегистрировано (10,2%). Причиной такого нарушения может быть как стриктура анастомоза, так и резкое снижение продукции желчи гепатоцитами (в т.ч. на фоне криза отторжения).

Таким образом, патоморфологические данные согласуются с результатами радионуклидного исследования, свидетельствующие о резком нарушении функции полигональных клеток (рисунок 4).



а

б

а- Гистологический препарат биоптата печени. б - Умеренная степень острого клеточного отторжения, 7 баллов. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$.

Рисунок 4 - Сцинтиграммы ГБСГ. Блок желчевыделения. Высокий внеорганный фон

В данной группе у 27 пациентов (13 мужчин и 14 женщин, средний возраст $42,5 \pm 12,7$ и $49,8 \pm 5,9$ л соответственно) проведена ГБСГ с сопоставлением результатов МИБП после реперфузии. По данным морфологического исследования степень изменения паренхимы трансплантата была различной: дистрофические изменения печени - 3 случая, стеатоз различной степени выраженности - 4, хронический активный гепатит - 5, ишемические изменения - 10, некротические изменения - 3, признаки отторжения и нормальная архитектура по одному случаю. Выраженность изменений в биоптате разделена на 6 степеней (от нормы до некротических изменений). Проведенный анализ у 19 из 27 (70,8%) не выявил значимой корреляционной связи ($r=0,2$) между степенью

изменений паренхимы по данным реперфузионной МИБП и показателями ГБСГ (Тмакс, $T_{1/2}$) при исследовании на 10-17 сут после пересадки печени. Этот факт свидетельствует об обратимости ишемических и реперфузионных повреждений на фоне проведения активных методов лечения.

В 1 группе ($n=50$) определена умеренная корреляция между концентрацией билирубина и показателями Тмакс и $T_{1/2}$ печени ($r=0,67$), что отражает снижение накопительной функции печени при высоких цифрах последнего. В большей степени повышение билирубина влияет на желчеобразующую функцию печени, преимущественно за счет повышения связанной фракции, что отражает показатель $T_{1/2}$ ($r=0,63$).

Определение функции гепатоцитов по методике гепатобилисцинтиграфии в отсроченном периоде после пересадки печени

В отсроченном периоде сформировано две группы. Во вторую включено 23 (29,1%) пациента, которым ГБСГ проведено в сроки от 2-х до 5,2 мес, а в 3-ю - 6 пациентов (7,6%), обследованные в интервале от 2-х до 5,5 лет.

Во 2-ой группе у 21 пациента выполнена ОТП и у 2-х пациентов проведена родственная пересадка правой доли печени, медиана возраста - 44 [38;54] г. (табл. 3). В показателях биохимического анализа крови отмечали повышение общего билирубина за счет прямой фракции, щелочной фосфатазы и умеренное повышение показателей АЛТ, АСТ и ЛДГ. По данным ГБСГ - Тклир. 12,5 [7,5;22,0], Тмакс.печени 21,5 [15,0;25,0] и $T_{1/2}$ 51,0 [35,0;73,0] замедлены, причем степень этих изменений достоверно обратно коррелировала с показателями ЩФ ($r=-0,63$), что свидетельствует о замедлении желчевыделительной функции гепатоцитов и выраженном холестазе. В данной группе у 6-ти пациентов предполагали стриктуру анастомоза. В двух случаях пассаж желчи в области анастомоза не был нарушен, в одном выявлено снижение накопительно-желчевыделительной функции печени (клиренс $T_{1/2}=8$ мин, показатели печени - Тмакс=22 мин, $T_{1/2}=125$ мин). В трех случаях выявлена очаговая задержка в области анастомоза с признаками желчного затека у двух пациентов. Желчный затек – наиболее опасное осложнение в посттрансплантационном периоде, которое преимущественно возникает у пациентов, перенесших родственную трансплантацию, что обусловлено травматизацией органа из-за большой площади рассеченной поверхности, которая подвергается коагуляции. В процессе просмотра динамической записи регистрируется поступление меченой желчи вне желчевыводящих путей. Поступление РФП в проекцию тонкой кишки может быть сохранено. Признаки желчного затека требуют экстренного вмешательства и восстановления целостности билиарного анастомоза. РМ во всех случаях подозрения на желчный затек продемонстрировал истинно-положительные результаты, которые

подтверждены в ходе оперативного вмешательства. У пациентов с выявленной стриктурой области анастомоза в 4-х случаях потребовалась установка стента, в одном - формирование гепатикоэнтероанастомоза на отключенной по Ру-петле. У пациентов с подтвержденной дисфункцией трансплантата печени при сохраненной проходимости анастомоза проводили консервативное лечение и через 2-6 месяцев повторяли ГБСГ для подтверждения его эффективности.

В 3-ей группе у пациентов выявлены признаки холестаза по данным биохимического анализа крови (таблица 3). По результатам ГБСГ у 4-х обследованных анастомоз проходим без нарушения клиренсной и накопительно-желчевыделительной функции пересаженной печени (клиренс $T_{1/2}$ 7,2 [6,0; 8,0] мин, $T_{\text{макс}}$ печени 12 [10; 13] мин, $T_{1/2}$ 15,5 [12; 21] мин), с замедлением моторной функции 12-типерстной кишки в двух случаях. У 2-х пациентов поступление индикатора в область анастомоза не регистрировали. В первом, через 11 лет после проведения ОТП, выявленное нарушение функции связано с развитием цирроза трансплантата и резким замедлением продукции желчи. Во втором, в посттрансплантационном периоде проведен ряд сложных многократных хирургических вмешательств (назобилиарное дренирование желчных протоков и билиодуоденальное стентирование, дренирование жидкостных скоплений в воротах печени и удаление стента, холангиография с повторным билиодуоденальным стентированием), которые привели к затруднению визуализации области анастомоза. При ГБСГ выявлено нарушение клиренсной и накопительно-желчевыделительной функции с признаками минимального замедленного продвижения РФП. Для сохранения функции пересаженной печени, исключения повторных стриктур и улучшения пассажа меченой желчи выполнено хирургическое вмешательство – наложение гепатикоэнтероанастомоза.

Таким образом, ГБСГ позволяет получить раздельную характеристику клиренсной, накопительной и желчевыделительной функции пересаженного органа. Определение показателей скорости клиренса по М.Екман для сравнения поглотительной функции печени, мы предполагаем применить в нашей дальнейшей работе. Динамическое наблюдение за пассажем меченой желчи позволяет проследить скорость пассажа с визуализацией очаговых задержек и исключить внеорганное поступление на любом уровне желчевыводящих путей.

Радионуклидные исследования после пересадки лёгких. Определение вентиляции и перфузии у пациентов в раннем периоде после пересадки лёгких

В 1-ю группу, обследованных в раннем периоде, вошли 8 пациентов, у которых после ТЛ прошло не более 4-х месяцев (от 21 до 115 суток). Один из пациентов

обследован дважды - через 38 и 115 суток после трансплантации. Проведен анализ результатов девяти исследований (таблица 4). При ВС выявлено, что скорость АКД чаще (в 6-ти из 9-ти исследований) была меньше нормы (принятой за 55–108 мин.): у трех пациентов – во всех отделах обоих лёгких, у одного – только в верхних отделах с обеих сторон, еще у одного – только в нижних отделах, у одного – с обеих сторон асимметрично (в верхних отделах билатерально и нижних слева). Время АКД в этих случаях колебалось в пределах 20–50 мин. У одного из пациентов при обследовании на 38-й день после трансплантации выявлено локальное увеличение времени АКД до 250 мин. в нижних отделах правого лёгкого, сохранившееся и при повторном исследовании на 115-й день после ТЛ (234 мин).

При ПС выявлено, что накопление РФП (в % от введенной активности) составило для правого легкого от 27,0 до 50,0% (в среднем $40,6 \pm 2,5\%$), причем накопление менее 40% (условная норма, определенная по исследованию здоровых добровольцев) имело место у 3 из 8 обследованных. Накопление РФП в левом легком составляло от 18,0 до 43,5% (в среднем $35,2 \pm 2,9\%$), ниже нормы (35%) оно было только у 2 из 8 пациентов. Процент внутрилёгочного шунтирования у больных в группе составил от 17,0 до 34,0% (в среднем – $24,2 \pm 2,3\%$), превысив 30% только у двух пациентов. Период полуопорожнения правого желудочка ($T_{1/2}$ ПЖ) превысил показатель здоровых добровольцев ($2,5 \pm 0,7$ с) у 3 больных (3,5 с, 3,7 с и 8,0 с), а период полуопорожнения лёгочной артерии ($T_{1/2}$ ЛА) был выше нормы ($3,2 \pm 0,4$ с) у 4 из 9 пациентов (26 с, 4,0 с, 4,8 с, 4,2 с). Показатели рЛК в различных лёгочных полях соответствовали нормальным значениям, полученным у здоровых добровольцев, за исключением периода $T_{1/2}$ ЛА (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели альвеолярно-капиллярной диффузии и перфузионной сцинтиграфии в 1 и 2 группе пациентов после двусторонней пересадки лёгких ($M \pm m$)

Группа	Показатели АКД (мин)*				Накопление РФП в лёгких от введенной активности (%)		Право - левый сброс (%)	T _{1/2} ПЖ	T _{1/2} ЛА
	Правое легкое отделы		Левое легкое отделы						
	Верхн.	Базал.	Верхн.	Базал.	Правое легкое	Левое легкое			
1 - я	55,1±	93,9±	53,7±	51,4±	40,6±	35,2±	24,2±	2,9±	5,6±
	11,6	28,9	6,9	6,7	2,5	2,9	2,3	0,7	2,6
2 - я	102,7 ±	94,4 ±	138,5 ±	147,6 ±	38,3 ±	32,7 ±	29,7 ±	2,1 ±	3,0 ±
	14,8	27,1	52,3	54,4	2,0	1,7	2,1	0,1	0,2

* Нормальный диапазон АКД - $T_{1/2} = 55-108$ мин

Нарушения вентиляции на уровне главных бронхов в 1-ой группе выявлены у четырех пациентов, в виде гиперфиксации аэрозоля в местах бронхиальной обструкции или зон задержки аэрозоля локального характера в лёгочной паренхиме. Из них в двух наблюдениях при ВС отмечена аккумуляция РФП над областью скопления гнойного секрета при сохраненной перфузии по данным ПС, что было подтверждено при проведении фибробронхоскопии. В двух других случаях потребовалось дополнительное гибридное исследование (ОФЭКТ/КТ), которое выполняли после проведения ВС, для уточнения локализации и причины выявленных вентиляционных нарушений. В первом из них на совмещенных изображениях области нарушения бронхиальной проходимости и вентиляции совпадали с рубцовым стенозом главного бронха. Во втором случае причиной нарушения вентиляции в области анастомоза стало несоответствие диаметров донорского и реципиентного бронхов по данным ОФЭКТ/КТ.

В общем анализе крови отмечали умеренную анемию (гемоглобин $111,42 \pm 16,23$ г/л) и лейкоцитоз ($7,52 \pm 1,47 \times 10^9$ /л) единичные бластные низкодифференцированные клетки ($1,56 \pm 0,82 \times 10^9$ /л), в одном случае повышение СОЭ до 21 мм/ч. Показатели биохимического анализа крови и коагулограммы в норме.

Определение вентиляции и перфузии у пациентов в отсроченном периоде после пересадки лёгких

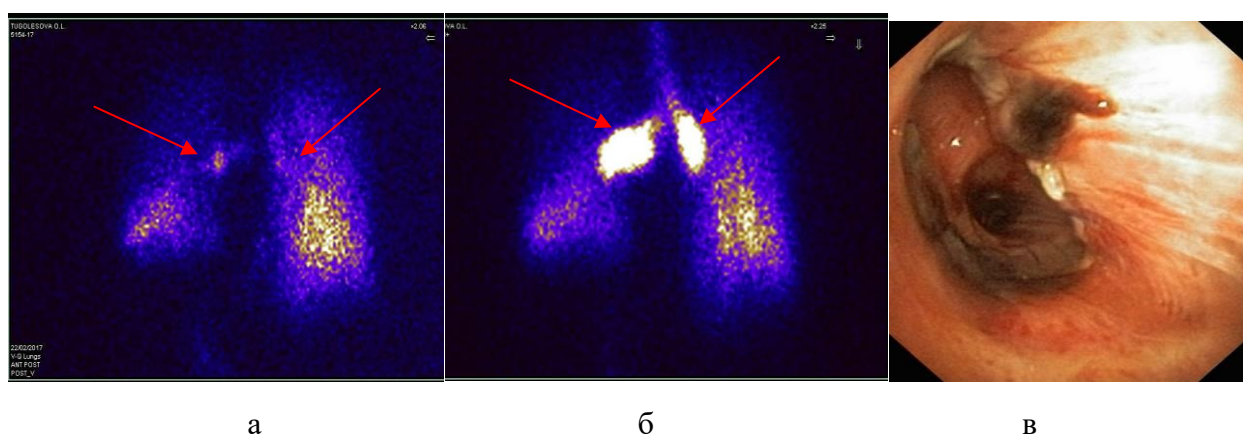
Во 2-ю группу включен 21 пациент, обследованный в отсроченном периоде - через год и более (от 13 до 72 мес) после двусторонней ТЛ. По данным ВС изменения скорости АКД различной выраженности и протяженности были выявлены у 19 из 21 чел. 90,5%, 95% ДИ 77,2–100,0%) (табл. 4). При этом у 9 (42,9%) пациентов имело место уменьшение скорости (от 112 до 1155 мин.), в т.ч. у 3 пациентов – по всем лёгочным полям. Еще у одного пациента наблюдали замедление АКД в нижних отделах обоих лёгких (165 мин. справа и 245 мин. слева) при небольшом ускорении АКД в верхнем отделе левого лёгкого (50 мин). У 9 пациентов (42,9%) выявлено увеличение скорости (от 23 до 53 мин), в т. ч. по всем легочным полям – у 4 больных. Можно предположить, что замедление АКД связано с изменениями в альвеолярной мембране вследствие перенесенной первичной дисфункции трансплантата, а также пневмопатии лекарственного генеза.

При ПС выявлено, что накопление РФП у пациентов 2-ой группы составило для правого лёгкого от 23,0 до 61,0% (в среднем $38,3 \pm 2,0\%$), причем накопление менее 40% (условная норма) имело место у 12 из 20 обследованных (60,0%, 95%ДИ 37,2–82,9%), в том числе менее 35% – только у 4-х (20,0%, 95%ДИ 1,3–38,7%). Накопление РФП в левом лёгком составляло от 16,0 до 51,0% (в среднем $32,7 \pm 1,7\%$), ниже нормы (35%) оно было у 15 из 20 пациентов (75,0%, 95%ДИ 54,8–95,2%), в т.ч. ниже 30% – у 4 (20,0%, 95%ДИ 1,3–

38,7%). Процент шунтирования у больных 2 группы колебался от 16,0 до 49,0% (в среднем – $29,7 \pm 2,1\%$), составив 30% и более у 9 из 19 обследованных 47,4%, (95%ДИ 23,4–71,3%), в т. ч. 40% и более – у 3 (15,8%, 95%ДИ 0,0–33,3%). Показатель $T_{1/2}$ ПЖ у больных 2 группы (в среднем $2,1 \pm 1,0$ с) практически не превышал показатель здоровых добровольцев ($2,5 \pm 0,7$ с), максимальное значение составило 3,0 с у одного пациента. Показатель $T_{1/2}$ ЛА был выше нормы ($3,2 \pm 0,4$ с) только у одного (4,8 с). Показатели рЛК в различных лёгочных полях соответствовали нормальным значениям, полученным у здоровых добровольцев. Как и в первой группе, наиболее информативным было сопоставление данных ВС и ПС у каждого больного для определения преимущественных изменений вентиляции или перфузии для оптимальной коррекции нарушений.

После пересадки лёгких в ранний и повторно в отсроченный период обследованы три пациента. В одном случае в ранние сроки после пересадки отмечали резкое снижение вентиляции правого лёгкого при сохраненной перфузии. При повторном исследовании через 21 мес вентиляция легкого удовлетворительная, что согласуется с данными литературы о неполном восстановлении форсированной жизненной ёмкости лёгких в раннем периоде, что может наблюдаться в течение первого года после пересадки (Готье С.В. (2017)). Главным условием для восстановления вентиляционной функции является сохранность кровотока органа, что и подтверждено при повторном исследовании.

Второе динамическое наблюдение: ВС выполнена дважды с интервалом в 1,5 мес (через 3,5 года после двухсторонней ТЛ по поводу бронхоэктатической болезни). При ВС отмечена нарастающая задержка ингалируемого РФП в проекции главного бронха (рисунок 5 (а, б)).



*а - Задержка РФП в проекции главного бронха; б - нарастающая в динамике;
в - Анастомозит правого главного бронха*

Рисунок 5 - ВС в задней проекции. Эндофото.

Учитывая выявленные изменения по данным ВС, очаговую задержку в области анастомозов, выполнено эндоскопическое исследование, при котором выявлен

анастомозит правого и левого главных бронхов (рисунок 5в).

При подозрении на ТЭЛА мелких ветвей ЛА по данным ВС на полученных изображениях выявляли нарушения вентиляции с фокальной аккумуляцией РФП, по данным ПС - нарушение перфузии с определением дефицита перфузии в процентах. В подобных ситуациях, учитывая резко выраженные изменения в лёгких, исследование расширяли, т.к. без проведения ОФЭКТ/КТ-ангиопульмонографии полностью исключить ТЭЛА не представляется возможным.

При статистическом анализе данных ВСЛ и ПСЛ в обеих группах выявлена тенденция к замедлению альвеолярно-капиллярной диффузии (АКД), снижению перфузии лёгких без признаков увеличения легочного сопротивления (легочной гипертензии). Гибридное исследование позволило получать исчерпывающую информацию об анатомо-структурных соотношениях и вентиляционно-перфузионной функции пересаженных лёгких с определением скорости альвеолярно-капиллярной диффузии и скинтиграфических признаков лёгочной гипертензии.

Разработка новых показателей для оценки функции пересаженного сердца

Перфузионную ОФЭКТ миокарда, синхронизированную с ЭКГ с однократным введением радиофармпрепарата (РФП) выполняли с вычислением коэффициента вымывания (КВ) введенного РФП из каждого сегмента, выраженного в процентах. По формуле экспоненциальной зависимости, характеризующей процесс вымывания РФП высчитывалось значение КВ. Вычисления проводили по формуле: $KB = (1 - e^{-\alpha \times t}) \times 100\%$, где $\alpha = \ln (N_1 \times e^{-\lambda \times t} / N_2) / t$, где N_1 – средний счет импульсов в конкретном сегменте на раннем скинтиграфическом изображении, N_2 – средний счет импульсов в конкретном сегменте на отсроченном скинтиграфическом изображении, λ – константа распада ^{99m}Tc , (период полураспада - 6,0058 часа, константа распада $\lambda = 0,1153 \text{ ч}^{-1}$) t – интервал времени в часах между отсроченной и ранней фазами скинтиграфического исследования.

По результатам обследования группы сравнения было определено среднее значение КВ для неизмененных участков миокарда пересаженного сердца ($KB=17,3 \pm 5,2\%$), вывод о митохондриальной дисфункции по каждому сегменту констатировали при получении значения $KB > 23\%$. Для упрощения интерпретации сегменты объединяли по анатомическим областям миокарда ЛЖ: области верхушки, расширенной зоны верхушки с приверхушечными сегментами (13-17 сегменты), в области передней стенки, боковой стенки, нижней стенки и межжелудочковой перегородки (МЖП), из области которой проводили забор материала для эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ). Методом верификации являлось гистологическое исследование материала ЭМБ.

Функция миокарда в раннем периоде после пересадки сердца

В раннем периоде после ОТТС - 1-я группа - обследовано 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины), у которых прошло от 15-ти до 44-х сут. после пересадки, медиана возраста составила 52 [47,5;56] г. По данным ОФЭКТ миокарда фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) удовлетворительная и составила 78,20 [67,8;80,35] %. Признаков увеличения полости ЛЖ не выявлено - КДО ЛЖ 81,56 [58,24;80,35] мл, ударный объем ЛЖ - 51,2 [45,89;71,84] мл/м², что соответствует удовлетворительным показателям для собственного сердца (более 45±13мл/м²). Показатели максимальной скорости изгнания (PFR) и наполнения (PER) в этой группе практически равны 0,4 [0,36;0,48] и 0,4 [0,34;0,51] мс⁻¹х см³ соответственно, что может быть следствием инотропной поддержки в этом периоде, которая обеспечивает высокую скорость изгнания и наполнения. Во всех случаях выявляли внутрижелудочковую асинхронию - 161,2 [148,5;173,9] мс. Гемодинамические показатели ПЖ в группе были следующими: удовлетворительная сократительная функция - ФВ ПЖ 39,22 [35,64;45,16] %, умеренная дилатация полости - КДО ПЖ 109,95 [80,76;119,15] мл, EF1/3 RV 4,95 [17,73;33,81] с и FF1/3 RV 19,18 [13,05;28/33] с. Выявленная умеренная дилатация полости ПЖ в сочетании с относительным снижением ФВ и скорости изгнания может быть следствием повышенного сопротивления лёгочных сосудов реципиента, обусловленного предшествующим заболеванием (ишемическая или дилатационная кардиомиопатия) и для пересаженного сердца - это новые условия, к которым оно постепенно адаптируется.

При проведении отсроченного исследования для анатомических областей ЛЖ КВ составил: в области верхушки 26,0 [21,3;36,5] %, расширенной зоны верхушки с приверхушечными сегментами (13-17 сегменты) 25,5 [16,4;37,5] %, в области передней стенки 23,0 [21,0;24,0] %, боковой стенки 23,0 [18,0;43,0] %, нижней стенки 24,0 [21,0;37,0] % и МЖП - 32,0 [18,0;32,0] %. Проявление митохондриальной дисфункции в проекции МЖП возможно связано с наименьшим охлаждением этой области в процессе транспортировки трансплантата и, как следствие, более выраженными метаболическими нарушениями. Изменения в МЖП отражаются на функции ПЖ, т.к. как известно, что МЖП относится анатомически к ЛЖ, а функционально больше влияет на работу ПЖ. Сочетание реперфузионного отека, изменений лёгочного кровотока и митохондриальной дисфункции МЖП у реципиента пересаженного сердца отражается на объеме и функции ПЖ в раннем посттрансплантационном периоде.

В общем анализе крови у пациентов не отмечали признаков анемии –эритроциты - 4,1 [3,76;4,75] x10¹²/л, уровень гемоглобина 116,5 [108;124] г/л, гематокрит в пределах допустимых значений 36,25 [32,8;38,6] %. Отмечался выраженный лейкоцитоз 10,92

[8,89;12,31] $\times 10^9/\text{л}$ с повышением сегментоядерных нейтрофилов 86,5 [69;89] % и лимфопения 7,5 [3;19] %. Показатели коагулограммы - АПТВ, МНО и ПТ были в пределах допустимых значений. В биохимическом анализе крови отмечали повышение показателей АЛТ и ГГТП, что связано с назначением иммуносупрессивной и цитостатической терапии.

По результатам ЭХО-КГ ФВ ЛЖ удовлетворительная - 62,5 [56,0;65,0] %; КДО ЛЖ 99,0 [73,0;165,0] мл. Толщина межжелудочковой перегородки составляла 11,0 [7,0;12,0] мм, толщина задней стенки ЛЖ 12,0 [6,0;12,0] мм, размер ПЖ – 29 [24;34] мм. Зон гипокинеза по данным ЭХО-КГ выявлено не было.

При сопоставлении данных выявлено, что показатели ФВ ЛЖ на 20,1% ниже по результатам ЭХО-КГ, а КДО ЛЖ - больше (в среднем на 21,3%). Это вероятно связано с различными методами расчета параметров – планарным при ультразвуковом и томографическим при радиологическом исследовании.

В день выполнения РИ концентрация такролимуса составила 11,7 [8,35;15;55] нг/мл. При сопоставлении данных в 1 группе выявлена достоверная отрицательная корреляция ($r=-0,9$, $p<0,05$) между концентрацией такролимуса и показателями ФВ как по данным ЭХО-КГ так и перфузионной ОФЭКТ миокарда (рисунок 6).

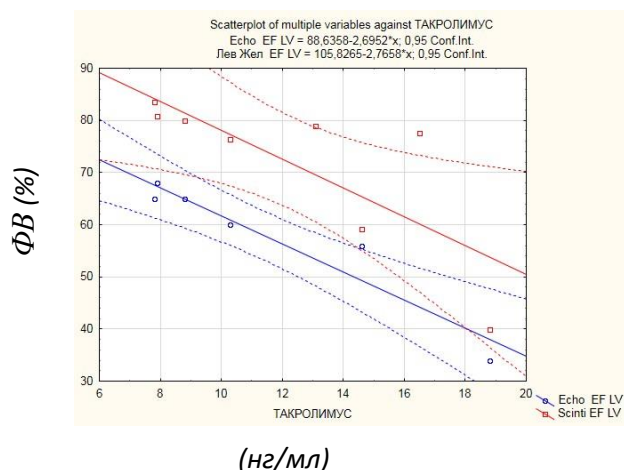


Рисунок 6 - Динамика характеристик показателей ФВ по данным ЭХО-КГ и ОФЭКТ миокарда в зависимости от концентрации Такролимуса (нг/мл)

Корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь ($r=-0,9$, $p<0,05$) между концентрацией такролимуса и показателями ФВ по данным ЭХО-КГ и перфузионной ОФЭКТ миокарда, что доказывает информативность и параллелизм двух методов в выявлении подобных нарушений. Признаки дилатации и замедления изгнания ПЖ выявлены обоими методами с более подробной характеристикой по данным ОФЭКТ миокарда.

ЭМБ проведена 7-ми пациентам. Во всех образцах отмечали признаки мононуклеарной инфильтрации с единичными или множественными очагами повреждения миокарда, что соответствовало в одном случае ОКО-1А и в 5-ти случаях ОКО-1В. У одной пациентки на фоне индукционной иммуносупрессии по данным ЭМБ выявлены изменения, соответствовавшие ОКО-1В-3А и РО 3А-3В. Корреляции степени выраженности дистрофических и ранних ишемических повреждений с показателями ЭХО-КГ и перфузионной ОФЭКТ миокарда не выявлено. Показатели, характеризующие вязкость крови - ПТ% по Квику, количество эритроцитов влияют на снижение фракции наполнения ЛЖ и удлинение продолжительности сердечного цикла ($p=-0,9$ и $p=-0,99$ соответственно). Выраженность митохондриальной дисфункции и асинхронии имеет прямую сильную корреляцию с показателями гематокрита ($p=0,97$ и $p=0,94$ соответственно).

Разработанный способ определения митохондриальной функции позволил выявить области миокарда с нарушенной функцией митохондрий – верхушки, приверхушечных сегментов и МЖП, что свидетельствует о митохондриальной дисфункции трансплантата в ранний период после пересадки.

Функция миокарда в отсроченном периоде после пересадки сердца

Во 2-ю группу вошло 18 пациентов, 16 мужчин и 2 женщины, обследованных в отсроченном периоде (в трех случаях исследования было выполнено в динамике, и пациенты представлены в соответствующие сроки в обеих группах). После пересадки прошло от 7-ми до 30-ти мес (медиана – 11,0 мес., в среднем – $13,5 \pm 6,8$ мес).

По данным перфузионной ОФЭКТ миокарда сократительная функция ЛЖ удовлетворительная - ФВ ЛЖ 67,0 [58,7;81,20] %. Показатели максимальной скорости изгнания и наполнения составляли - 0,3 [0,3;0,4] и 0,4 [0,3;0,5] $\text{мс}^{-1} \times \text{см}^3$ соответственно. Незначительное отставание скорости наполнения левого желудочка является признаком рестрикции, возможно связанное с повышенной жёсткостью миокарда на фоне иммуносупрессивной терапии; признаков увеличения полости ЛЖ не выявлено – КДО ЛЖ 86,0 [74,0;86,0] мл. Данных за внутрижелудочковую асинхронию не получено - 54,0 [48,0;67,0] мс. Гемодинамические показатели ПЖ были следующими – ФВ 33,9 [29,8;49,6] %, КДО ПЖ 91,9 [74,8;100,8] мл, EF1/3 RV 31,2 [19,2;36,6] % и FF1/3 RV 21,4 [18,7;43,3] %. При сравнении с результатами 1 группы отмечается увеличение времени изгнания, что может быть результатом существующей постнагрузки на ПЖ. Показатели КВ составляли: в области верхушки 26,0 [21,0;38,0] %, расширенной зоны - верхушки с приверхушечными сегментами - 24,0 [23,0;31,0] %, в области передней стенки - 25,0

[18,0;26,0] %, боковой - 21,0 [18,0;21,0] %, нижней - 23,0 [21,0;32,0] % и МЖП – 29,0 [26,0;32,0] % (рисунок 7).

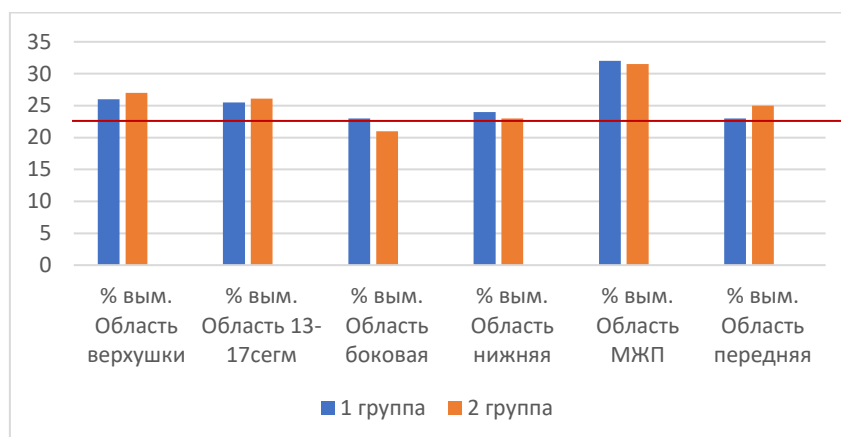


Рисунок 7 - Диаграмма показателей % вымывания РФП в 1 и 2 группе

На представленной диаграмме отмечается сохранение признаков митохондриальной дисфункции преимущественно в области МЖП

По данным ЭХО-КГ сократительная способность ЛЖ удовлетворительная - ФВ ЛЖ 61,0 [60,0;63,0] %, полость ЛЖ не увеличена КДО ЛЖ 84,1 [64,8;98,8] мл. При сравнении с 1-ой группой отмечали тенденцию к увеличению размеров МЖП (10,1 [10,0;11,0] мм) и толщины задней стенки ЛЖ– 11,0 [10,0;11,0] мм.

По результатам корреляционного анализа уровень концентрации такролимуса (10,4 [6,7;12,1] нг/мл) влиял на толщину стенки ЛЖ по данным ЭХО-КГ ($r=0,9$, $p<0,05$). Отмечена умеренная обратная корреляция с максимальной скоростью изгнания ЛЖ ($r=-0,5$, $p<0,05$) по данным перфузионной ОФЭКТ миокарда, т.к. иммуносупрессия изменяет жесткость миокарда, приводя к неравномерному отеку стромы миокарда.

После получения результатов ЭМБ в 7-ми случаях выявлен уровень отторжения ОКО-1А и в 5-ти случаях - ОКО-1В.

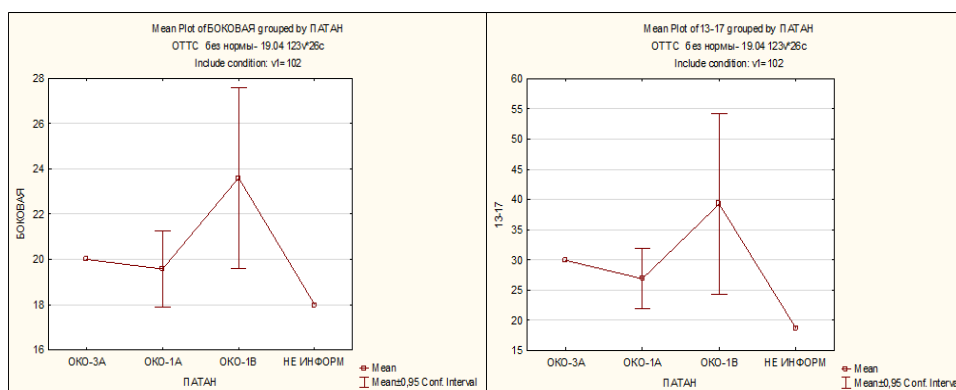


Рисунок 8 - Сравнение средних значений МХФ боковой стенки и приверхушечных сегментов (13-17 сегменты) в зависимости от характеристик ЭМБ

Учитывая выявленные изменения, определены две подгруппы – 2а с уровнем отторжения ОКО-1А (n=7) и 2б - с уровнем отторжения ОКО-1В (n=5) (рисунок 8).

В подгруппах 2а и 2б достоверные различия получены между степенью изменения в ЭМБ и показателями КВ в области МЖП (только по медианным значениям), расширенной зоны верхушки (13-17 сегменты) ($p=0,04$) и боковой стенки ($p=0,02$). Причем, связь изменений в проекции боковой стенки со степенью изменения в ЭМБ очевидней.

Важно отметить ценность полученной информации, если напомнить, что забор материала при ЭМБ проводили из области ПЖ.

При анализе показателей, влияющих на % вымывания из боковой стенки ЛЖ, выявлены корреляции средней силы - обратная с показателями ПТ% по Квику ($r=-0,67$) и прямая с МНО ($r=0,63$), что объясняется лучшей микроциркуляцией менее вязкой крови.

Радионуклидные исследования после пересадки почки

В контрольную группу включен 41 пациент (11 мужчин и 30 женщин), средний возраст 46,8 [37;59] л после АТПП в интервале от 13-ти до 1095-ти сут. Во всех случаях функция почечного трансплантата – первичная, уровень HLA антител в крови (MFI)<500 у.е., ренограмма - паренхиматозного типа, ИП по Nilson составлял $133,68 \pm 49,85$; 102 [100;156] мл/мин., ИФ в интервале 2-3 мин составлял $14,85 \pm 5,19$; 15,9 [10,23;18,24] % мин., показатели Тмакс $3,62 \pm 0,84$ и 3,5 [3;4] мин., что соответствует удовлетворительным показателям собственных почек. Коэффициенты захвата почка/фон на пике и 20-ой мин составляли 4,89 [3,44;5,8] и 3,03 [2,43;3,91] соответственно. Показатели экскреторной функции замедлены – $T_{1/2}$ 34 [25,89;46,5] мин. Время появления мочевого пузыря до 6-ти мин. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) - 37,5 [25;52,5] мл/мин, взаимосвязана с возрастом пациента ($p=-0,63$), значением ультразвуковых индексов резистивности на сегментарных и дуговых артериях, биохимическими показателями креатинина/мочевины (обратная умеренная корреляция ($p=-0,4$)).

ДАНСГ проведена 181 реципиенту почки в раннем периоде после АТПП (таблица 5). Пациенты разделены на три группы. В первую включено 80 пациентов с первичной функцией трансплантата; во вторую, с отсроченной функцией – 83, которым проведена, как минимум, одна процедура гемодиализа в течение первых 7 суток. В третью, 8 пациентов с ПНФТ (пересаженный орган, кровоснабжение которого подтверждено инструментальными методами исследования, не восстановивший свою функцию).

Таблица 5-Данные реципиента/донора в группах первичной, отсроченной функции, ПНФТ

Показатель	Функция ПАТ		
	1 группа – первичная, n=80	2 группа – отсроченная, n=83	3 группа – ПНФТ, n=8
Возраст реципиента (г)	44 [37; 51]	47 [36; 55]	46,5 [37; 54,5]
ИМТ	24,91 [21,3; 26,63]	25,83 [22,6; 29,41]	23,83 [19,99; 28,1]
Сроки ЗПТ к АТПП (г)	2 [0,65; 4]	2 [1; 4]	4 [2,5; 7]
Возраст донора (г)	50 [41,5; 58]	52 [44; 57]	47 [42; 47]
Креатинин донора	89 [70,55; 109]	100,8 [77; 136]	84,1 [54,6; 118,2]
Лейкоциты донора	13,95 [11,5; 18,1]	14,2 [10,6; 19,5]	11 [4,25; 17,1]
Срок консервации ПАТ (ч)	14,5 [12,5; 16,5]	15 [12,75; 17,5]	13 [11,5; 17,5]
Концентрация Такролимуса	9 [6,3; 10,5]	7,1 [5,95; 8,15]	2,4 [2,4; 2,4]
Креатинин на момент сцинти	175 [118; 279]	392 [273; 589]	270 [270; 270]
Мочевина на момент сцинти	11 [7,4; 16,9]	22 [14,6; 28]	13 [13; 13]
Сутки после пересадки	12,5 [9; 19,5]	17 [12; 30]	21 [15,5; 41]
Индекс перфузии	121,5 [100; 190,5]	146 [102; 200]	193,5 [114; 309,5]
Индекс фильтрации	10 [6,67; 13,58]	5,12 [3,39; 8,22]	6,54 [5,41; 7,67]
T макс (мин)	4,5 [3,4; 6,5]	5,65 [4; 16]	1,15 [0; 11,15]
T ½ (мин)	51 [31; 119]	85 [40; 240]	0 [0; 109,8]
Коэфф. почка/фон на пике	3,53 [2,63; 4,29]	2,81 [2,24; 3,53]	1,84 [0,78; 2,45]
Коэфф. почка/фон на 20 мин	2,93 [2,4; 3,69]	2,49 [2,17; 3,06]	1,79 [1,53; 2,34]
Коэф Пузырь/Почка	1,01 [0,59; 1,86]	0,64 [0,44; 0,93]	0,62 [0,54; 1,01]
Время появления моч. пузыря	5 [4; 8]	7 [5; 10]	7 [3; 9]
СКФ сцинти	22,3 [14; 37]	11,5 [9; 20]	10 [7,5; 12,5]
Креатинин (выписной)	143 [111; 185]	241 [170; 294]	593 [532; 637]
Мочевина (выписной)	10,2 [7,5; 14]	17 [13,2; 21,15]	16,7 [12; 33]
СКФ по Ребергу (выписной)	55,7 [44; 72,3]	29,5 [20,6; 44]	0 [0; 0]
Лейкоциты (выписной)	7,61 [6; 8,7]	6,7 [5,5; 8,1]	6,3 [3,33; 7,9]

У 177 пациентов располагали информацией о доноре, из которой следует, что у доноров почки отмечали лейкоцитоз, а срок консервации трансплантата не превышал допустимого времени. Длительность проводимой заместительной почечной терапии (ЗПТ)

отличалась в группе ПНФТ практически в два раза, что согласуется с данными литературы (Davis S., 2021).

Обследование пациентов с первичной функцией трансплантата

Показатели перфузии трансплантата в 1-ой группе удовлетворительные – 121,5 [100;190,5] мл/мин. Тип ренограммы паренхиматозный. Время Тмакс 4,5 [3,4;6,5] мин соответствовало норме, а полувыведение РФП замедлено – $T_{1/2}$ 51 [31;119] мин. Медианные значения коэффициентов почка/фон и пузырь/почка подтверждали замедление экскреторной функции трансплантата. Показатели индекса фильтрации и СКФ умеренно снижены. При сопоставлении показателей выявлена обратная умеренная взаимосвязь уровня креатинина/мочевины с показателем СКФ и индексом фильтрации ($p=-0,75$; $p=-0,63$), а также взаимосвязь между ИМТ и СКФ ($p=-0,6$).

Выявлена обратная сильная корреляция длительности диализной ЗПТ и показателя СКФ по ДАНСГ ($r=-0,73$). В этой группе отмечена первичная функция трансплантата и минимально воздействие других повреждающих факторов (реперфузионного повреждения, ишемии органа и т.д.). Диализная терапия небезразлична для организма (ЗПТ в группе от одного до 4-х лет), и чем продолжительнее она, тем по мнению S. Davis и S. Mohan (2021), более явны ее последствия. Поскольку почка служит исполнительным органом в цепи рефлексов поддержания гомеостаза (абсорбция, реабсорбция), то длительная анурия разрывает эти связи и мы, вероятно, в этой группе как раз и регистрируем восстановление рено-ренальных рефлексов, выявив зависимость время ЗПТ - СКФ. В других группах эта связь неочевидна, т.к. маскируется серьезными нарушениями функции трансплантата.

Обследование пациентов с отсроченной функцией трансплантата и первично-нефункционирующего трансплантата

Во 2-ой группе ДАНСГ выполнено на 12-30 сут. Показатели паспортной части реципиента, сроки ЗПТ к моменту трансплантации, показатели донора (возраст, креатинин, мочевина, лейкоциты) и срок консервации ПАТ от данных в 1-ой группе существенно не отличались. Показатели креатинина и мочевины к дате проведения ДАНСГ резко повышены (таблица 5). По данным ДАНСГ отмечали снижение индекса фильтрации, показателей Тмах, $T_{1/2}$, захвата почка/фон и СКФ. Причины, приведшие к снижению функции ПАТ различны, основными стали острый канальцевый некроз у 26-ти пациентов (31,3%), лимфоцеле - 11 (13,2%), мочево́й затек – 10 (12%) и медленное восстановление функции 6 (7,2%). В 4-х случаях дисфункция ПАТ связана с донорской патологией – в двух случаях с тромботической микроангиопатией, артериосклерозом и кистой в верхнем полюсе ПАТ (4,8%). Другие причины (первичное инфицирование,

инфаркт ПАТ, гидроцеле, гематома, рестеноз) так или иначе связаны с острым канальцевым некрозом. ОКО развился у 5-ти пациентов. При этом по одному пациенту было с ренограммой паренхиматозного типа, но с резким замедлением фильтрационно-экскреторной функции и ренограммой обтурационного типа; у троих выявлен афункциональный тип ренограммы со снижением поступления РФП в гемодинамическую фазу.

Из 83 пациентов не удалось восстановить функцию ПАТ в трех случаях (3,6%) - при развитии ЦМВ-инфекции трансплантата, при развитии тромбоза почечных вен и после пересадки трансплантата с донорской патологией - тромботической ангиопатией. Пациенты с возвратной терминальной ХПН переведены на гемодиализ и ожидают повторную трансплантацию. К моменту выписки из стационара у всех пациентов отмечали умеренный лейкоцитоз, повышение показателей креатинина/мочевины и снижение СКФ.

В группе ПНФТ (3 группа) ДАНСГ выполняли на 15-41-е сут. после АТП. Клинически ПНФТ проявляется как резкое снижение/отсутствие функции почки, динамическое повышение уровня креатинина и снижение/отсутствие диуреза. Отсроченная функция трансплантата, острый тубулярный некроз и первичная дисфункция трансплантата - звенья одной цепи и степень снижения функции зависит от объема поражения. В первые несколько дней после АТП наиболее распространенной причиной отсроченной функции трансплантата является острый тубулярный некроз. Через 3-5 сут может развиваться острое клеточное отторжение и острое антителоопосредованное отторжение. Ранние осложнения возникают между первой неделей и первым месяцем после трансплантации. Токсическое действие ингибиторов кальциневрина (препятствующих развитию отторжения) может проявляться тубулопатией или тромботической микроангиопатией в биоптате. Несмотря на малочисленность группы, выявлена сильная прямая корреляция между сутками после пересадки почки и индексом перфузии по данным ДАНСГ ($r=-0,93$), что свидетельствует о неуклонной утрате функции ПАТ. Сильные корреляции выявлены между сроком консервации ПАТ и исходом ($r=-0,93$), что закономерно. Корреляции возраста реципиента ($r=-0,83$) и число лейкоцитов донора ($r=0,87$) со сроком консервации, вероятно, объясняется длительностью принятия решения о заборе органа.

При сравнении показателей в 3-х группах обследованных и контрольной группе достоверные различия выявлены по показателям индекса перфузии и коэффициента захвата Почка/Фон на пике и 20-ой минуте исследования (рисунок 9а-в).

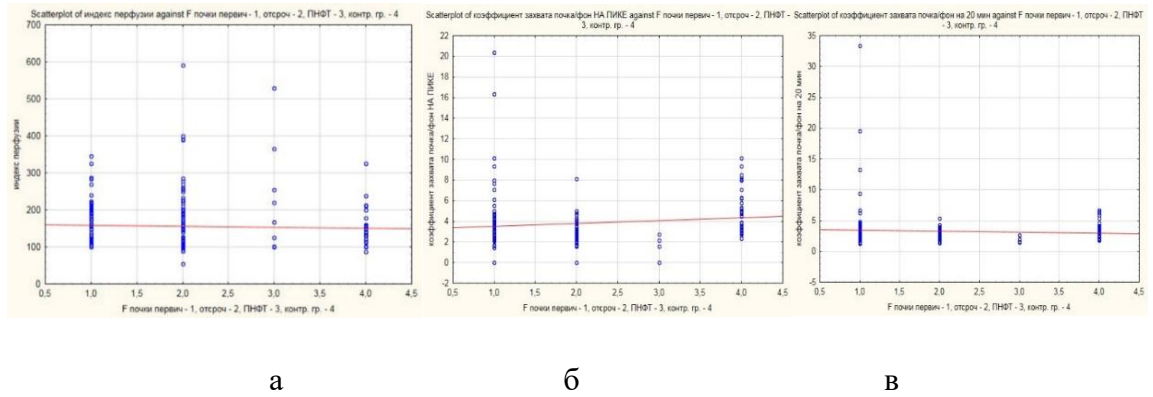
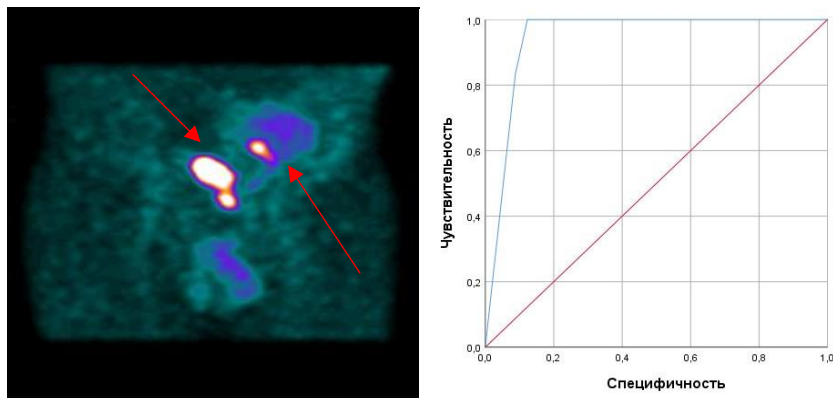


Рисунок 9 - Корреляция показателя Индекс перфузии (а), показателей коэффициента захвата Почка/Фон на пике (б) и 20-ой мин (в) для групп обследованных

В послеоперационном периоде возможно возникновение стриктуры мочеточника, околопочечной гематомы, серомы, лимфоцеле или мочевого затека (1-3%, *Mangus R.S., 2004*). Мочевые затеки преимущественно развиваются в зоне уретероцистоанастомоза вследствие некроза дистальной части мочеточника, инфекции или механического переполнения мочевого пузыря с надрывом слизистой оболочки. Для определения параметров диагностической значимости ДАНСГ, применяемой при подозрении на мочевой затек, выполнили ретроспективный анализ результатов у 63 пациентов. Всем пациентам выполняли УЗИ, ДАНСГ и биохимический анализ отделяемого по дренажной трубке. Опыт выполнения ДАНСГ позволил изменить схему протокола - если за время динамической записи вне органное поступление РФП не было убедительным, а по клиническим и УЗИ данным вероятность мочевого затека высока, выполняли отсроченные ОФЭКТ через 30 мин - 6 ч.



а - Сцинтипризнаки мочевого затека - распространение РФП за пределы мочеточника.
б - ROC-кривая - характеристическая кривая для метода ДАНСГ

Рисунок 10 - Отсроченное изображение (через 2 ч) в статическом режиме

По результатам ДАНСГ диагноз мочевого затека поставлен у 13-ти больных. В 6 случаях он подтвержден при хирургическом пособии (истинно-положительные

результаты), в 7 патологическое накопление РФП связано с другими процессами в исследуемой области (у трех пациентов выявлены гематомы, у трех - лимфоцеле, а в одном случае диагностирован гидронефроз на фоне протяженного стеноза мочеточника с выраженной задержкой РФП в супрастенотической области (ложно-положительные результаты)), которая ошибочно принята за минимальный мочевой затек. У двух пациентов с гематомами проведена ревизия раны с последующим их удалением; у трех пациентов с лимфоцеле и одного с гематомой выбрана консервативная тактика. Пациенту с гидронефрозом выполнена реконструктивная операция. Для верификации результата ДАНСГ, подтверждающего мочевой затек, повторно выполняли биохимический анализ жидкости, поступающей по дренажу или полученной при пункции из ложа ПАТ. Параметры диагностической значимости ДАНСГ составили: чувствительность - 100%, специфичность - 88%, точность - 89%, прогностичность положительного результата - 46%, прогностичность отрицательного результата - 100%. По результатам анализа данных ДАНСГ построена ROC-кривая (рисунок 10б), которая позволяет утверждать, что ДАНСГ является высокоинформативным методом диагностики мочевых затеков.

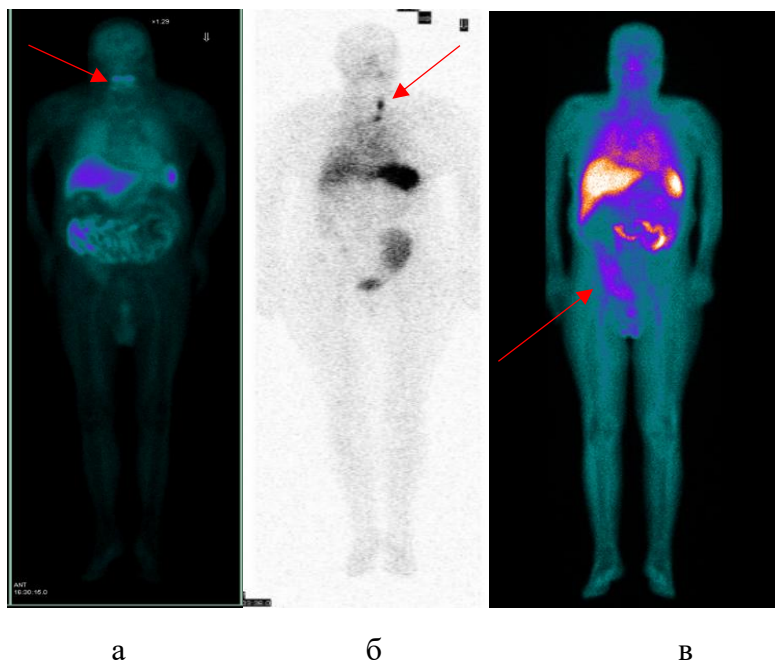
Метка аутолейкоцитов у пациентов после пересадки органов

Исследование с мечеными ^{99m}Tc -Теоксим-аутолейкоцитами у пациентов с лихорадкой неясного генеза выполнено в 4-х случаях: одному с пересаженной печенью и троим после пересадки почки. В отделении трансфузиологии осуществляли забор крови 250-400 мл в строченные пакеты Гемакон (www.delrus.com/index.php.part_name). Двухкратное центрифугирование 200g (10 мин) и 530g (7 мин) позволяло в первый пакет отделять эритроциты и реинфузировать пациенту, образовавшуюся надосадочную плазму во втором пакете переводили с помощью плазмоекстрактора в третий пакет, предназначенный для отмывания после мечения клеток крови. Для мечения использовали элюат ^{99m}Tc -Пертехнетата (не позднее 24 часов после предыдущего элюирования) активностью 500 – 800 МБк, объемом 3-5 мл, который соединяли с лиофилизатом Теоксима (0,5 мг Эксаметазима), рекомендованном для стандартного применения, с последующим добавлением в аутолейкоциты, инкубирование полученной смеси (8-10мин). После чего центрифугировали для отделения меченных аутолейкоцитов от свободной активности с охлаждением клеточную массу со скоростью 1162g (10мин), которую удаляют. Получаемый РФП содержал примесь тромбоцитов, которые участвуют в питании сосудистой стенки, и их адгезия в очаге воспаления повышается, что способствует более четкой сцинтиграфической визуализации. Далее ресуспендировали меченые клетки в пакете оставшейся частью нерадиоактивной плазмы. Контроль за

процедурой мечения осуществляли путем определения радиоактивности (Р) удаленной надосадочной части и полученного РФП. Эффективность мечения определяли по формуле отношения радиоактивности в клеточном препарате (осадка) и отмытой надосадочной плазме, выраженное в процентах: $\text{Р осадка} / (\text{Р осадка} + \text{Р надосадочной плазмы}) \times 100\%$. Достаточная эффективность мечения составляла 40-80%. Если качество РФП удовлетворяло, то проводили реинфузию (внутривенно, капельно) не позднее, чем через час от начала процедуры мечения. После реинфузии через 15-30 минут проводили полиорганную сцинтиграфию в режиме ВТ и ОФЭКТ/КТ областей подозрительных на наличие очага для определения его топографии и распространенности.

У пациента после ОТП на ранних ОФЭКТ получены признаки неравномерного мелкоочагового накопления меченых аутолейкоцитов в области печени (инфильтрация стенки желчных протоков по данным последующей биопсии печени).

После АТПП при развитии синдрома системно-воспалительной реакции выявлена воспалительная инфильтрация у 3-х пациентов. В первом случае выявлен очаг накопления аутолейкоцитов в проекции задней стенки глотки и миндалин (рисунок 11а). Во втором, очаг накопления аутолейкоцитов в проекции v.subclavia sin. (введение аутолейкоцитов в периферическую вену (рисунок 11б). В третьем, лейкоцитарная инфильтрация в области ложа удаленного почечного трансплантата с распространением на мягкие ткани передней брюшной стенки и диффузной инфильтрации лёгких (рисунок 11в).



а - Накопление меченых аутолейкоцитов в проекции миндалин и задней стенки глотки, б - в проекции v.subclavia sin, в - правой подвздошной области

Рисунок 11 – Сцинтиграммы в режиме «все тело» (передняя проекция)

Разработанный способ выявления очагов воспаления у лихорадящих больных на фоне пожизненной иммуносупрессивной терапии позволяет достоверно визуализировать очаговую инфильтрацию и физиологическое распределение меченых клеток. Получаемый клеточный пул достаточен для четкой визуализации одного (или нескольких) очагов воспаления. Снижается количество ложноположительных результатов, которые возможны при наличии примесей (меченых аутоэритроцитов и несвязанного ^{99m}Tc -Пертехнетата). Техническим результатом является повышение достоверности определения очагов воспаления за счет использования препарата клеток крови, характеризующегося отсутствием свободной радиоактивности и примеси меченых аутоэритроцитов, при сохранении функциональных свойств клеточных элементов, а применение стронных стерильных пакетов типа Гемакон, снижает риск контаминации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе проанализированы результаты сцинтиграфических исследований 387-ми пациентов после пересадки органов, которые сопоставлены с данными клинико-биохимического анализа, коагулограммы и уровнем иммуносупрессивной терапии (по концентрации такролимуса в день проведения сцинтиграфии). У пациентов после пересадки печени и сердца сцинтиграфические данные соотнесены с результатами МИБП и ЭМБ, полученными в кратчайшие сроки.

После пересадки печени обследовано 156 пациентов, из них у 77-ми выполнена статическая сцинтиграфия печени с ^{99m}Tc -Технефитом для определения функции РЭС печени, селезенки, костного мозга и выявления признаков портальной гипертензии.

В раннем периоде после пересадки разработанные сцинтиграфические показатели относительного накопления левой долей печени (ЛД%) и удельного захвата печени от «всего тела» (УЗПвт) позволили установить высокую корреляционную связь с данными МИБП. Нами установлена обратная сильная корреляция между показателями индекса активности неспецифического гепатита и относительным накоплением левой долей ЛД% ($r=-0,91$) и несколько меньшая по силе обратная корреляция с удельным захватом печени от «всего тела» - УЗПвт ($r=-0,75$). По клинико-лабораторным данным отмечали признаки анемии, умеренного воспалительного процесса (лейкоцитоз, повышение СОЭ), активацию гемостаза, холестаза и цитолиз. Острое клеточное отторжение в ранние сроки возникло у одного пациента (2,3%). В период восстановления после ишемических и реперфузионных повреждений, подбора дозы иммуносупрессивной терапии по результатам морфологического исследования у всех пациентов определяли признаки активности неспецифического гепатита по Knodell - 3,0 [2,0;4,0].

Обследование в отсроченном периоде разделено на группы. В интервале от месяца до полугода активность отторжения высоко коррелировала со сцинтиграфическими показателями накопления в печени от «всего тела» (Пвт%, $r=-0,75$) и относительного накопления в костном мозге (Км%, $r=0,82$) и селезенке (С%, $r=0,78$). У пациентов отмечали анемию, лимфопению и нормализацию параметров гемостаза. По результатам биохимического анализа в широких пределах колебались косвенные признаки активности гепатита и выраженности цитолиза. Концентрация такролимуса к этому периоду повышается с 4,3 [4,1;7,9] до 7,2 [6,8;7,6] нг/мл. По результатам МИБП сохраняются признаки неспецифического гепатита умеренной активности - 3,5 [3,0;4,0], а в 3-х случаях выявлено отторжение с преобладанием признаков портального воспаления.

В период наблюдения от 6 мес до 2-х лет отмечали сохранение анемии, тромбоцитопению, увеличение СОЭ. Повышение креатинина и мочевины выявлено у 5-ти пациентов (31,3%), что, вероятнее всего, связано с токсическим действием такролимуса (6,9 [5,15;9,10] нг/мл). С уровнем такролимуса в этот период достоверно коррелируют сцинтиграфические показатели относительного накопления селезенки (С%, $r=0,9$) и накопления селезенки от «всего тела» (Свт%, $r=0,86$), что свидетельствует о напряжении селезеночной фагоцитарной активности. По результатам МИБП выявили высокий индекс активности гепатита - 10,0 [3,0;13,0] с превалированием признаков портального воспаления. Обследованные после 2-х лет от момента пересадки поступали с признаками дисфункции пересаженной печени - биохимическими признаками холестаза, повреждения гепатоцитов и нарушениями в коагулограмме. В МИБП индекс активности гепатита составлял - 5,5 [3,0;9,0] с признаками умеренного отторжения у всех обследованных. Наиболее информативные сцинтиграфические показатели в этот период - С%, Свт%, УЗПвт и Лд%.

Сопоставление и анализ данных подчеркивает высокую чувствительность сцинтиграфического исследования печени в выявлении изменений, происходящих в организме пациента. Полученные результаты нарушения функции РЭС сопоставлены с данными патоморфологического исследования и определены достоверные сцинтиграфические параметры, свидетельствующие об активности неспецифического гепатита и клеточного отторжения в пересаженной печени.

Для определения функции анастомоза пациентам после пересадки печени выполняли ГБСГ с ^{99m}Tc -Бромезидой. В случаях сложных и повторных реконструктивных операций, а также при подозрении на желчный затек эта методика предоставляла наиболее важную и эксклюзивную информацию. Определены варианты нарушений в области анастомоза по данным ГБСГ – стриктура с замедлением пассажа меченой

желчи/очаговая задержка при сохранении поступления РФП в кишку. Выполняя исследование, одновременно определяли клиренсную, поглотительную и желчевыделительную функции гепатоцитов по сцинтиграфическим показателям времени максимального накопления и полувыведения из областей интереса – Т_{макс} печени, Т_{макс} ОЩЖ, Т_{1/2} клиренс, Т_{1/2} печени. У всех пациентов после пересадки выявлено замедление желчевыделительной функции, взаимосвязанное с уровнем прямой фракции билирубина и щелочной фосфатазы ($r=-0,63$). Редким, но грозным осложнением в обследованной группе был желчный затек, выявленный у 3-х пациентов (3,4%). Во всех случаях выявления минимального внеорганного поступления меченой желчи, интраоперационно диагноз был подтвержден.

В отдаленном периоде пациенты поступали на лечение с признаками дисфункции трансплантата. По результатам сцинтиграфии были выявлены случаи резкого снижения желчевыделительной функции, в т.ч. на фоне цирроза трансплантата. В биохимических анализах отмечали нарушение обмена билирубина, повышение щелочной фосфатазы.

Впервые РМ обследовано 27 пациентов после двусторонней пересадки лёгких. Пациентам выполнена ВС с ингалируемым агентом ^{99m}Tc-Пентатехом, что позволило определить скорость альвеолярно-капиллярной диффузии (АКД) и ПС с ^{99m}Tc-Макротехом с регистрацией первого прохождения РФП. Выполнение гибридного исследования ОФЭКТ/КТ проведено для сопоставления анатомических структур с локализацией нарушенной функции по данным сцинтиграфии. У всех пациентов группы в общем анализе крови отмечали анемию легкой степени и лейкоцитоз.

В раннем периоде по данным ВС установлено ускорение АКД (у 67%) и неравномерное распределение ингалируемого агента, что свидетельствовало о неполном восстановлении вентиляционной функции лёгких после пересадки. По показателям регионарного легочного кровотока (рЛК) перфузия пересаженных лёгких была удовлетворительная, при снижении перфузии лёгкого по данным сцинтиграфии можно прогнозировать развитие криза отторжения органа. Увеличение показателя полуопорожнения лёгочной артерии (Т_{1/2}ЛА) свидетельствовало о повышении периферического артериального сосудистого сопротивления при удовлетворительной функции правого желудочка (период полуопорожнения правого желудочка – Т_{1/2} ПЖ).

В отдаленные сроки после пересадки лёгких (от 13 до 72 мес.) исследование позволило выявить большую вариабельность изменений. По данным ВС регистрировали задержку ингалируемого агента в области анастомозов при несовпадении анастоматических поверхностей, развитии стриктур или воспалительных изменений. Изменение скорости АКД, по нашему мнению, связано с нарушениями в альвеолярной

мембране в результате перенесенной дисфункции трансплантата и пневмопатии лекарственного генеза. Показатели регионарного легочного кровотока (рЛК) и сосудистого сопротивления ($T_{1/2}$ ЛА, $T_{1/2}$ ПЖ) соответствовали нормальным значениям.

По результатам статистического сопоставления данных в раннем и отсроченном периодах нами выявлена тенденция к замедлению АКД и снижению перфузии лёгких без развития признаков увеличения лёгочного сопротивления. Наибольшую ценность исследование имеет при мониторинге функции пересаженных лёгких у каждого больного, что позволяет выявить превалирующие нарушения и их распространенность.

После ортотопической трансплантации сердца по методике перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом обследовано 23 пациента. Впервые для определения митохондриальной функции пересаженного сердца предложен способ и разработан критерий для подтверждения ее нарушения. При сопоставлении двух изображений левого желудочка (ЛЖ), сделанных с интервалом в 4-5-часов после введения РФП, вычисляли процент вымывания по разработанной формуле с учетом распада изотопа. Признаком дисфункции определено значение вымывания более 23%.

В ранние сроки после пересадки сердца по данным перфузионной ОФЭКТ миокарда сократительная функция пересаженного сердца была удовлетворительная с признаками выраженной внутрижелудочковой асинхронии. Выявленная дилатация ПЖ, по нашему мнению, связана с повышенным сопротивлением системы ЛА в этот период. Признаки митохондриальной дисфункции в ранние сроки отмечали в МЖП и верхушке ЛЖ. При сопоставлении показателей фракции выброса ЛЖ (определенной радионуклидным и ультразвуковым методами) и концентрации такролимуса (11,7 [8,35; 15,55] нг/мл) достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,9$, $p < 0,05$), отражала влияние высоких доз. Отмечено усиление внутрижелудочковой асинхронии и митохондриальной дисфункции ($p = 0,97$ и $p = 0,94$) при повышении вязкости крови. По клиническому анализу крови у пациентов отмечали выраженный лейкоцитоз и лимфопению.

В отсроченном периоде (в сроки от 7 до 30 мес.) пациенты поступали для планового обследования и проведения ЭМБ. По данным перфузионной ОФЭКТ миокарда сократительная функция ЛЖ удовлетворительная с признаками диастолической дисфункции по типу рестрикции. Мы отметили, что признаки митохондриальной дисфункции в МЖП присутствуют в обеих группах, что, по нашему мнению, связано с несколькими факторами - ишемическими повреждениями в процессе пересадки и токсическим действием иммуносупрессивной терапии. В этот период отмечена обратная корреляция между концентрацией такролимуса 10,4 [6,7;12,1] нг/мл и максимальной скоростью изгнания ЛЖ ($r = -0,5$), а также прямая взаимосвязь с толщиной задней стенки

ЛЖ по данным ЭХО-КТ ($r=0,9$).

Забор материала для ЭМБ выполняли из МЖП со стороны правого желудочка и его свободной стенки. Недоступным остается ЛЖ, который несет основную сократительную функцию. По результатам сопоставления ЭМБ и сцинтиграфических данных разработаны достоверные критерии, отличающие пациентов со степенью отторжения ОКО-1А и ОКО-1В. Установлено, что процент вымывания в группе ОКО-1В выше в области боковой стенки ($p=0,02$) и расширенной зоны верхушки ($p=0,04$) ЛЖ.

Помимо выявления сегментов с нарушенной митохондриальной функцией, определяли характер нарушений - диффузный или очаговый, что позволяет провести дифференциальный диагноз между кризом отторжения и болезнью коронарных артерий пересаженного сердца. По результатам клинико-биохимических анализов отмечали умеренный лимфоцитоз, относительное повышение (для этой категории пациентов) концентрации глюкозы и показателей липидного обмена.

На основе данных перфузионной ОФЭКТ миокарда с определением митохондриальной функции создан для клинической практики эффективный и информативный способ выявления и прогностической оценки зон миокарда с митохондриальной дисфункцией у пациентов с пересаженным сердцем.

В группе пациентов с пересаженной почкой проведена ДАНСГ с ^{99m}Tc -Пентатехом. в раннем посттрансплантационном периоде. Согласно критериям оценки функции пересаженных органов, пациенты после пересадки почки разделены на три группы – первичная, отсроченная и ПНФТ.

В группе с первичной функцией трансплантата получены ренограммы паренхиматозного типа при умеренном повышении показателей креатинина и мочевины. В пяти случаях отмечали повышение HLA (MFI $\geq 500-3000$ у.е.), что нашло отражение в незначительном снижении перфузии и замедлении фильтрационно-экскреторной функции ПАТ. Эпизодов острого криза отторжения в этой группе не зарегистрировано.

В группе отсроченной функции трансплантата показатели креатинина и мочевины ко времени проведения ДАНСГ были резко повышены. Причины, приведшие к снижению функции, в основном были связаны с ОКН (45,8%). По данным ДАНСГ отмечали различные нарушения показателей - от снижения перфузии с замедлением фильтрационно-экскреторной функции до обтурационного/афункционального типа ренограммы. Проведение активных методов лечения позволило в большинстве случаев восстановить функцию ПАТ (96,4%), однако, к моменту выписки из стационара у пациентов с отсроченной функцией трансплантата отмечали повышенные показатели креатинина и мочевины, снижение скорости СКФ по пробе Реберга. В 3-х случаях (3,6%)

пациенты с возвратной терминальной ХПН переведены на гемодиализ и включены в Лист ожидания для повторной трансплантации.

В группе ПНФТ по данным ДАНСГ выявлен афункциональный (у пяти) и гипоиностенурический (у трех) тип ренограммы и пациенты переведены на программный гемодиализ (ПГД). У одной пациентки через 2 месяца ПГД по данным ДАНСГ отмечается изменение типа ренограммы с афункциональной на гипоиностенурическую, а в дальнейшем через 5 месяцев после пересадки нормализация азотемии и отмена ПГД.

При сравнении показателей ДАНСГ в группах после пересадки наибольшие различия выявлены в индексе перфузии (ИП) и коэффициенте захвата почка/фон (на пике и 20-ой мин).

В группе обследованных после пересадки почки у 63-х пациентов по данным УЗИ перед проведением ДАНСГ в области ПАТ выявлено жидкостное скопление. Трудности дифференциальной диагностики жидкостных скоплений - мочевого затека, гематомы, лимфоцеле по результатам ДАНСГ отражены в показателях специфичности (88%) и точности (89%). Однако, определена высокая чувствительность (100%) в выявлении патологических образований и 100% прогностичность отрицательного результата при подозрении на мочевой затек.

Для выявления очагов воспаления при лихорадке неясного генеза модифицирован способ метки аутолейкоцитов ^{99m}Tc -Теоксимом, который позволил получить достоверную визуализацию очагов и физиологического распределения меченых клеток. При этом вдвое снизить эффективную дозу облучения и исключить контаминацию крови пациента на этапах заготовки и мечения. Получение радиофармпрепарата аутологичных лейкоцитов разработанным способом внедрено в клиническую практику и применяется у пациентов с лихорадкой неясного генеза, госпитализированных в НИИ СП им. Н.В.Склифосовского.

Использование радионуклидного метода для получения более глубокой и подробной дополнительной информации в характеристике функции пересаженного органа, оправдано. Проведенное сопоставление разработанных сцинтиграфических и клинико-биохимических показателей, данных коагулограммы и концентрации такролимуса, отражает их чувствительность и закономерность изменений. Отсутствие в клинических рекомендациях проведения радионуклидных исследований у пациентов после пересадки органов повышает частоту избыточных биопсий. Впервые аргументированно проведено сопоставление сцинтиграфических показателей с данными морфологических исследований у пациентов с пересаженной печенью и сердцем, которое является эталонным для выявления отторжения пересаженного органа.

Внедрение в клиническую практику результатов проведенного исследования будет

способствовать выявлению в амбулаторных условиях пациентов с нарушением функции пересаженных органов, что важно для своевременного назначения эффективного лечения. Продление функции пересаженных органов - медико-социальная проблема общества, в решении которой отчасти может помочь своевременное выявление дисфункции радионуклидным методом.

ВЫВОДЫ

1. Сцинтиграфические критерии для оценки функции ретикулоэндотелиальной системы пересаженной печени – удельный захват печени (УЗПвт) и удельный захват левой долей печени (Лд%), отражают нарушения функции печени и коррелируют с активностью гепатита по Knodell. Выявленная взаимосвязь концентрации такролимуса и показателей активности РЭС селезенки – захват селезенкой от всего тела (Свт) и в процентном соотношении печень/селезенка/костный мозг (С%) – позволяет контролировать выраженность иммуносупрессивного воздействия, что может стать еще одним фактором для снижения избыточных биопсий.

2. Применение ГБСГ с определением показателей накопительной и желчевыделительной функции печени позволяет выявить нарушения функции анастомоза и желчевыделительной деятельности пересаженной печени, а также установить связь между нарушенной желчевыделительной функцией и стриктурой анастомоза. Прогностичность отрицательного результата по данным ГБСГ в случае желчного затека составляет 100%.

3. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия с определением альвеолярно-капиллярной диффузии (АКД) у пациентов после пересадки лёгких позволяет выявить нарушения вентиляции и перфузии для своевременной их коррекции. Уникальность исследования состоит в определении прямым «полуколичественным» способом скорости АКД, которая у пациентов после пересадки имеет со временем тенденцию к замедлению.

4. Показатель «коэффициента вымывания» (выраженный в процентах) отражает нарушения митохондриальной функции пересаженного сердца, что позволяет до снижения фракции выброса (ФВ) миокарда и в недоступных для проведения эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) случаях выявить дисфункцию сердечной мышцы. В отдаленные сроки после пересадки сердца при развитии отторжения уровня ОКО-1А и ОКО-1В по данным ЭМБ, ускоренное вымывание регистрируется в области боковой стенки и приверхушечных сегментов. Стабильные нарушения митохондриальной функции в раннем и отсроченном периоде в пересаженном сердце сохраняются в области МЖП.

5. Разработаны и выбраны наиболее информативные показатели для оценки

функции пересаженной почки в контрольной группе. Однократное исследование и сопоставление с контрольной группой позволяет отдельно оценить перфузию, фильтрацию, экскрецию и уродинамику с определением наиболее вероятной причины в случае отсроченной функции трансплантата и ПНФТ. Прогностичность отрицательного результата ДАНСГ при мочевом затеке составляет 100%.

6. Модифицированный способ метки аутолейкоцитов для поиска очага воспаления у пациентов с лихорадкой неясного генеза исключает контаминацию в процессе внесения метки. Техническим результатом является повышение достоверности определения очагов воспаления за счет использования препарата клеток крови, характеризующегося отсутствием примесей свободной радиоактивности (снижение лучевой нагрузки на пациента) и меченых аутоэритроцитов.

7. Сцинтиграфические показатели достоверно и патогномонично соответствуют клинико-лабораторным и морфологическим данным.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение статической сцинтиграфии у пациентов после пересадки печени позволит с помощью показателей УЗПвт, Лд %, Лд пл; Км%, Свт и С% определить степень активности гепатита, клеточного отторжения и признаков портальной гипертензии в раннем посттрансплантационном периоде (до полугода после пересадки). При динамическом наблюдении в последующем периоде возможно по приведенным параметрам в амбулаторных условиях оценивать функцию РЭС пересаженной печени.

2. Выполнение ГБСГ у пациентов с пересаженной печенью с определением показателей $T_{1/2}$ клиренса, T_{max} и $T_{1/2}$ печени, T_{max} и $T_{1/2}$ области анастомоза показано при подозрении на нарушение функции анастомоза, желчный затек или снижение функции гепатоцитов пересаженной печени (в т.ч. токсическое). Такое исследование позволит клиницистам своевременно восстановить проходимость анастомоза и сохранить функциональный объем печени.

3. Перспективно выполнение ВПС с описанием распределения ингалируемого и перфузируемого радиофармпрепарата, и определением $T_{1/2}$ скорости АКД в динамике для выявления превалирующих нарушений вентиляции/перфузии и формировании представления о преобладании нарушенной функции. Использование гибридного исследования ВПС+ОФЭКТ/КТ способно одновременно охарактеризовать структурные и функциональные изменения лёгких при амбулаторном обследовании.

4. Выполнение перфузионной ОФЭКТ миокарда с определением митохондриальной функции по проценту вымывания РФП при сравнении ранних и

отсроченных сцинтиграмм позволяет у пациентов с пересаженным сердцем определить локализацию и распространенность изменений. Динамическое обследование пациентов позволит выявлять и профилактировать на доклиническом этапе эпизоды отторжения, снижая частоту выполнения ЭМБ.

5. Сцинтиграфические показатели оценки функции пересаженной почки – индекс фильтрации, соотношения почка/фон и мочевого пузыря/почка позволяют отдельно оценить перфузию, фильтрацию, экскрецию и уродинамику с определением наиболее вероятной причины в случае отсроченной функции трансплантата и ПНФТ. Прогностичность отрицательного результата ДАНСГ при мочевом затеке составляет 100%.

6. У пациентов с лихорадкой неясного генеза для поиска очага воспаления эффективно исследование с мечеными аутолейкоцитами. Исследование должно быть выполнено в условиях стационара и может проводиться у пациентов не только с пересаженными органами, но и другими нозологиями при необходимости, когда другие методы выявления воспалительного очага мало информативны.

7. Выполнение радионуклидных методик у пациентов после пересадки должно проводиться в раннем и отсроченном периодах для сравнения результатов и определения динамики в состоянии функции пересаженного органа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мигунова, Е.В. Радионуклидный метод и его применение в диагностике неотложных состояний / Н. Е. Кудряшова, А. С. Ермолов, Е. В. Мигунова, О. Г. Синякова // **Медицинский алфавит**. Сер. Диагностическая радиология. - 2012. - №1. - С. 12-18.
2. Мигунова, Е.В. Применение сцинтиграфии в диагностике острых заболеваний и травм (состояние проблемы) / Н. Е. Кудряшова, А. С. Ермолов, Е. В. Мигунова, О. Г. Синякова // **Медицинский алфавит**. Сер. Неотложная медицина. - 2012. - №2. - С. 15-21.
3. Мигунова, Е.В. Сцинтиграфия в диагностическом алгоритме острых хирургических заболеваний и травм органов брюшной полости / Н. Е. Кудряшова, А. С. Ермолов, Е. В. Мигунова, О. Г. Синякова, О. Л. Евдокимова, Л. В. Моисеева // **Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR)**. - 2013. - Т.3, №4. - С. 75-78.
4. Мигунова, Е.В. Радионуклидный метод при неотложных состояниях и осложнениях острых заболеваний и травм / Н. Е. Кудряшова, А. С. Ермолов, Е. В. Мигунова, О. Г. Синякова, Е. А. Гурок // **Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. - 2014. - №2. - С. 14-19.
5. Мигунова, Е.В. Новые технологии в области молекулярной визуализации. Ежегодный Конгресс Европейской Ассоциации Радиологов / Н. Е. Кудряшова, Е. В. Мигунова // **Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. - 2015. - №4. - С.81-82.
6. Мигунова, Е.В. Радионуклидный метод в оценке функции органов до и после трансплантации / М. Ш. Хубутя, Е. В. Мигунова, А. В. Пинчук, Е. А. Тарабрин, М. С. Новрузбеков, Н. А. Баркалая, Н. Е. Кудряшова // **Трансплантология**. - 2015. - №3. - С.

29-36.

7. Мигунова, Е.В. Что изменяется в перфузии и функции миокарда после поздней реваскуляризации острого инфаркта миокарда? / Е. Н. Остроумов, Е. В. Мигунова, Е. Д. Котина, О. Г. Синякова, Г. А. Газарян, В. А. Рябинин, Н. Е. Кудряшова // **Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. – 2017. – №2. – С. 118-123.

8. Мигунова, Е.В. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбозмболии легочной артерии с высоким и промежуточным риском ранней смерти. Часть 3. Влияние на легочную перфузию при высоком и промежуточном риске ранней смерти / О. В. Никитина, И. П. Михайлов, Н. Е. Кудряшова, Е. В. Мигунова, А. Г. Дорфман, В. И. Авфуков // **Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 209-216.

9. Мигунова, Е.В. Влияние предшествующей сенсебилизации к HLA на функцию аллотрансплантата почки по данным ангионевросцинтиграфии / О. Г. Синякова, Н. Е. Кудряшова, Е. В. Мигунова, Н. В. Боровкова, А. В. Пинчук, Н. В. Шмарина // **Трансплантология**. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 23-34.

10. Мигунова, Е.В. Возможности радионуклидной диагностики при диффузных заболеваниях печени и портальной гипертензии / Е. В. Мигунова, М. Ш. Хубутя, Н. Е. Кудряшова, О. Г. Синякова, Г. А. Бердников, С. И. Рей, М. С. Новрузбеков, О. Д. Олисов // **Трансплантология**. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 188-200.

11. Мигунова, Е.В. Многокомпонентная реконструктивная хирургия сердца как альтернатива трансплантации у пациента с сочетанной патологией сердца и критически низкой сократительной способностью левого желудочка / В. В. Соколов, А. В. Редкобородый, Н. В. Рубцов, Л. Г. Хуцишвили, Е. Н. Остроумов, Е. В. Мигунова, Н. М. Бикбова // **Трансплантология**. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 301-310.

12. Мигунова, Е.В. Вентиляционная и перфузионная сцинтиграфия после трансплантации легких / Е. В. Мигунова, Е. А. Тарабрин, Н. Е. Кудряшова, О. Г. Синякова, Н. А. Карчевская, А. Г. Петухова, А. А. Саприн, Т. Э. Каллагов // **Трансплантология**. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 174-188.

13. Мигунова, Е.В. Применение меченных ^{99m}Tc-Теоксимом аутолейкоцитов для выявления очагов воспаления при лихорадке неясного генеза у пациентов после сосудистого протезирования / Н. Е. Кудряшова, И. П. Михайлов, Е. В. Мигунова, Л. О. Межебицкая, Л. Т. Хамидова, Р. Ш. Муслимов // **Инфекции в хирургии**. – 2020. – Т. 18, № 1-2. – С. 23-25.

14. Мигунова, Е.В. Профилактика, диагностика и лечение глубоких гнойных осложнений после реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей / И. П. Михайлов, Е. В. Мигунова, Н. Е. Кудряшова, Л. О. Межебицкая, Л. Т. Хамидова, Р. Ш. Муслимов // **Инфекции в хирургии**. – 2020. – Т. 18, № 1-2. – С. 4-8.

15. Мигунова, Е.В. Оценка митохондриальной дисфункции пересаженного сердца радионуклидным методом (два клинических наблюдения) / Е. В. Мигунова, Г. А. Нефедова, Н. Е. Кудряшова, Е. Н. Остроумов, Л. С. Коков, С. Ю. Шемакин, О. Г. Синякова, М. В. Пархоменко // **Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR)**. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 156-164.

16. Мигунова, Е.В. Результаты трансплантации почки реципиентам пожилого возраста с сахарным диабетом / М. Ш. Хубутя, Н. В. Шмарина, К. Е. Лазарева, Е. В. Мигунова, А. И. Казанцев, А. В. Пинчук // **Трансплантология**. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 10-19.

17. Мигунова, Е.В. Острое повреждение миокарда, выявленное с помощью перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, синхронизированной с ЭКГ, у пациентки в полиморбидном состоянии / Е. Н. Остроумов, А. А. Каниболоцкий, Е. В. Мигунова, Н. Е. Кудряшова, Е. В. Степан, Д. А. Чепкий, Р. Ш.

Муслимов, М. В. Пархоменко, С. Ю. Камбаров, М. Х. Мазанов, О. Г. Синякова // **Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. - 2021. - Т. 9, № 1. - С. 196-204.

18. Мигунова, Е.В. Роль динамической ангионевросцинтиграфии в диагностике несостоятельности мочевыводящих путей после трансплантации почки / А. В. Пинчук, Н. В. Шмарина, Е. В. Мигунова, А. Р. Уулу, Н. Е. Кудряшова, И. В. Дмитриев, Д. В. Лосьшаков, А. Г. Балкаров // **Трансплантология**. - 2021. - Т. 13, № 2. - С. 112-120.

19. Пат. 2718294 Российская Федерация, СПК 52 А61В 6/00 (2020.02); G01Т 1/164 (2020.02); А61В 5/145 (2020.02) Радионуклидный способ определения дисфункции печени после ортотопической трансплантации / Мигунова Екатерина Валентиновна (RU), Кудряшова Наталья Евгеньевна (RU), Синякова Ольга Германовна (RU), Зимина Лариса Николаевна (RU), Рей Сергей Игоревич (RU), Бердников Геннадий Анатольевич (RU), Нефедова Галина Александровна (RU), Новрузбеков Мурад Сафтарович (RU), Олисов Олег Даниелович (RU), Сюткин Владимир Евгеньевич (RU); заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU). - № 2019117299; заявл. 04.06.2019; опубл. 01.04.2020. - Бюл. № 10. - 16с.

20. Пат. 2648877 С1 Российская Федерация, МПК 51 А61В 6/03 (2006.01); А61К 51/02 (2006.01); А61М 5/14 (2006.01); А61К 49/04 (2006.01); А61К 49/06 (2006.01) Способ выявления очагов воспаления с помощью методики полиорганной сцинтиграфии / Мигунова Екатерина Валентиновна (RU), Кудряшова Наталья Евгеньевна (RU), Колесниченко Владимир Геннадьевич (RU), Серых Алина Владимировна (RU), Никишина Алла Юрьевна (RU), Сорокин Борис Альбертович (RU), Кобзева Елена Николаевна (RU), Михайлов Игорь Петрович (RU), Пинчук Алексей Валерьевич (RU); заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU). - №2017122398; заявл. 26.06.2017; опубл. 28.03.2018. – Бюл. №10.-18с.

21. Пат. 2687584 С1 Российская Федерация, МПК 51 А61В6/03 (2006.01) А61К 51/00 (2006.01) А61Р 43/00 (2006.01) Способ определения митохондриальной дисфункции миокарда после трансплантации сердца с использованием радионуклидного метода / Мигунова Екатерина Валентиновна (RU), Синякова Ольга Германовна (RU), Остроумов Евгений Николаевич (RU), Кудряшова Наталья Евгеньевна (RU), Кузьмина Ирина Михайловна (RU), Мазанов Мурат Хамидбиевич (RU), Соколов Виктор Викторович (RU), Редкобродый Андрей Вадимович (RU); патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU). - №2018136821; заявл. 19.10.2018; опубл. 15.05.2019. – Бюл. №14. – 20с.

Список сокращений

АКД – альвеолярно-капиллярная диффузия
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АПТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 АТ III – антитромбин III
 АТПП – аллогенная трансплантация трупной почки
 ВПС – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия
 ВС – вентиляционная сцинтиграфия
 ВТ – все тело
 ГБСГ – гепатобилисцинтиграфия

ГТТП – гамма-глутамилтрансфераза
 ДАНСГ – динамическая ангионевросцинтиграфия
 ДИ – доверительный интервал
 ЗПТ – заместительная почечная терапия
 ИМТ – индекс массы тела
 ИП – индекс перфузии
 КМ – костный мозг
 КТ – компьютерная томография
 КУ – контрастное усиление
 ЛА – легочная артерия
 Лд %, Лд пл – левая доля (печени)- в процентах и ее плотность
 П% и Пвт – показатель накопления в печени в процентах и от всего тела
 ЛЛвт – левое легкое от всего тела
 ПЛвт – правое легкое от всего тела
 КВ – коэффициент выведения
 КДО – конечно-диастолический объем
 КСО – конечно-систолический объем
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 ЛЖ – левый желудочек
 МБк – мегабеккерель
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 МИБП – морфологическое исследование биоптата печени
 МНО – международное нормализованное отношение
 ОЖП – общий желчный проток
 ОКН – острый канальцевый некроз
 ОКО – острый криз отторжения
 ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца
 ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 Ps – площадь печени
 ПАТ – почечный аллотрансплантат
 ПНФТ – первично-нефункционирующий трансплантат
 ПС – перфузионная сцинтиграфия
 ПТ – протромбиновый индекс
 ПЖ – правый желудочек
 РИ – радионуклидное исследование
 рЛК – регионарный легочный кровоток
 РФП – радиофармпрепарат
 РЭС – ретикуло-эндотелиальная система
 С%, Свт – показатель накопления в селезенке в процентах и от всего тела
 Cs – площадь селезенки
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 ТВ – тромбиновое время
 Тк – такролимуса концентрация
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УЗП вт – удельный захват печени от всего тела
 ФВ – фракция выброса
 ФГ – фибриноген
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
 ЭХО-КГ – эхокардиография