# ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

#### ПЫШКИНА

Юлия Сергеевна

## ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕНОТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, А.В. Капишников;

доктор медицинских наук, профессор А.В. Колсанов

**MOCKBA – 2018** 

#### ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Трансплантация почки и лучевая диагностика	
постренотрансплантационных осложнений	13
1.2. Радионуклидная диагностика в нефрологии и при	
трансплантации почки	22
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Характеристика обследованных пациентов	33
2.2. Методы исследований реципиентов почечного трансплантата	38
2.2.1. Радионуклидные методы исследования	39
2.2.2. Морфологические методы исследования	44
2.2.3. Ультразвуковые методы исследования	45
2.2.4. Лабораторные методы исследования	46
2.2.5. Статистические методы анализа результатов	46
Глава 3. РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	
КОМПЬЮТЕРНОЙ ОБРАБОТКИ РАДИОНУКЛИДНЫХ	
ИССЛЕДОВАНИЙ РЕНОТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ	49
3.1. Программа для анализа динамической реносцинтиграфии	
и мониторинга функции почечного трансплантата	50
3.2. Программа для радионуклидной диагностики очаговых	
изменений паренхимы почки	59
Глава 4. ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ	
РЕНОТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ	69

4.1. Анализ результатов радионуклидных, морфологических,	
лабораторных и ультразвуковых методов обследования	69
4.2. Радионуклидная оценка очаговых нарушений в паренхиме	
ренотрансплантата	96
4.3. Диагностическая эффективность радионуклидных, лабораторных	
и ультразвуковых методов в распознавании осложнений	
постренотрансплантационного периода	108
4.4. Многомерный дискриминантный анализ в диагностике	
постренотрансплантационных осложнений у реципиентов	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
ВЫВОДЫ	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	139

#### **ВВЕДЕНИЕ**

#### Актуальность темы

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

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

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

#### Степень разработанности темы

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

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

Перспективным подходом к совершенствованию мониторинга почечного трансплантата может явиться разработка принципов диагностического взаимодействия радионуклидной и ультразвуковой визуализации при распознавании и дифференцировке постренотрансплантационных осложнений. Однако это направление, требующее применения многомерного анализа, практически не изучено. Методами радионуклидной диагностики не оценено влияние на функцию ренотрансплантата очаговых повреждений почки, которые могут формироваться в пересаженном органе (Антонов О.В. с др., 2013; Grabe M. et al., 2015). Совершенствование методов компьютерной обработки изображений тесно связано с развитием радионуклидной диагностики (Котина Е.Д. с др., 2014; Kotina E. et al., 2014). Однако, применительно к задаче посттрансплантационного мониторинга, информационные технологии для объективной количественной оценки данных реносцинтиграфии нуждаются в дальнейшей разработке.

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

**Целью настоящей работы** является улучшение диагностики постренотрансплантационных осложнений у реципиентов на основе радионуклидной визуализации с применением цифрового анализа сцинтиграмм в комплексе с ультразвуковыми, клинико-лабораторными и морфологическими методами исследований.

Для достижения поставленной цели решались следующие основные задачи:

- 1. Разработать алгоритмы и программное обеспечение для анализа реносцинтиграмм, позволяющее получить показатели функционального состояния пересаженной почки и количественные характеристики аккумуляции нефротропного индикатора в паренхиме ренотрансплантата
- 2. Изучить результаты радионуклидной визуализации ренотрансплантата, сопоставить сцинтиграфические функциональные параметры с клиническими данными, показателями комплекса диагностических тестов, пункционной биопсией и оценить диагностическую эффективность использованных методов.
- 3. Оценить распространенность паренхиматозных дефектов распределения нефротропного радиофармпрепарата в пересаженной почке и проследить их влияние на функцию аллотрансплантата.
- 4. Установить возможности многомерного дискриминантного анализа на основе радионуклидных и ультразвуковых параметров в дифференциальной диагностике постренотрансплантационной патологии.

#### Научная новизна исследования

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

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

Представлены новые данные по оценке функционально-морфологического состояния почечного трансплантата с помощью методов радионуклидной диагно-

стики. Установлены параллели между выраженностью очаговых дефектов распределения нефротропного индикатора и функционально-морфологическим состоянием почечного трансплантата.

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

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны информационные технологии анализа реносцинтиграмм, позволяющие получить точную количественную характеристику кинетики и паренхиматозного распределения нефротропного радиофармпрепарата.

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

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

Результаты проведенного научного исследования могут быть использованы в практической работе врачей-радиологов, трансплантологов и нефрологов, специализирующихся на ведении реципиентов с трансплантированной почкой, а также в учебной работе кафедр лучевой диагностики, терапии и хирургии.

#### Методология и методы исследования

Диссертационное исследование состояло из нескольких этапов. Первоначально проводилось изучение научной литературы по теме исследования. Всего было проанализировано 199 источников, из них отечественных – 70, зарубежных – 129.

На втором этапе обследования проанализированы клинические, морфологические, лабораторные, ультразвуковые и радионуклидные данные 117 реципиентов. Интервал между исследованиями был менее 5 дней.

Гистологические материалы оценивались в соответствии с критериями международной классификации Banff. Концентрация микроэлементов в сыворотке крови определялась на биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400+» и «902 Automatic Anlyzer Hitachi» с использованием ионоселективного электрода и реактивов фирмы Roche. Ультразвуковое исследование ренотрансплантата проводилось на ультразвуковом сканере экспертного класса «Logic 5 Pro» фирмы «GE Medical Sistems». Радионуклидная визуализация ПТ проведена на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе — гибридном двухдетекторном гамматомографе "Infinia Hawkeye" GE и планарных гамма-камерах MB-9100 и MB-9200 фирмы "Gamma Muvek".

Данные радионуклидных исследований обрабатывались с помощью разработанных информационных технологий «Программа для анализа динамической реносцинтиграфии и мониторинга функции почечного трансплантата» и «Программа для радионуклидной диагностики очаговых изменений паренхимы почки». Результаты радиоизотопных методов анализировались с учетом постпроцессинговой обработки.

Клиническая характеристика реципиентов. Проведено комплексное обследование 117 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, проходивших посттрансплантационное наблюдение в Самарском центре трансплантации органов и тканей Клиник СамГМУ с 2008 по 2015 годы. Радионуклидные, ультразвуковые, морфологические и лабораторные исследования выполнялись в отделе лучевой диагностики, патологоанатомическом отделении и в клинико-диагностической лаборатории

Клиник СамГМУ, в лаборатории радиоизотопной диагностики Самарского областного клинического онкологического диспансера и на базе отделения радиологии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Реципиенты по результатам гистологического исследования разделены на три группы: первую (контрольную) составили 50 пациентов с нормальной гистологической картиной ПТ; вторая группа представлена 29 реципиентами с острым отторжением ПТ; третья группа — 38 обследуемых с хронической трансплантационной нефропатией. Информационные технологии компьютерной обработки сцинтиграмм разработаны совместно с лабораторией математических методов обработки изображений Института систем обработки изображений Российской академии наук (ИСОИ РАН).

#### Основные положения диссертации, выносимые на защиту

- 1. Разработанные информационные технологии компьютерной обработки и анализа реносцинтиграмм позволяют дать объективную количественную оценку морфофункциональным изменениям трансплантированной почки.
- 2. Радионуклидная визуализация является высокоинформативным методом мониторинга состояния почечного трансплантата. Параметры радионуклидного исследования отражают нарушения функции пересаженной почки, обладают преимуществом при распознавании очаговых изменений в ее паренхиме и могут быть рекомендованы в качестве дополнительных неинвазивных тестов для своевременного выявления патологии ренотрансплантата.
- 3. Комплексное применение реносцинтиграфии и ультразвукового исследования позволяет получить дискриминантную модель, объединяющую функциональные, морфологические и гемодинамические критерии дисфункции ренотрансплантата и улучшить дифференциальную диагностику постренотрансплантационных осложнений.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских изделий с участием человека» с поправкой 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом

Министерства РФ от 19.06.2003 № 266. Протокол диссертационного исследования на тему «Оптимизация радионуклидной диагностики морфофункционального состояния почечного трансплантата у пациентов с трансплантированной почкой» одобрен Комитетом по биоэтике при Самарском государственной медицинском университете от 5 сентября 2012 года (протокол № 122).

#### Внедрение результатов работы

Основные положения диссертации и разработанные методы внедрены и используются при обследовании пациентов Самарского центра трансплантации органов и тканей (СЦТОиТ) и в лаборатории радиоизотопной диагностики Клиник Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ).

Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе преподавания медицинской информатики, лучевой диагностики и оперативной хирургии на кафедрах лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики; оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России студентам 2, 3, 4 и 6 курсов лечебного, педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов.

#### Степень достоверности и апробация результатов

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

Научные результаты и основные положения диссертации представ-лены в материалах и доложены на: IV, V, VII, VIII и XI Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2010», «Радиология 2011», «Радиология 2013», «Радиология 2014», «Радиология 2017» (Москва, 2010, 2011, 2013, 2014 и 2017); II междуна-родной научно-практической конференции молодых ученых (Челябинск, 2011); Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые — медицине» (Самара, 2012); 1-st International scientific con-ference European applied sciences: modern approaches in scientific

research-es (Stuttgart, Germany, 2012); международной научной конференции «Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза забо-леваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения» (Москва, 2013); научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня основания центра «Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном медицинском центре» (Санкт-Петербург, 2013); конгрессе Российской ассоциации радиологов «Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов» (Москва, 2013); между-народном конгрессе VII, VIII и IX «Невского радиологического форума» (Санкт-Петербург, 2014, 2015 и 2017), VII и VIII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2014 и 2016); конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2014), II научно-практическом симпозиуме «Современные рентгенорадиологические методы диагностики и лечения в детской урологииандрологии» (Москва, 2014); международной научно-практической конференции «Инновационные аспекты трансплантологии» (Самара, 2015); межрегиональной научно-практической конференции «Нерешенные проблемы профилактики и лечения урологических заболе-ваний» (Самара, 2015), III Российском национальном конгрессе с между-народным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2017).

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

#### Публикации

По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы (в том числе 4 статьи в научных журналах Перечня ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук). Получены два свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

#### Объем и структура диссертации

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

#### Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Трансплантация почки и лучевая диагностика постренотрансплантационных осложнений

Трансплантация почки (ТП) — ведущий метод лечения пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) (Хазов М.В., и др., 2008; Валов А.Л. и др., 2009; Лейзеров Л.В. и др., 2010; Sahraei Z. et al., 2015).

Ренотрансплантация обеспечивает лучший, чем диализ, уровень медицинской и социальной реабилитации реципиентов, увеличивает продолжительность и повышает качество их жизни (Волынчик Е.П. и др., 2009; Ваганов Н.Н., Валов А.Л., 2013; Aubert O. et al., 2015; Мавлютова М.Р. и др., 2016). Для большинства пациентов пересадка почки — наиболее физиологичная форма заместительной терапии (Mayer D. et al., 1997; Oniscu G.C. et al., 2003; Knoll G. et al., 2005).

Первые месяцы после ТП — период наиболее высокого риска утраты трансплантата (Абрамов В.Ю. и др., 2006). Актуальность проблемы поиска эффективных способов ранней диагностики диктуется тем, что прогрессирование большинства осложнений после почечной трансплантации может быть предотвращено при своевременном обнаружении (Kasiske B.L. et al., 2000; Бабенко Н.Н. и др., 2005; Никоненко А.С. и др., 2009).

Известны несколько причин ранней дисфункции трансплантата: острый канальцевый некроз (ОКН), острое отторжение (ОО), кортикальный некроз или инфаркт, эндотелиальное повреждение, острая лекарственная нефротоксичность, тромболитическая микроангиопатия (Hariharan S. et al., 2002; Nicholson M.L. et al., 2015).

Перечисленные выше патологические состояния пересаженной почки в большинстве случаев характеризуются практически полным сходством клиникофункциональных симптомов и синдромов, в связи с этим имеется ряд объективных трудностей в диагностике постренотрансплантационных осложнений (Столяревич Е.С., 2010). К сожалению, в настоящее время нет таких методов визуализа-

ции и лабораторных тестов, которые могут надежно дифференцировать причины дисфункции аллотрансплантата, поэтому верификация диагноза зачастую требует проведения морфологического исследования (Sharma A.K. et al., 2004; Lockhart M.E. et al., 2008).

Референтным тестом для определения причины дисфункции ПТ и верификации доминирующего патофизиологического механизма является прижизненная морфологическая диагностика — биопсия (Никоненко А.С. и др., 2009; Столяревич Е.С., 2010; Kasiske B.L. et al., 2013). Биопсию ренотрансплантата проводят для распознавания кризов отторжения и коррекции иммуносупрессивной терапии (Шумаков В.И., 2006; Kasiske B.L. et al., 2013). Показания для проведения биопсии — острое прекращение или быстрое снижение функции пересаженного органа увеличение протеинурии и нарастание гипертензии (Столяревич Е.С., 2010).

Противопоказания для биопсии ренотрансплантата могут быть абсолютными и относительными. Аневризма почечной артерии, тромбоз почечной вены, хроническая сердечная недостаточность относятся к абсолютным противопоказаниям. Относительные противопоказания включают неконтролируемую артериальную гипертензию, гипокоагуляцию, тромбоцитопению, распространенный атеросклероз и патологическую подвижность почки (Stratta P. et al., 2007; Schmid A. et al., 2013).

Биоптат трансплантированной почки изучается с помощью стандартного гистологического окрашивания и иммуногистохимических методов с микроскопией (Никоненко А.С. и др., 2009). Однако и морфологическая диагностика тоже не исчерпывает все вопросы, связанные с дисфункцией ПТ (Валов А.Л. и др., 2009; Столяревич Е.С., 2010; Aubert O. et al., 2015).

Выполнение биопсии ренотрансплантата связано с определенными методическими проблемами и сопряжено с риском развития ряда осложнений:

1) извлечение недостаточного количества нативного материала, так как для надежного исследования необходимо получить 1-5 артерий и 3-10 нефронов (Ватазин А.В. и др. 2009; Schmid A. et al., 2013);

- 2) повреждение крупных сосудов (Шутов С.А. и др., 2013; Schmid A. et al., 2013);
- 3) формирование гематом с вероятностью 7,3-9% (Rychlik I. et al., 2001; Maurya K.K. et al.; 2011);
- 4) микрогематурия (в 20-30% случаев) и макрогематурия (в 5-7% наблюдений), которые могут быть проявлением инфаркта почки (Stratta P. et al., 2007);
- 5) разрыв почки, очаговые изменения паренхимы (Brown E.D. et al., 2000; Hutchinson C. et al., 2003; Coulthard M.G., Keir M.J., 2006).

Нефрэктомия является вынужденной мерой при тяжелых осложнениях после биопсии ренотрансплантата у 0,7% реципиентов, а уровень смертность при этой процедуре составляет 0,1% (Stratta P. et al., 2007; Schwarz A. et al., 2008).

Перечисленные ограничения биопсии объясняют устойчивый интерес исследователей к разработке неинвазивных способов распознавания постренотрансплантационных осложнений, среди которых особое место занимают методы лучевой диагностики.

Авторы единодушны во мнении, что подход к получению данных о морфофункциональном состоянии пересаженной почки должен быть комплексным, поэтому реципиентам проводят ультразвуковое исследование (УЗИ) трансплантата магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию (КТ), экскреторную урографию и радионуклидную визуализацию (Шумаков В.И., 1995; Данович Г.М., 2013; Kasiske B.L. et al., 2013).

Ультразвуковое исследование — основной инструментальный метод для мониторинга состояния ПТ, в том числе и его кровоснабжения (Lockhart M.E. et al., 2008; Беляева Л.Е. и др., 2009; Крайник Н.А. и др., 2015; Крайник Н.А. и др., 2016). Ценность динамического ультразвукового исследования в том, что данный метод выявляет признаки постренотрансплантационных осложнений до формирования клинических проявлений и позволяет корректировать тактику ведения реципиента (Садовников В.И., 1998). Задачами сонографии ренотрансплантата являются контроль размеров и эхоструктуры ПТ, исследование артериального и ве-

нозного кровотока пересаженного органа, исключение экстраренальных осложнений (Садовников В.И. и др., 2003).

Результаты ультразвуковых исследований способствуют выявлению хронизации патологии пересаженной почки, однако нередко соответствуют нормальным, несмотря на тяжелую почечную дисфункцию (Tublin M.E. et al., 2003). Tublin M.E. с соавторами отмечают, что изучение размера почки, толщины и эхогенности коркового слоя необходимо при оценке состояния ПТ, но эти данные не всегда помогают в дифференциальной диагностике ренальной патологии.

Анализу диагностической эффективности индекса резистивности посвящена значительная часть научных исследований. Данные литературы свидетельствуют о том, что индекс резистивности (RI) — наиболее важный параметр для количественного определения изменений почечного кровотока при ренальной патологии (Садовников В.И. и др., 2003; Tublin M.E. et al., 2003; Radmehr A. et al., 2008). Однако чувствительность и специфичность RI при диагностике дисфункции ренотрансплантата значительно варьирует в зависимости от выбранного уровня разделения «норма-патология» для расчета операционных характеристик.

Так, например, Patel K.N. с соавторами при использовании порогового значения RI – 0,7 получили чувствительность равную 78% при низкой специфичности – 40%, тогда как при пороге RI, равном 0,9, специфичность составила 100%, чувствительность – 16% (Patel K.N. et al., 2016). Perrella R. с соавторами при использовании индекса резистивности более 0,9 как диагностического критерия отторжения ПТ выявили чувствительность и специфичность равными 43% и 67% соответственно (Perrella R. et al., 1990). Choi C.S. и его коллеги отмечают сложность выбора оптимального значения индекса резистивности, позволяющего дифференцировать норму от патологии при почечной трансплантации. Авторы установили, что при значении данного индекса 0,6 его чувствительность и специфичность составляет 88% и 58% соответственно (Choi C.S. et al., 1998).

Сходные значения чувствительности (83%) и специфичности (54%) получены Radmehr A. с соавторами при пороговом уровне RI равном 0,62; однако при

использовании точки разделения 0,7 операционные характеристики теста приняли значение 87% и 86% соответственно (Radmehr A. et al., 2008).

Садовников В.И. в своей работе утверждает, что индекс резистивности обладает хорошей чувствительностью (98%), но не высокой специфичностью при дифференциальной диагностике постренотрансплантационной патологии (Садовников В.И., 1998). Приемлемая специфичность может быть достигнута только за счет очень низкой чувствительности, что приводит к снижению полезности RI для выявления дисфункции ПТ (Patel K.N. et al., 2016).

Таким образом, анализ индекса резистивности не обеспечивает исчерпывающей дифференциальной диагностики основных причин дисфункции ренотрансплантата (Tublin M.E. et al., 2003; Granata A. et al., 2014; Patel K.N. et al., 2016).

Увеличение эхогенности паренхимы почки, которое является признаком диффузных изменений ренотрансплантата, не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью, а также выявляется значительно позже биохимических изменений крови (Patel K.N. et al., 2016).

Экскреторная урография имеет диагностическую ценность при диагностике мочевого затека после трансплантации, но только при сохраненном оттоке мочи и значительном объеме затека (Hwang E.C. et al., 2006). Цистография при выявлении утечки мочи информативна лишь при расположении данного патологического образования у мочевого пузыря или при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (Лубенников А.Е. и др., 2014).

Сосудистые осложнения ренотрансплантации (стеноз почечное артерии и венозный тромбоз, псевдоаневризмы, артериовенозные фистулы) возникают сравнительно редко, но несут значительную опасность для пациента в плане возможной потери трансплантата (Хубутия М.Ш. и др., 2013). Для распознавания этой группы осложнений применяется дигитальная субтракционная ангиография, компьютерная и магнитно-резонансная томографии.

Эталоном для оценки состояния почечных артерий остается дигитальная субтракционная ангиография. Однако ее использование ограничивается инвазивностью методики. КТ- и магнитно-резонансная ангиография заменили рентгеногра-

фическую ангиографию и являются менее травматичными для пациента, способны дать ценную информацию при сосудистых осложнениях (Soulez G. et al., 2008; Onniboni M. et al., 2013; Хубутия М.Ш. и др., 2015).

Существенным ограничением рентгенологических методов при почечной трансплантации является использование контрастных веществ, которые обладают нефротоксичностью (Данович Г.М., 2004; Rydahl C. et al., 2008; Liu X. et al., 2009).

Применение MP-контрастных веществ магнитно-резонансной томографии более безопасно, чем йодсодержащих контрастных веществ при КТ, но авторы признают, что у пациентов с почечной недостаточностью после применения средств на основе гадолиния может возникнуть нефрогенный фиброз (Marckmann P. et al., 2006). Для диагностики сосудистых осложнений ренотрансплантации перспективна разработка MP-контрастных препаратов, не обладающих нефротоксичностью (Bashir M.R. et al., 2003).

Отторжение — специфическая реакция иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора — является важнейшей причиной потери ренотрансплантата в ближайшем послеоперационном периоде (Абрамов В.Ю. и др., 2006; Ржевская О.Н. и др., 2006). Частота дисфункции пересаженной почки из-за данного осложнения в первые три месяца после ТП превышает утрату в последующих периодах, несмотря на значительное уменьшение случаев в условиях современной иммуносупрессии (Hariharan S. et al., 2000; Столяревич Е.С., 2010).

Вовлечение в этот процесс многих механизмов иммунного ответа обусловливает необходимость выделения нескольких видов отторжения (Столяревич Е.С. и др., 2014). В зависимости от клинико-морфологических проявлений различают: сверхострое, ускоренное, острое и хроническое отторжение (Шумаков В.И., 1995).

Сверхострое отторжение наблюдается непосредственно после включения трансплантированной почки в кровоток в результате немедленной иммунной реакции реципиента и диагностируется интраоперационно визуально — снижение тургора почки, изменение ее цвета. Аллотрансплантат при этом осложнении подлежит удалению (Шумаков В.И., 1995; Dubovsky E.V. et al., 1999).

Ускоренное отторжение характеризуется отсутствием функции пересаженного органа через 12 — 72 часа после трансплантации. Данный процесс возможно и необходимо корректировать иммуносупрессивной терапией (Шумаков В.И., 1995).

Острое отторжение развивается через одну — шесть недель после ТП, иногда спустя несколько лет (Rao K.V. et al., 1989). Риск возникновения данного патологического процесса зависит от наличия специфических (ответ иммунной системы) и ряда неспецифических факторов, таких как сопутствующие заболевания, нарушение обменных процессов, проведение гемодиализа, степень ишемического повреждения трансплантата и осложнений операции (Ojo A.O. et al., 2000; Haribaran S., 2001; Nicholson M.L. et al., 2015), которые влияют на процесс уменьшения массы действующих нефронов и прогрессирование нефросклероза (Томилина Н.А., Балакирев Э.М. 2001). Основная причина ОО трансплантата — тканевая несовместимость между донором и реципиентом, которая требует срочной коррекции иммуносупрессивной терапией (Горяйнов В.А. и др., 2006; Imao T. et al., 2007; Столяревич Е.С., Томилина Н.А., 2015).

Известны три варианта данного осложнения в зависимости от иммунного ответа: клеточно-опосредованное, гуморальное и смешанное (Шумаков В.И., 1995; Столяревич Е.С., Томилина Н.А., 2009). Утрата пересаженного органа при клеточной и гуморальной формах острого отторжения отмечается у 4-17% и 35-83% реципиентов соответственно (Colvin R.B. et al., 2006; Никоненко А.С. и др., 2009; Столяревич Е.С., Томилина Н.А., 2009).

Клеточно-опосредованное отторжение ПТ у реципиента приводит к инфильтрации тканей почки с повреждением ее различных компонентов, обычно проявляется картиной острого тубуло-интерстициального нефрита и повреждением стенки канальцев (Dubovsky E.V. et al., 1999; Colvin R.B. et al., 2006; Столяревич Е.С. и др., 2014).

Гуморальное отторжение ПТ характеризуется фиксацией фрагментов системы комплемента на перитубулярных капиллярах, признаками повреждения почечной ткани и наличием циркулирующих антител (Racusen L.C. et al., 2003) и

приводит к развитию некроза сосудистой стенки и тромбоза (Bickerstaff A. et al., 2008).

Клиническая картина обеих форм отторжения сходна и проявляется гипертермией, болью, увеличением трансплантата, снижением диуреза, нарастанием уровня креатинина плазмы крови, гипертензией (Мавлютова М.Р. и др., 2016). Однако гуморальное отторжение протекает тяжелее и труднее поддается лечению (Столяревич Е.С., Томилина Н.А., 2009).

Ультразвуковая картина и допплерометрические параметры при остром отторжении характеризуются снижением средней скорости кровотока по междолевым и дуговым артериям, увеличением интерстициального и резистивного индексов, а также незначительным увеличение толщины и повышением эхогенности коркового слоя (Radmehr A. et al., 2008; Беляева Л.Е. и др., 2009; Granata A. et al., 2014). Выраженность указанных сонографических изменений со стороны коркового вещества ренотрансплантата определяются поражением интерстициальной ткани и ее мононуклеарной инфильтрацией (Беляева Л.Е. и др., 2009). Существенных различий в ультразвуковой картине между двумя формами острого отторжения не обнаружено.

Последние достижения в иммуносупрессивной терапии привели к снижению случаев ОО и значительно улучшили выживаемость трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде (Столяревич Е.С. и др., 2014; Столяревич Е.С. и др., 2015; Budde K. et al., 2015; Kim K.W. et al., 2015). Несмотря на эти обнадеживающие тенденции, долгосрочная выживаемость после трансплантации почки остается практически неизменной (Nankivell B.J. et al., 2003; Shrestha B.M., 2009; Newell K.A. et al., 2010), при этом отдаленная функция пересаженной почки, прежде всего, зависит от режима иммуносупрессии (Шаршаткин А.В., 2008).

Хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) представляет собой патологию почечного трансплантата, объединяющую общим термином ряд патологических процессов, общим итогом которых является нефросклероз (Столяревич Е.С., Томилина Н.А., 2009). Гистопатологические особенности ХТН включают в себя облитерирующий фиброз интимы артерий трансплантата (трансплантацион-

ная артериопатия), артериолосклероз, диффузное удвоение контура капиллярных клубочков (хроническая трансплантационная гломерулопатия), атрофию канальцев и интерстициальный фиброз (Colvin R.B., 1996; Shrestha B.M., 2009; Столяревич Е.С. и др., 2014). Антиген-специфический клеточный и гуморальный механизмы иммунной защиты играют важную роль в патогенезе хронической трансплантационной нефропатии (Sayegh M.H., 1999; Pascual M. et al., 2002).

Частота развития XTH у реципиентов достигает 80% (Nankivell D.J. et al., 2003; Шаршаткин А.В. и др., 2008), а вероятность утраты ренотрансплантата при этом составляет 30% (Прокопенко Е.И., 2010).

Серия исследований показала, что эпизоды ОО – особенно тяжелые и периодические – являются основными факторами риска развития ХТН (Monaco A.P. et al., 1999; Hoogen M.W. et al., 2015). Важными способствующими факторами оказались различные неиммунологические патологические процессы, потому очевидно, что многие причины играют определенную роль при ХТН (Halloran P.F. et al., 1999; Pascual M. et al., 2002). Данное осложнение клинически характеризуется вялотекущей иммунной реакцией и проявляется постепенным снижением функции почки, гипертонией и протеинурией, в тяжелых случаях – гематурией.

Ультразвуковое исследование при ХТН выявляет гиперэхогенный корковый слой и снижение объема трансплантата, увеличение индекса резистивности, но точность УЗИ при диагностике хронической трансплантационной нефропатии низкая, по сравнению с клиническими и лабораторными данными (Granata A. et al., 2014).

Анализ литературы указывает на необходимость учета при ренотрансплантации клинико-анамнестические данных (Садовников В.И. и др., 2003; Галлеев Р.Х., Галлеев Ш.Р. 2008). В том числе, на половую принадлежность донора и реципиента почки, возраст реципиента (Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., 2013; Мойсюк Я.Г. и др., 2014; Kasiske B.L. et al., 2014). Расположение пересаженной почки, по мнению некоторых авторов, также может оказать влияние на функцию ренотрансплантата за счет изменения гемодинамики органа (Зокоев А.К., 2006; Шаршаткин А.В. и др., 2008).

Исследователи утверждают, что половая принадлежность донора и реципиента имеет существенное значение при ренотрансплантации, поскольку половые гормоны оказывают влияние на ключевые молекулярные процессы в почке (Gratwohl A. et al., 2008; Hutchens M.P. et al., 2008). Женские половые гормоны вызывают повышение супероксиддисмутазы, эндотелиальной синтазы оксида азота, индуцируемой синтазы оксида азота, белков теплового шока и снижение эндотелина-1. Благодаря эстрогену в почке лучше происходят процессы синтеза клеточного белка, иммунного ответа на инфекционные агенты, защиты от ишемии за счет расширения сосудов. В то же время, результаты изучения роли пола донора и реципиента на результаты ренотрансплантации противоречивы (Ayaz S. et al., 2014; Низамова Р.С. и др., 2015) и требуют дальнейших исследований.

Радиоизотопные способы визуализации занимают одно из первых мест в диагностике физиологического и морфологического состояния пересаженной почки. Детально возможности нефросцинтиграфии рассматриваются в следующем разделе обзора литературы.

### 1.2. Радионуклидная диагностика в нефрологии и при трансплантации почки

Радионуклидные методы исследования давно и прочно вошли в нефрологическую практику (Petterson H., 1995; Tulchinsky M. et al., 1997; Веснина Ж.В., 2004; Taylor A.T., 2014а). Нефросцинтиграфия является одной из самых востребованных методик диагностической ядерной медицины (Bajén M.T. et al., 1997; Лишманов Ю.Б. и др., 2013; Archer K.D. et al., 2016).

В нефрологии используют весь арсенал радионуклидных методик исследования функционально-морфологического состояния почки: планарную (статическую и динамическую) сцинтиграфию и послойную — однофотонную и позитронно-эмиссионную томографию (ОФЭТ и ПЭТ) (Szabo Z. et al., 2008; Vesnina Zh.V. at al., 2016).

Для радиоизотопной визуализации почки используют различные радиофармпрепараты (РФП). Наиболее распространенные нефротропные РФП подразделяются в зависимости от особенностей трансфера на меченые индикаторы с преимущественно гломерулярной фильтрацией –  $^{99\text{m}}$ Tc-DTPA (диэтилентриаминопентоацетат), клубочковой фильтрацией и канальцевой секрецией –  $^{99\text{m}}$ Tc-MAG3 (меркаптоацетилтриглицириновая кислота),  $^{123}$ I- или  $^{131}$ I-OIH (гиппуран) и связывающиеся с рецепторами преимущественно проксимальных канальцев –  $^{99\text{m}}$ Tc-DMSA – 2,3 димеркаптоянтарная кислота (Веснина Ж.В. и др., 2004; Cosgriff P.S., 2005; Weyer K. et al., 2013).

С момента появления в 1987 году <sup>99m</sup>Tc-MAG3, объем его использования постоянно возрастал, постепенно вытесняя <sup>131</sup>І-ОІН при исследовании функции почек (Itoh K., 2001; Esteves F.P. et al., 2006; Biersack H.J. et al., 2007). Клиническими показаниями для динамической сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-MAG3 являются исследование функции почки при разнообразных патологических состояниях, подозрение на обструкцию верхних мочевых путей (Bajén M.T. et al., 1997), реноваскулярная гипертензия (Tulchinsky M. et al., 1997). Важное условие для динамической сцинтиграфии – хорошая болюсная инъекция РФП (Boubaker A. et al., 2006). Полученные данные анализируют визуально и количественно по кривым «активностьвремя». По изображениям оценивают топографию органа, выведение индикатора по мочевыводящим путям, задержку пассажа активности и очаговые поражения паренхимы почки. Количественная оценка кривых «активность-время» позволяют определить время достижения максимума кривой, период полувыведения РФП, клиренс крови, комплекс индексов накопления и выведения, эффективный почечный плазматок и СКФ (Russell C.D. et al., 1996; Russell C.D. et al., 2000; Taylor A.T., 2014a).

Ангионефросцинтиграфия является существенным компонентом диагностики нарушений кровоснабжения почек у пациентов (Cosgriff P.S., 2005; Хубутия М.Ш. и др., 2013; Лазарева Е.Н., Чехонацкая М.Л., 2015). Для сравнения перфузии брюшной аорты или подвздошных артерий с перфузией органа необходимо болюсное введение индикатора. Область представления изображения должна вклю-

чать брюшную часть аорты, подвздошные артерии, почки и мочевой пузырь (Dubovsky E.V. et al., 1999; Веснина Ж.В., 2004). Перфузию органа оценивают в сравнении с почечным потоком и аортальным кровотоком. Разработаны несколько методов для количественной оценки сосудистой фазы, но наиболее широко используются перфузионный индекс Hilson (Yazici B. et al., 2016) и отношение почка / аорта (Maghraby T.A. et al., 1998). Сосудистое наполнение функционирующего ПТ без патологии у реципиентов должно происходить практически одновременно с наружной подвздошной артерией, а пик активности должен быть равен пику подвздошной артерии. В норме параметры экстракции, экскреции и клиренса нефротропных индикаторов ренотрансплантата, как правило, такие же, как у нативной почки.

Деконволюционный метод применяется при анализе ренограмм для получения импульсной характеристики функции паренхимы почки и вычисления паренхиматозного транзитного времени, а также для определения скорости клубочковой фильтрации (Chaiwatanarat T. et al., 1994; Bajén M.T. et al., 1997; Cosgriff P.S., 2005). Указанный метод применим для анализа кинетики клубочковых или канальцевых РФП: <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>99m</sup>Tc-DMSA, <sup>99m</sup>Tc-MAG3, <sup>131</sup>I-OIH при условии формирования компактного болюса РФП (Chaiwatanarat T. et al., 1994; Durand E. et al., 2008). Комбинированное применение показателей, получаемых при деконволюционном анализе, повышает диагностическую информативность динамической нефросцинтиграфии (Bajén M.T. et al., 1997).

Проведение нефросцинтиграфии с фуросемидом (лазиксом) позволяет дифференцировать обструкцию от расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), а также получить информацию об относительной функции почки и уродинамике (Веснина Ж.В., 2004; Cosgriff P.S., 2005). Обработка данных включает получение ренографической кривой со всей почки для интерпретации ответа на фуросемид. Дополнительный анализ паренхиматозных кривых (Cosgriff P.S., 2005) помогает оценить влияние обструкции на функцию почек у пациентов. Следует отметить, что при данной методике возможны ложноположительные результаты при расширенной ЧЛС или сниженной функции почек. Существуют альтернативные ме-

тоды для диагноза обструкции мочевыводящих путей. Один из них — количественный параметр эффективного выведения, разработанный Britton с соавторами (Britton K.E. et al., 1987; Chaiwatanarat T. et al., 1993; Jain S. et al., 2003). В последние годы для повышения точности нефросцинтиграфии с диуретиком разрабатываются системы компьютерной поддержки диагностики (CAD) на основе искусственной нейронной сети (Taylor A.T., Garcia E.V., 2014)

Референтная оценка почечного клиренса методом анализа проб мочи на фоне постоянной инфузии креатинина имеет ограниченное использование в исследовательских целях, что объясняется громоздкостью методики и технологией, и большими затратами времени (Blaufox M.D et al., 1996).

Альтернативные радионуклидные технологии изучения клиренса почек с применением <sup>99m</sup>Tc-MAG3, <sup>99m</sup>Tc-DTPA представлены двумя подходами к анализу кинетики меченого соединения.

Первый основан на регистрации содержания нефротропного индикатора в нескольких образцах плазмы или в одной – двух пробах при упрощенной версии метода (Виbeck В., 1993; Russel C.D. et al., 1996; Murray A.W. et al., 2013). Второй заключается в определении соотношения введенного и аккумулированного почкой РФП на гамма-камере для расчета клиренса нефротропного индикатора (Тауlor A. et al., 1993; Inoue Y. et al., 1999; Esteves F.P. et al., 2006). Результаты последнего теста, который может выполняться параллельно с динамической сцинтиграфией, хорошо коррелируют с более сложными методами оценки клиренса по данным радиометрии плазмы и выведения креатинина (Taylor A. et. al., 1997; Esteves F.P. et al., 2006; Halkar R. et al., 2007).

В то же время, перечисленные радионуклидные методы оценки почечного клиренса имеют определенные методические ограничения, которые могут служить источником ошибок (Taylor A.T., 2014a). К ним относятся погрешности при нарушениях распределения жидкости в организме, сложность подготовки образцов крови, необходимость коррекции распада метки при использовании плазмы крови, а также возможные ошибки определения глубины залегания почек и уровня отсечки фоновой активности при работе с камерным методом.

Патологические процессы, сопрождающиеся замещением, повреждением или разрушением паренхимы почек, могут быть обнаружены в виде очаговых или диффузных нарушений распределения активности при статической сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-DMSA (Taylor A.T., 2014б). Чувствительность нефросцинтиграфии с указанным РФП при обнаружении паренхиматозных дефектов инфекционного генеза достигает диапазона от 80 до 100%, превосходит по диагностической информативности сонографию и рассматривается как эталонный тест для разработки предикторов инфекции мочевыводящих путей (Levtchenko E.N. et al., 2001; Kovanlikaya A. et. al., 2004; Piepsz A., Ham H.R., 2006; Jung S.J., Lee J.H., 2016). При этом мультипланарное исследование не уступает ОФЭКТ в надежности выявления дефектов паренхимы почки (Farghaly H.R.S., Sayed M.H.M., 2015). Sfakianakis G.N. утверждает, что динамическая сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-MAG3 обладает хорошей чувствительностью при выявлении очаговых дефектов паренхимы почки как и стандартное исследование с <sup>99m</sup>Tc-DMSA (Sfakianakis G.N. et al., 2000). В то же время известным ограничением статической сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-DMSA является то, что метод не позволяет достоверно дифференцировать природу очаговых дефектов.

Аномалии топографии и анатомического строения почек так же являются показанием для нефросцинтиграфии с указанным РФП (Веснина Ж.В., 2004; Исмаилова Г.Н., Шлыгина О.Е., 2014).

Несомненные преимущества радионуклидных методов исследования почки — неинвазивность, физиологичность, небольшая лучевая нагрузка, отсутствие нефротоксичности и неблагоприятных реакций на введение РФП — обусловили интерес исследователей к оценке диагностических возможностей нефросцинтиграфии во всех периодах после ренотрансплантации (Chaiwatanarat T. et al., 1994; Веснина Ж.В., 2004; Boubaker A. et al., 2006), в том числе и в первые 3 часа после операции (Russell C.D. et al., 2000).

Показаниями к проведению радионуклидного исследования в ренотрансплантологии являются подбор донорской почки с подходящей функциональной массой, предварительная оценка результатов трансплантации, оценка перфузии пересаженного органа, исследование ренальной функции, подозрение на ОО, ОКН, хроническую дисфункцию, лекарственную нефротоксичность, раннее послеоперационное отсутствие мочи, рост уровня креатинина, реноваскулярная гипертензия (Ваје́п М.Т. et al., 1997; Tulchinsky M. et al.,1997; Boubaker A. et al., 2006). Нефросцинтиграфия применяется при инфекции и обструкции мочевых путей ренотрансплантата (Ваеrt А.L., 2005; Беня Ф.М. и др., 2007), а также для диагностики мочевого затека (Even-Sapir E. et al., 2002; Cosgriff P.S., 2005; Исмаилова Г.Н., Шлыгина О.Е., 2014).

Используются различные схемы радионуклидного исследования пересаженной почки: систематические или «по требованию» – при неудовлетворительном клиническом статусе пациента (Dubovsky E.V. et al., 1995; Biersack, H.J. et al., 2007). Накопление <sup>99m</sup>Tc-MAG3 в ренотрансплантате хорошо коррелирует со способностью ПТ к восстановлению функции в раннем послеоперационном периоде у реципиентов (Tulchinsky M. et al., 1997).

Важное требование для динамической сцинтиграфии ренотрансплантата – хорошая болюсная инъекция РФП (Boubaker A. et al., 2006). Полученные данные анализируют визуально и количественно по кривым «активность-время». По изображениям оценивают топографию и очаговые поражения трансплантата, трансфер индикатора по мочевыводящим путям пересаженной почки. Кривые «активность-время» позволяют определить время достижения максимума кривой, период полувыведения РФП, клиренс крови, индексы накопления и выведения индикатора, эффективный почечный плазматок, СКФ (Russell C.D. et al., 1995; Russell C.D. et al., 2000; Веснина Ж.В., 2004).

Обструкция верхних мочевых путей — серьезное осложнение ренотрансплантации, так как даже незначительное увеличение давления в чашечно-лоханочной системе может снизить функциональную способность почки, повредить паренхиму и повлиять на выживаемость органа. При этом необходимо дифференцировать обструкцию от расширения чашечно-лоханочной системы (Cosgriff P.S., 2005).

Сцинтиграфия почечного аллотрансплантата играет важную роль при дифференциальной диагностике ОО и ОКН, особенно в ближайшем послеоперацион-

ном периоде (Delmonico F.L. et al., 1977; Powell M. et al., 1994; Biersack H.J. et al., 2007; Кудряшова Н.Е. и др., 2014). Острое отторжение ренотрансплантата характеризуется удлинением паренхиматозного транзитного времени, при этом функция корковых нефронов находится в хорошем состоянии, а юкстамедуллярного аппарата — нарушается (Mason J. et al., 1983). Удлинение среднего транзитного времени является характерной чертой ОО, которая не наблюдается при других посттрансплантационных осложнениях.

Установлено, что при выявлении ОО и ОКН ренотрансплантата информативность радионуклидных методов зависит от пороговых значений параметров, так при пороговом значении начального накопления равном 1,7, чувствительность для ОКН и ОО составила 97,1% и 95,8%, а специфичность 60,0% и 51,3% соответственно (Bajén M.T. et al., 1997).

Снижение функции почечного трансплантата может быть результатом развития ОКН, этиология которого чаще всего связана с "тепловой" ишемией (Chaiwatanarat T. et al., 1994), а тяжесть и продолжительность ОКН более выражены при трансплантации трупной почки. Радионуклидные признаки ОКН характеризуются сохраненной перфузией и замедленным выведением мочи с задержкой индикатора в паренхиме (Petterson H. et al., 1995; Boubaker A. et al., 2006; Хубутия М.Ш. и др., 2011), но они не позволяют отличить это осложнение от лекарственной интоксикации и стеноза почечной артерии (Boubaker A. et al., 2006). Скорость клубочковой фильтрации при ОКН в 25-50% случаях находится в пределах нормы (Levinsky N.G. et al., 1977; Chaiwatanarat T. et al., 1994).

Количественная оценка аккумуляции <sup>99m</sup>Tc-DMSA в ткани ренотрансплантата по данным ОФЭКТ (QDMSA) позволяет вычислить массу функционирующих нефронов для сравнения функции почки в организме донора и реципиента (Iosilevsky G. et al., 1989; Even-Sapir E. et al., 2002).

Предпринимались попытки использования в диагностике постренотрансплантационных осложнений радиофармпрепаратов с различными механизмами накопления, которые не обладают избирательной нефротропностью. Так, фиксация частиц <sup>99m</sup>Tc-коллоида в капиллярах почки с фибриновыми тромбами сопровождает эпизоды отторжения ренотрансплантата, однако при высокой чувствительности (93,3%), специфичность метода не превышала 44,4%, а ложноположительные результаты были характерны для инфекции и применения высоких доз стероидов (Massengill S.F. et al., 1992; Powell M. et al., 1994; Einollahi B. et al., 2005). Для выявления неспецифического воспалительного процесса при остром отторжении и ОКН применялись <sup>67</sup>Ga-цитрат (Dubovsky E.V. et al., 1988), лейкоциты и тромбоциты, меченые <sup>111</sup>In (Powell M. et al., 1994). Однако указанные индикаторы не нашли широкого применения в радионуклидном мониторинге пересаженной почки.

Важное клиническое значение неинвазивных технологий, позволяющих избежать неоправданной биопсии ренотрансплантата, обусловило внимание исследователей к изучению возможностей гибридной ПЭТ/КТ визуализации с <sup>18</sup>F-ФДГ при подозрении на острое отторжение (Lovinfosse P. et al., 2016). В данной работе обнаружена умеренная корреляция (0,49) между величиной среднего стандартного поглощения РФП и Banff-критериями, однако при достижении чувствительности равной 100% получено 50% ложноотрицательных результатов. Необходимо отметить, что практическое применение ПЭТ в мониторинге ренотрансплантата ограничивается доступностью метода.

Сопоставление результатов радионуклидной и ультразвуковой диагностики состояния ренотрансплантата отражено в единичных работах. Оценка параметров нефросцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-DTPA и допплерографии (RI) в течение первых двух дней после пересадки почки, показало преимущество радионуклидных критериев в качестве предикторов ухудшения функции в отдаленном периоде (Yazici B. et al., 2015).

Основной массив научных исследований посвящен изучению ОО и ОКН ренотрансплантата, в то время как оценка возможностей радионуклидной диагностики хронической трансплантационной нефропатии не в полной мере отражена в литературе. По данным Dubovsky E.V. с соавторами, ХТН характеризуется снижением перфузии и накопления РФП, нормальным или несколько удлиненным

временем максимального накопления индикатора при этом время паренхиматозного транзита может быть нормальным (Dubovsky E.V. et al., 1995).

Наряду с определением функционального состояния ренотрансплантата, основанном на оценке параметров трансфера нефротропных индикаторов, радионуклидная визуализация способна выявить и признаки морфологических изменений паренхимы пересаженной почки, в частности локальные дефекты функции.

Очаговые нарушения распределения РФП в ренотрансплантате являются достаточно частым сцинтиграфическим симптомом. Причинами возникновения очаговых нарушений распределения нефротропного РФП в трансплантированной почке могут явиться следующие патологические состояния: острый канальцевый некроз (Neubauer N. et al., 1996; Mange K.C. et al., 1997), отторжение ренотрансплантата (Budihna N.V. et al., 1994), последствия биопсии и лекарственная нефротоксичность (Hutchinson C. et al., 2003), инфекции мочевыделительной системы, инфаркты и рубцовые повреждения (Howie A.J. et al., 2002; Coulthard M.G., Keir М.J., 2006). Согласно результатам, полученным Dupont P.J. с соавторами, фокальный кортикальный нефросклероз ренотрансплантата в позднем периоде после трансплантации отмечен у 75% пациентов с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей и не обнаруживался при хронической нефропатии (Dupont P.J. et al., 2007).

Ряд исследователей относят к факторам, влияющим на вероятность формирования очаговых функциональных дефектов ренотрансплантата, возраст донора и реципиента почки, получение органа от живого или трупного донора (Budihna N.V. et al., 1994; Coulthard M.G., Keir M.J., 2006), продолжительность холодовой ишемии, наличие сосудистых аномалий (Cairns H.P. et al., 1994).

Для выявления очаговых нарушений распределения РФП в ренотрансплантате применяются различные нефротропные индикаторы: <sup>99m</sup>Tc-MAG3 (Sfakianakis G.N. et al., 2000), <sup>99m</sup>Tc-DTPA (Neubauer N., et al., 1996), <sup>99m</sup>Tc-DMSA (Howie A.J. et al., 2002; Hutchinson C. et al., 2003; Coulthard M.G., Keir M.J., 2006; Dupont P.J. et al., 2006). Отмечены преимущества использования паренхиматозной фазы динамической сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-MAG3 при поиске паренхиматозных дефектов в

пересаженной почке (Gordon I. et al., 1992; Neubauer N. et al., 1996). При выявлении локальных дефектов паренхимы пересаженной почки все перечисленные исследователи опирались только на визуальное изучение нефросцинтиграмм без применения математических методов количественного анализа изображений. В то же время известно, что на точность и воспроизводимость визуальной оценки диагностических изображений могут оказать влияние как субъективные факторы (психологические особенности специалиста, его квалификация), так и объективные — физиологические ограничения зрительного восприятия яркостных и пространственных характеристик изображения.

Таким образом, проведенный анализ данных литературы позволяет сделать следующее заключение:

- 1. Острое отторжение и хроническая трансплантационная нефропатия являются основными причинами утраты ренотрансплантата. Улучшение выживаемости пересаженной почки остается актуальной задачей трансплантологии.
- 2. Надежное сохранение функции пересаженной почки зависит от уровня информативности мониторинга состояния ренотрансплантата. Для неинвазивного распознавания его патологии широкое применение нашел ультразвуковой метод, детально изучены его преимущества и ограничения.
- 3. Радионуклидная визуализация завоевала прочные позиции в нефрологии как ценный метод обнаружения ранних проявлений заболеваний почек. Наряду с этим, в клиническом обосновании применения нефросцинтиграфии при ренотрансплантации остаются недостаточно разработанные вопросы:
  - 1) Мнения исследователей о значении нефросцинтиграфии при пересадке почки противоречивы. Известны как результаты, подтверждающие высокую эффективность метода, так и данные, свидетельствующие об его ограниченных возможностях. Указанные противоречия определяют необходимость комплексной сравнительной оценки диагностической информативности радионуклидной визуализации при постренотрансплантационных осложнениях с применением деконволюционного анализа кинетики РФП.

- 2) Основной объем научных исследований по проблеме радионуклидной диагностики при ренотрансплантации посвящен ОО и ОКН, при этом сцинтиграфические проявления хронической трансплантационной нефропатии требуют более глубокого изучения.
- 3) Значение очаговых дефектов функции паренхимы пересаженной почки нуждается в уточнении на основе информационной технологии для оценки распределения нефротропного РФП, так как отсутствие объективных параметров затрудняет использование этого сцинтиграфического симптома в постренотрансплантационном мониторинге.
- 4) Радионуклидными методами не оценено влияние клиникоанамнестических особенностей (характеристика и расположение пересаженного органа, пол, возраст донора и реципиента) на функциональный и морфологический статус почечного аллотрансплантата.
- 4. Изолированная оценка данных радионуклидной и ультразвуковой визуализации сужает возможности лучевой диагностики постренотрансплантационных осложнений. Патофизиологически оправданным и перспективным подходом является интеграция сцинтиграфических и сонографических параметров состояния ренотрансплантата с помощью многомерного анализа, что позволит наметить пути оптимизации показаний для инвазивной процедуры биопсии, которая сопряжена с определенным риском для реципиента.

#### СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Характеристика обследованных пациентов

Проведено комплексное обследование 117 реципиентов почечного трансплантата, проходивших послеоперационное наблюдение в Самарском центре трансплантации органов и тканей Клиник СамГМУ с августа 2008 года по август 2015 года. Годичная выживаемость ПТ, наблюдаемых в СЦТОиТ, составляет 92,5%, а реципиентов - 97,6%, при этом своевременная диагностика постренотрансплантационных осложнений является основой успешного ведения реципиентов.

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

Информационные технологии компьютерной обработки сцинтиграмм разработаны совместно с лабораторией математических методов обработки изображений Института систем обработки изображений Российской академии наук (ИСОИ РАН).

Исследование проведено в строгом соответствии с Международными требованиями и Российскими этическими принципами и нормами медицинских научных исследований. Все пациенты были информированы о том, что результаты обследования будут использованы в научных целях и опубликованы. Пациент давал

информированное добровольное согласие на участие в исследовании и на использование полученных материалов в работе.

Клиническая характеристика обследованных лиц.

В исследовании представлены пациенты, соответствующие критериям включения:

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

Критерии невключения в исследование:

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

Операция трансплантации почки обследованным реципиентам выполнялась по стандартной методике в Самарском центре трансплантации органов и тканей, а также в других лечебных учреждениях с октября 1995 года по октябрь 2013 года. В таблице 1 представлены основные причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности у наблюдаемых пациентов. Основной причиной, приведшей к ХПН у реципиентов почки, был хронический гломерулонефрит (у 81 пациента; 69,2%). Возраст наблюдаемых в этой группе - от 23 до 60 лет (в среднем 40,4±9,5 лет). Поликистоз почек потребовал трансплантации почки у 7 (5,9%)

обследованных, средний возраст которых был 33,1±10,9 года. В группу реципиентов с обструктивной уропатией были включены 6 пациентов в возрасте от 24 до 60 лет (в среднем 38,4±14,1 лет). Другие причины терминальной стадии ХПН встречались в единичных случаях. У 5,2% реципиентов диагноз основного заболевания установить не удалось, поскольку его клинические проявления были выявлены уже при наличии тяжелой почечной недостаточности.

Таблица 1 Распределение пациентов по заболеваниям, приведшим к терминальной стадии XIIH

Заболевание	Количество пациентов	%
Хронический гломерулонефрит	81	69,2
Поликистоз почек	7	5,9
Обструктивная уропатия	6	5,2
Гипоплазия почек	5	4,3
Синдром Альпорта	4	3,4
Хронический пиелонефрит	4	3,4
Диабетическая нефропатия	2	1,7
Поликистоз почек	2	1,7
ХПН неясной этиологии	6	5,2
Всего	117	100%

Распределение по полу и возрасту реципиентов представлено в таблице 2.

Таблица 2 Распределение реципиентов по полу и возрасту

Розраст	Мужчины		Женщины		Всего	
Возраст	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-30 лет	23	32,1	10	22,2	33	28,2
31-40 лет	24	33,2	16	35,6	40	34,2
41-50 лет	12	16,6	13	28,9	25	21,4
51-60 лет	13	18,1	6	13,3	19	16,2
Итого	72	61,5	45	38,5	117	100

Мужчины составляли 61,5% (72 человека), женщины — 38,5% (45 человек) от общего числа обследуемых. Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 60 лет и в среднем составил  $37,9\pm10,5$  лет. Средний возраст пациентов мужского пола составил  $37,3\pm11,2$  лет, женского —  $38,6\pm11,5$  лет. Из таблицы 2 следует, что лица в возрасте 18-40 лет составили 62,4% от всех наблюдаемых пациентов. Первичная аллотрансплантация трупной почки выполнена у всех 117 реципиентов.

Характеристики донорской почки отображены в таблице 3. Данные о возрасте, поле, причине смерти донора получены из паспорта трупной почки и медицинской карты реципиента. Донорами в 63,2% являлись мужчины. Средний возраст донора соответствовал 39,8±10,6 годам (таблица 3). Наиболее частой причиной смерти донора была черепно-мозговая травма в 70 (59,5%) случаях. Сосудистые причины смерти доноров наблюдались в 38,8% случаев.

Наиболее частая категория доноров по классификации Maastricht – 3 (69,7%). Все почки – 117 органов для пересадки изымались из тела донора единым блоком по Ackerman с правой (47,9%) и левой (52,1%) сторон. Преобладали органы с одной артерией (99 – 84,9%) и веной (100%). Длинный мочеточник был обнаружен у 110 (94,1%) почек. Степень ишемического повреждения почки в 72 (61,9%) случаев соответствовала 1-2 степени. «Отличное» качество перфузии органа преобладало над «хорошим» в 76 (64,7%) наблюдениях. Определение качества органа в баллах выявило преобладание почек с оценкой состояния в четыре балла – 61 почка (52,4%) и с пятью баллами – 53 (45,2%).

Функционирование ПТ началось сразу после включения в кровоток у 76 пациентов (65,3%), а в 41 случае (34,7%) – начальная функция ПТ была отсроченной.

Все обследуемые получали иммуносупрессивную терапию по единому плану.

Выполнено 237 радионуклидных исследований ПТ (из них: первичных – 117, повторных и многократных – 120). Нефросцинтиграфия проводилась в разные сроки после операции по пересадке с 7 дня посттрансплантационного периода.

Результаты радионуклидного исследования сопоставлялись с клиниколабораторными, ультразвуковыми и морфологическими данными для определения более значимых радионуклидных параметров, которые характеризуют функциональное состояние ренотрансплантата.

Таблица 3

Характеристика донорской почки

характеристика донорской почки			
Пол донора (%)			
	мужской		63,2%
женский		36,8%	
Возраст донора, годы		19-57 (39,8±10,6)*	
Причины смерти донора			
	ЧМТ		70 (59,5%)
	сосудистая патология		45 (38,8%)
	опухоль мозга		2 (1,7%)
Категория донора Maastricht:			
	Not applicable		11 (9,1%)
	2		11 (9,1%)
	3		81 (69,7%)
	4		11 (9,1%)
	5		3 (3%)
Протокол изъятия почки: единым блоком по Ackerman			117 (100%)
Сторона расположения почки:			
	левая		61 (52,1%)
	правая		56 (47,9%)
Количество сосудов почки:			
	артерий:	1	99 (84,9%)
		2	18 (15,1%)
	вен:	1	117 (100%)
Мочеточник:			
	длинный		110 (94,1%)
	короткий		7 (5,9%)
Степень ишемического повреждения почки:			
	0 степень		9 (7,1%)
	0-1 степень		36 (30,9%)
	1-2 степень		72 (61,9%)
Качество перфузии почки			
	отличное		76 (64,7%)
	хорошее		41 (35,3%)
Качество органа (баллы):			
	1		0
	2		0
	3		3 (2,4%)
	4		61 (52,4%)
	5		53 (45,2%)
Функция трансплантата			
	немедленная		76 (65,3%)
* : (M+GD) M	отсроченная		41 (34,7%)

<sup>\*</sup>min-max (M±SD), где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение

Пункционная биопсия (ПБ) пересаженной почки выполнялась под контролем сонографии.

Реципиенты по результатам гистологического исследования разделены на три группы (рисунок 1).

Первую группу (контрольную) составили 50 пациентов (23 женщины и 27 мужчин) с нормальной гистологической картиной ПТ в возрасте от 22 до 60 лет (в среднем  $42.9\pm11.8$  года).



**Рисунок 1.** Распределение реципиентов на группы по референтным морфологическим данным.

Вторая группа представлена 29 реципиентами (18 женщин и 11 мужчин) с острым Т-клеточным опосредованным отторжением аллотрансплантата (1а тип был зарегистрирован у 9,5% реципиентов; 1b - y 9,5%; 2a - y 42,9%; 2b - y 33,3%; 3 - y 4,8% обследуемых). Возраст пациентов данной группы был от 22 до 53 лет (в среднем  $38,6\pm8,9$  лет).

Третья группа — 38 обследуемых (13 женщин и 25 мужчин) с хронической трансплантационной нефропатией (из них 1 степень была выявлена у 12,5% пациентов; 2 - y 62,5%; 3 - y 25%). Возраст больных — от 22 до 54 лет (в среднем  $34,8\pm9,9$  года).

#### 2.2. Методы исследований реципиентов почечного трансплантата

Обследование реципиентов проводилось с помощью морфологических, клинико-лабораторных, ультразвуковых методов и многократной радионуклидной

визуализации, направленных на определение функционально-морфологического состояния ренотрансплантата и выявление посттрансплантационных осложнений.

Постпроцессинговая обработка результатов нефросцинтиграфии ренотрансплантата выполнена с применением информационных технологий деконволюционного анализа кинетики РФП и распознавания тяжести очаговых изменений паренхимы почки, которые разработаны совместно с Институтом систем обработки
изображений Российской академии наук (Храмов А.Г. – доктор технических наук,
профессор кафедры технической кибернетики Самарского университета; Гайдель
А.В. – кандидат технических наук, доцент той же кафедры). Поскольку разработка компьютерных программ являлась самостоятельной задачей исследования, это
направление работы представлено в отдельной главе.

#### 2.2.1. Радионуклидные методы исследования

Радионуклидная визуализация ПТ проведена на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе «Infinia Hawkeye" (GE) и планарных гамма-камерах «МВ-9100» и «МВ-9200» (Gamma Muvek).

Информация с гамма-камер регистрировалась и анализировалась на компьютерных системах обработки радионуклидных изображений с программным обеспечением «Xeleris Functional Imaging Workstation» и "GoldRada".

Сцинтиграфию выполняли в горизонтальном положении пациента в прямой проекции после введения РФП. Поле зрения детектора включало почечный трансплантат, дистальную часть брюшной аорты и мочевой пузырь.

Радиофармпрепарат готовили непосредственно перед использованием с помощью набора <sup>99m</sup>Тс-«Технемаг» (Диамед), к которому добавляли необходимое количество элюата из генератора <sup>99m</sup>Тс и нагревали раствор в течение 15 минут в кипящей водяной бане. Радиофармпрепарат вводили в количестве 300-400 МБк (мегабеккерель) в объеме 1 мл болюсно в локтевую вену. Компактный болюс формировали путем предварительного пережимания сосудов жгутом в области середины плеча и поднятием руки пациента перед снятием жгута.

Запись серии динамических сцинтиграмм начиналась после болюсного внутривенного введения <sup>99m</sup>Тс-Технемаг (Диамед) в медиальную локтевую вену и предварительного опорожнения мочевого пузыря. Эффективная эквивалентная доза составила 0,007 мЗв/МБк (миллизиверт/мегабеккерель).

Динамическую нефросцинтиграфию выполняли в два последовательных этапа, которые осуществлялись при различной экспозиции и количестве кадров. Это позволяло последовательно регистрировать «сосудистую» и «функциональную» фазу трансфера радиофармпрепарата.

Ангионефросцинтиграфия почечного трансплантата

Оценка гемодинамики и почечной перфузии пересаженной почки проведена с помощью ангионефросцинтиграфии с <sup>99m</sup>Тс-Технемаг. Исследование проводилось в горизонтальном положении реципиента после болюсного введения РФП. Запись производилась в динамическом режиме при частоте 40 кадров по 1 секунде.

Количественный анализ проводили на основе кривых «активность-время», построенных с выбранных зон интереса над областями почки и аорты. Перфузию трансплантата изучали путем анализа следующих параметров:

- Tmax a (секунды) время максимального накопления РФП брюшной частью аорты;
- К  $\pi T/a$  отношение максимальных амплитуд кривых трансплантата и аорты:

$$K - \frac{\Pi T}{a} = \frac{Amax \Pi T}{Amax a}$$

где Amax ПТ и Amax а – максимальные значения кривых с почечного трансплантата в сосудистую фазу и с брюшной аорты соответственно;

-  $\Delta t$  - время аортопочечного транзита:

$$\Delta t = \text{Tmax } \Pi T - \text{Tmax } a$$
,

где Tmax ПТ и Tmax а – время максимального накопления РФП (секунды) ренотрансплантатом и брюшной частью аорты в сосудистую фазу.

#### Радионуклидная оценка функции почечного трансплантата

Оценка функционального состояния трансплантата, а также уродинамики верхних мочевых путей проведена путем регистрации трансфера <sup>99m</sup>Тс-«Технемаг» методом динамической сцинтиграфии. Запись производилась в динамическом режиме — 40 кадров продолжительностью по 30 секунд каждый.

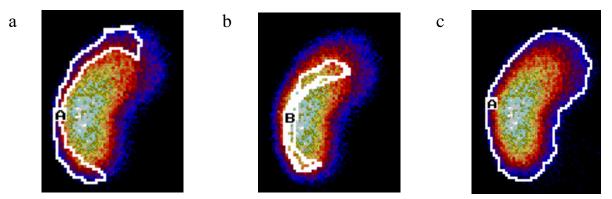
Данный радиофармпрепарат быстро экскретируется извитыми почечными канальцами из сосудистого русла и выводится из организма, в основном, мочевыделительной системой. Максимальное накопление индикатора в «нормальном» ренотрансплантате происходит спустя 3-4 минуты после инъекции и составляет около 25% от введенного количества. Период полувыведения РФП из пересаженной почки у реципиентов при нормальном функционировании мочевыделительной системы составляет 6-8 минут. Около 6% индикатора в первые минуты после инъекции накапливаются в печени и с периодом полувыведения, равным 10 минутам, выводится из нее – из желчного пузыря в тонкую кишку. Основное количество (до 94%) введенного <sup>99m</sup>Тс-«Технемаг» через 2 часа накапливается в мочевом пузыре.

Визуальное изучение реносцинтиграмм включало:

- анализ расположения трансплантата;
- оценку равномерности распределения РФП в паренхиме почечной ткани, в том числе определение выраженности очагов гипофиксации <sup>99m</sup>Tc-«Технемаг»;
- анализ выведения индикатора из чашечно-лоханочной системы в мочевой пузырь.

Данные динамической сцинтиграфии обрабатывали, выбирая в паренхиматозную фазу исследования следующие зоны интереса (ЗИ): 1) весь объем ренотрансплантата; 2) периферийная область, ограниченная проекцией паренхимы ПТ, соответствующая расположению корковых нефронов; 3) средняя зона, ограничивающая проекцию области расположения медуллярных нефронов вне полостной системы; 4) фоновая область. Проекции перечисленных зон интереса представлены на рисунке 2.

Выбранные зоны позволяют оценить функциональное состояние доминирующего анатомического компонента.



**Рисунок 2.** Зоны интереса для оценки функции ренотрансплантата: а) корковое вещество; b) мозговое вещество; c) зона всего трансплантата.

Количественный анализ данных динамических сцинтиграмм заключался в определении и изучении амплитудно-временных характеристик ренографических кривых с ЗИ пересаженного органа:

- Tmax (минуты) время максимального накопления РФП;
- Т1/2 (минуты) время полувыведения РФП;
- CTB среднее транзитное время РФП рассчитывали с помощью программы для анализа реносцинтиграмм, описание которой изложено в 3 главе;
- ИКЗ (%) индекс кортикальной задержки препарата (рассчитывается по паренхиматозной кривой):

$$MK3 = \frac{Amax - A20}{Amax} x100\%,$$

где Amax – максимальное значение паренхиматозной кривой, A20 – значение кривой на 20-й минуте после начала поступления препарата в почку;

- СИ (%) – секреторный индекс характеризует секреторную мощность почки:

$$CH = \frac{A2}{A\cos} \times 100\%,$$

где A2 и Acoc – амплитуды ренографической кривой на второй минуте исследования и в конце сосудистого сегмента ренограммы;

- ИН (%) — индекс накопления характеризует накопительную функцию почки, т.е. ее способность извлекать РФП из крови:

$$\mathbf{UH} = \frac{\mathbf{A2}}{\mathbf{A}\phi} \mathbf{x} 100\%,$$

где A2 и Aф – уровни активности ренографической кривой и фоновой кривой на второй минуте исследования;

- ИВ (%) – индекс выведения оценивает экскреторную функцию почки:

$$VB = \frac{Amax - A16}{Amax} \times 100\%,$$

где Amax и A16 – уровни активности ренографической кривой в момент достижения максимума и на 16 минуте исследования;

- Т20 – индекс ретенции – остаточная активность на 20 минуте:

$$T20 = \frac{A20}{Amax},$$

где A20 – активность ренографической кривой на 20 минуте исследования, Amax – уровень активности ренографической кривой в момент достижения максимума;

- T80 (минуты) — время, когда максимальное значение кривой уменьшается на 20%.

## Оценка паренхиматозного распределения радиофармпрепарата в ренотрансплантате

Для оценки паренхиматозного распределения нефротропного индикатора <sup>99m</sup>Тс-«Технемаг» с помощью модуля алгебры кадров специализированного программного обеспечения формировали «паренхиматозное» изображение со 2 по 4 минуты после введения нефротропного индикатора путем попиксельного сложения сцинтиграмм (суммарная экспозиция 200 секунд; матрица 128х128 пикселов).

Такой подход к выявлению локальных паренхиматозных изменений изучен в нескольких исследованиях, где показано, что изображение с использованием <sup>99m</sup>Tc-MAG3 в начальную фазу нефросцинтиграфии не уступает по информативности статической визуализации с <sup>99m</sup>Tc-DMSA (Gordon I. et al., 1992; Sfakianakis G.N. et al., 2000; Othman S. et al., 2012). При этом авторы отмечают, что эта методика выявления дефектов паренхимы почки позволяет минимизировать лучевую нагрузку и сократить время исследования, что имеет большое значение для неотложной диагностики постренотрансплантационных осложнений.

Разработанная в диссертационной работе компьютерная программа (глава 3) учитывает особенности формирования данного вида изображений и необходимость адекватного сглаживания сцинтиграмм при анализе неоднородности.

#### 2.2.2. Морфологические методы исследования

Референтным тестом являлась пункционная биопсия ренотрансплантата, которая выполнялась 117 реципиентам под контролем сонографии в течение пяти дней до или после реносцинтиграфии. Биопсию назначали пациентам, как в плановом порядке, так и при подозрении на посттрансплантационные нарушения в различные сроки после трансплантации почки при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин, повышении уровня креатинина крови выше 115 мкмоль/л и/или появлении протеинурии более 0,3 г/л (Kasiske B.L.et al., 2013; Столяревич Е.С., Томилина Н.А., 2015) в течение трех и более месяцев.

Биоптаты изучали с помощью световой микроскопии. Гистологические материалы оценивались патологоанатомом, не имевшим данных о результатах реносцинтиграфии, в соответствии с критериями международной классификации Banff-97 с дополнениями от 2005 г. (Solez K. et al., 1993; Soleza K. et al., 2007; Столяревич Е.С., 2010; Sis B. et. al., 2010; Столяревич Е.С. и др., 2014). Классификация Banff-97 с дополнениями от 2005 г. включала следующие диагностические категории биопсий ренотрансплантата:

- 1) норма;
- 2) антитело-опосредованное отторжение (острое антитело-опосредованное отторжение типы 1-3; хроническое антитело-опосредованное отторжение);
- 3) пограничные изменения («подозрение» на острое Т-клеточноопосредованное отторжение);
- 4) Т-клеточно-опосредованное отторжение: острое Т-клеточно-опосредованное отторжение (типы 1a, 1b, 2a, 2b, 3); хроническое Т-клеточно-опосредованное отторжение;

- 5) интерстициальный фиброз и атрофия канальцев, без признаков какойлибо специфичной этиологии (степени 1, 2, 3) (хроническая нефропатия трансплантата степени 1, 2, 3 по классификации 1997 г.);
- 6) другие изменения, возникшие не в результате острого и/или хронического отторжений (хроническая гипертензия, нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина, хроническая обструкция, бактериальный нефрит, вирусная инфекция); могут совпадать с пунктами 2-5.

#### 2.2.3. Ультразвуковые методы исследования

Ультразвуковое исследование ренотрансплантата выполнялось на ультразвуковом сканере экспертного класса «Logic 5 Pro» фирмы «GE Medical Sistems» с использованием абдоминальных конвексного (частота сканирования — 3,5 МГц) и линейного (12 МГц) датчиков. Ультразвуковое исследование ренотрансплантата проводилось в течение пяти дней до или после реносцинтиграфии натощак в первой половине дня.

Задачами ультразвукового исследования (рисунок 3) являлись:

- оценка эхоструктуры и эхогенности ренотрансплантата;
- топометрия пересаженной почки (размеры ПТ и ЧЛС, толщина коркового слоя), мочеточника и мочевого пузыря;
  - оценка состояния околопочечного пространства;
- цветовое допплеровское картирование (состояние кровотока коркового слоя);
- спектральная допплерография: объёмная скорость кровотока почечной артерии Vflow мл/мин), скоростные параметры внутрипочечного кровотока (Vdiast и Vsist м/с) с расчетом пульсаторного индекса (PI) и индекса резистивности (RI) почечной, междолевой (МДАП), дуговой (ДАП) и междольковой (МДКАП) артерий ренотрансплантата.

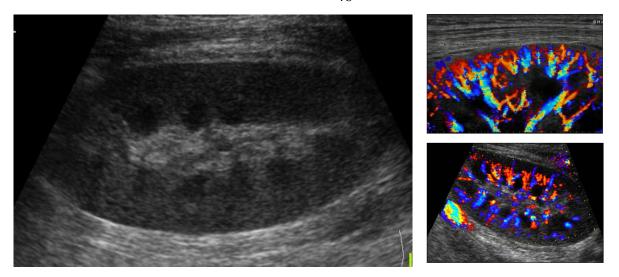


Рисунок 3. Ультразвуковое исследование ренотрансплантата.

#### 2.2.4. Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования включали определение уровней креатинина, мочевины, калия, натрия, мочевой кислоты, хлоридов, кальция и магния в плазме крови, скорости клубочковой фильтрации, содержания белка в моче. Забор крови у пациентов и нефросцинтиграфию проводили в один день.

Скорость клубочковой фильтрации определяли по формулам по Cockcroft-Gault (Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976) и MDRD - Modification of Diet in Renal Disease Study (Levey A.S. et al., 1999).

Концентрацию биохимических параметров и содержание микроэлементов определяли на анализаторах «Cobas Integra 400+» и «902 Automatic Analyzer Hitachi» с использованием ионоселективного электрода и реактивов фирмы Roche. Референтные значения лабораторных показателей составили: мочевины — 2,0-8,3 ммоль/л, калия — 3,6-6,1 ммоль/л, натрия — 137-155 ммоль/л, мочевой кислоты — 143-417 ммоль/л, хлоридов — 95-110 ммоль/л, кальция — 2,1-2,6 ммоль/л и магния — 0,7-1,05 ммоль/л.

#### 2.2.5. Статистические методы анализа результатов

Переменные базы данных обрабатывались с использованием методов описательной статистики (вариационный анализ), корреляционного и дискриминантного (многомерного) методов анализа.

Двухсторонний t-критерий Стьюдента использовался для сравнения количественных признаков при нормальном распределении, во всех остальных случаях применялся непараметрический критерий Колмогорова-Смирнова. Статистически значимыми считались результаты при значениях уровня достоверности р < 0,05.

Анализ степени линейной взаимосвязи между двумя выборками выполнялся в соответствии с эмпирическим правилом. Если коэффициент корреляции (r) по абсолютной величине (без учета знака) был больше или равен 0,75, считали, что между параметрами существует сильная или тесная линейная зависимость. Если коэффициент корреляции находился в диапазоне от 0,51 до 0,74, считали, что степень зависимости между параметрами средняя. При r от 0,26 до 0,5 — умеренная связь между параметрами. Если  $r \le 0,25$ , считали, что линейная связь между параметрами слабая или отсутствует (Власов В.В., 2001). Взаимосвязь признаков с распределением, отличающимся от нормального, анализировали с помощью корреляции Спирмена (коэффициент корреляции Спирмена -  $r_s$ ).

Степень межгрупповых различий определялась с помощью расстояния Anderson-Bahadur (Anderson T.W., Bahadur R.R., 1962). Показатель Anderson-Bahadur (ABd) позволяет оценить различия диагностических показателей с учетом их вариабельности по формуле:

ABd = 
$$\frac{(x_1-x_2)}{(\sigma_1-\sigma_2)},$$

где  $x_1$  и  $x_2$  — средние значения параметра в сравниваемых группах;  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$  — стандартные отклонения в этих группах соответственно.

Анализ диагностической эффективности тестов заключался в расчете операционных характеристик тестов: чувствительности (Sn), специфичности (Sp), прогностичности положительного (PVP) и отрицательного (PVN) результатов с учетом влияния преваленса заболевания.

Характеристическая кривая (ROC-кривая), отражающая взаимозависимость вероятностей ложноположительных и истинноположительных результатов и определение площади под ней ( $AU_{ROC}$ ), использована в качестве интегрального показателя диагностической эффективности (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2000; Власов В.В., 2001; Королюк И.П., 2012).

Дискриминантный анализ применялся для принятия решения о том, какие параметры дискриминируют (различают) исследуемые группы и классификации наблюдаемых и предсказанных классов. Критериями адекватности дискриминантной модели являлись  $\lambda$  Уилкса, степень достоверности полученного F-критерия и уровень толерантности. Отбор параметров для дискриминантной модели проведен на основе пошагового анализа показателей, вносящих наибольший вклад в разделение совокупностей при заданном пороге толерантности.

Оценка полученной математической модели проводилась на основе квадратов расстояний Махаланобиса. Данное расстояние является мерой отдаленности двух точек в многомерном пространстве (Власов В.В., 2001). Для каждой группы определялось положение точки — центроида совокупности, представляющего собой среднего для всех показателей данной группы пациентов в многомерном пространстве.

Значимые результаты дискриминантного анализа представлены следующими блоками: характеристика переменных дискриминантной модели; функция классификации модели; оценка эффективности дискриминантной модели.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов программ STATISTICA версии 6.0. (StatSoft Inc), "NCSS 2000 and PASS 2000 и "MedCalc".

# Глава 3. РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ОБРАБОТКИ РАДИОНУКЛИДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РЕНОТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ

Разработка информационных технологий компьютерной обработки радионуклидных исследований является важной задачей в клинической практике для диагностики посттрансплантационных осложнений и мониторинга состояния ренотрансплантата у пациента. Эта проблема может быть решена с помощью современных методов цифровой обработки данных радионуклидных методов исследования (Котина Е.Д. и др., 2014).

Ограничениями существующих систем для анализа радионуклидных изображений являются высокая стоимость комплекса (программное обеспечение поставляется с дорогостоящим оборудованием); низкая мобильность (анализ данных производится при оборудовании); низкая универсальность (комплексы настроены под конкретный вид исследования); сложность расширения функциональности системы.

Алгоритмы и компьютерные программы для анализа динамической реносцинтиграфии и мониторинга функции почечного трансплантата на основе деконволюционного анализа и для радионуклидной диагностики очаговых изменений паренхимы почки разработаны совместно с учеными лаборатории математических методов обработки изображений Института систем обработки изображений Российской академии наук (ИСОИ РАН) на базе Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва. В данной главе представлены теоретическое обоснование, алгоритмическая база и структура программных средств, реализующих вычисление информативных параметров реносцинтиграфии.

### 3.1. Программа для анализа динамической реносцинтиграфии и мониторинга функции почечного трансплантата

Цель разработанной программы заключается в усовершенствовании диагностики функционального состояния пересаженной почки с помощью деконволюционного анализа данных динамической сцинтиграфии ренотрансплантата у реципиентов.

Принцип деконволюции (deconvolution – обратная свертка) состоит в определении функции задержки РФП почкой при введении (фаза секреции) и выведении (экскреция) индикатора при динамической нефросцинтиграфии (Cosgriff P.S. et al., 2005). Методы деконволюционного анализа позволяют получить функциональные параметры динамической реносцинтиграфии (Durand E. et al., 2008) и более точную коррекцию фоновой активности (Chaiwatanarat T. et al., 1994).

Реализация деконволюционного метода исследования состояния ренотрансплантата возможна с применением различных математических моделей: матричного метода, преобразующего метода и метода, основанного на дифференциации участка Ратленд-Патлака (Williams D.L., 1979). Для их решения используют преобразование Лапласа, матричный метод, модификацию Фурье, метод наименьших квадратов (МНК) и метод Карлсена (Kenney R.W. et al., 1975; Nahhas A.A. et al., 1989; Durand E. et al., 2008).

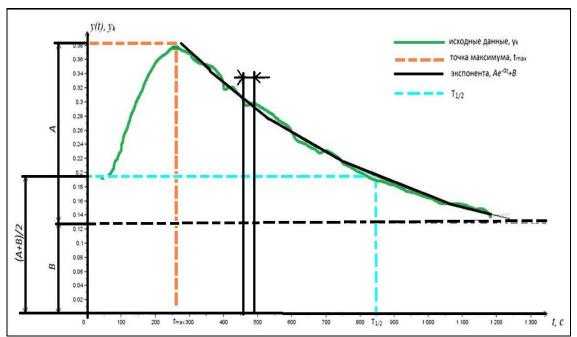
Результатом деконволюционного анализа являются следующие параметры реносцинтиграфии: среднее транзитное время; эффективный почечный отток; относительное и абсолютное почечное поглощение; начальное накопление; время максимальной активности; активность на 20-й минуте — индекс ретенции (Т20); Т80 — время, когда максимальное значение кривой уменьшается на 20% (Ваје́п М.Т. et al., 1997, Durand E. et al., 2008).

Программа написана на языке Java в среде разработки Eclipse и на математическом пакете MatLab.

Функции программы поддерживаются операционными системами Microsoft Windows XP/Vista, Windows 7 и Windows 8 после установки окружения Java.

Разработанная программа обладает следующими функциональными возможностями:

- Выделение «зон интереса» ренотрансплантата и его паренхимы;
- Введение параметров характерных моментов времени исходной реносцинтиграммы (границы участков, время максимального накопления радиофармпрепарата Ттах, длительность реносцинтиграммы);
- Регистрация данных ренограммы, построение реконструированной реносцинтиграммы с «зон интереса» почечного трансплантата и его паренхимы (рисунок 4);



**Рисунок 4.** Регистрация данных ренограммы. Реконструированная ренограмма на основе разработанной математической модели.

- •Вычисление параметров реносцинтиграммы: время максимального накопления индикатора, период полувыведения РФП (T1/2), среднее транзитное время, T20, T80.
- Мониторинг функции трансплантированной почки при введении значений предыдущих исследований;
- •Заключение на основе полученных данных в наглядной графической и текстовой формах.

Отсчёты ренограммы y=y(t) в секреторной и экскреторной фазах регистрируются с шагом дискретизации  $\Delta t=30\,c:\left\{y_k\right\}_{k=0}^N,$ 

где 
$$y_k = y(k\Delta t), k = 0,1,2,...,N$$
.

Общее время наблюдения ренограммы, несущее информацию о состоянии почки, составляет  $t_{\max} = N \cdot \Delta t$ ,

где N — число регистрируемых отсчётов ренограммы.

Начальный участок продолжительностью  $T_0 = 40c$  (сосудистая фаза) не учитывается при оценивании параметров (Kuyvenhoven J.D. et al., 2002).

Нормированные отсчёты реносцинтиграммы фиксируются как локальные средние значения активности РФП в области интереса сцинтиграммы.

Построение математической модели: в качестве математической модели экскреторной фазы использована аппроксимация данных в виде «экспоненциальной функции на подставке» (рисунок 4):

$$\widetilde{y}(t) = A \exp\left(-\alpha \left(t - t_{\text{max}}\right)\right) + B, \ t = \overline{t_{\text{max}}, t_{o\delta u_t}}$$
(1)

«Подставка»  $\hat{A}$  — это постоянная составляющая, соответствующая фоновому значению на наблюдаемом участке ренограммы, t — продолжительность секреторной фазы, момент времени  $t_{max}$  соответствует времени максимального накопления радиофармпрепарата, A,  $\alpha$  — собственно параметры экспоненциальной функции (амплитуда и затухание).

Алгоритм оценивания параметров модели включал следующие этапы. Предварительно найденный максимум ренограммы уточняется с использованием метода наименьших квадратов (Durand E. et al., 2008) при аппроксимации параболой

$$\hat{y}_{i+k} = ak^2 + bk + c$$

в окрестности  $\pm M$  точек предварительно найденного максимума  $y_i$  :  $\left\{y_{i+k}\right\}_{k=-M}^{M}$ 

$$\sum_{k=-M}^{M} \left( ak^2 + bk + c - y_{i+k} \right)^2 \longrightarrow \min_{a,b,c}.$$

Получив МНК-оценки параметров a, b, c из системы уравнений:

$$\begin{cases} a \sum_{k=-M}^{M} k^2 & + & \sum_{k=-M}^{M} 1 & = \sum_{k=-M}^{M} y_{i+k} , \\ b \sum_{k=-M}^{M} k^2 & = \sum_{k=-M}^{M} k y_{i+k} , \\ a \sum_{k=-M}^{M} k^4 & + & c \sum_{k=-M}^{M} k^2 & = \sum_{k=-M}^{M} k^2 y_{i+k} , \end{cases}$$

находим уточнённую точку максимального накопления РФП  $i_{\max}=i_0-b/a$  , что соответствует времени  $t_{\max}=i_{\max}\cdot\Delta t$  .

Непосредственно применение метода наименьших квадратов для аппроксимации значений «экспоненциальной функции на подставке»

$$\hat{y}(t) = A \exp(-\alpha(t - t_{\text{max}})) + \hat{A}$$

приводит к вычислительно сложной и, возможно, неоднозначной нелинейной задаче с тремя неизвестными:

$$J_{1} = \sum_{k=i_{\text{max}}}^{N} \left( A \exp\left(-\alpha \left(k - i_{\text{max}}\right) \Delta t\right) + \hat{A} - y_{k} \right)^{2} \to \min_{A,B,\alpha}.$$
 (2)

Если считать параметр  $\hat{A}$  заданным, то решается линейная задача в «логарифмическом пространстве», то есть находятся параметры A,  $\alpha$ , минимизируя логарифмический показатель качества

$$J_2 = \sum_{k=i_{max}}^{N} (A_1 - \alpha k - z_k)^2 \to \min_{A_1, \alpha},$$
 где  $A_1 = \ln A, z_k = \ln(y_k - B).$  (3)

Система линейных уравнений для оценивания параметров A и  $\alpha$  имеет вид:

$$\begin{cases} A_{\mathrm{l}} \sum_{k=i_{\mathrm{max}}}^{N} 1 - \alpha \sum_{k=i_{\mathrm{max}}}^{N} k = \sum_{k=i_{\mathrm{max}}}^{N} z_{k}, \\ A_{\mathrm{l}} \sum_{k=i_{\mathrm{max}}}^{N} k - \alpha \sum_{k=i_{\mathrm{max}}}^{N} k^{2} = \sum_{k=i_{\mathrm{max}}}^{N} k z_{k}. \end{cases}$$

Если B не известно, то можно найти минимальное значение критерия  $J_2$ , перебирая, например, методом половинного деления или методом Ньютона значения B в диапазоне  $\left[0; \min_{0 \le k \le N} y_k\right]$ , минимизируя  $J_1$ и на каждом шаге заново решая линейную задачу (4).

Другой подход к вычислению параметра  $\hat{A}$  может быть применён, если данные  $\left\{y_k\right\}_{k=i_{\max}}^N$  не сильно зашумлены или предварительно сглажены. Сглаженные наблюдения обозначим  $\left\{\overline{y}_k\right\}_{k=i_{\max}}^N$ . Выбирая три не слишком близкие значения аргумента  $k_0$ ,  $k_1=k_0-K$ ,  $k_2=k_0+K$  из диапазона  $\left[i_{\max};N\right]$  на участке, соответствующем экспоненциальной кривой, получим систему

$$\begin{cases} \overline{y}_{k_0} - B = A \exp(-\alpha k_0), \\ \overline{y}_{k_1} - B = A \exp(-\alpha k_1), & \text{или} \end{cases} \begin{cases} \overline{y}_{k_1} - B = \left(\overline{y}_{k_0} - B\right) \exp(+\alpha K), \\ \overline{y}_{k_2} - B = A \exp(-\alpha k_2); \end{cases}$$

Перемножая два уравнения последней системы, получаем:

$$(\overline{y}_{k_1} - B)(\overline{y}_{k_2} - B) = (\overline{y}_{k_0} - B)^2$$
.

Окончательно получаем выражение для вычисления уровня фона:

$$B = \frac{\overline{y}_{k_0 - K} \overline{y}_{k_0 + K} - \overline{y}_{k_0}^2}{\overline{y}_{k_0 - K} + \overline{y}_{k_0 + K} - 2\overline{y}_{k_0}}.$$
(4)

Целесообразно выбрать:

$$k_0 = (N - i_{\text{max}})/2$$
,  $K = (N - i_{\text{max}})/4$ .

Полученное значение уровня фона B (3) используется непосредственно в МНК — оценивании (2) или в качестве начального приближения для процедуры итерационного уточнения, описанного выше.

Используя аналитическое выражение функции радиоактивности в экскреторной фазе (1), находим требуемые диагностические параметры по формулам:

- среднее транзитное время (MTT – Mean Transaction Time):

$$MTT = \frac{1}{\alpha} [\tilde{\mathbf{n}}].$$

- период полувыведения:

$$T_{1/2} = -\frac{1}{\alpha} \ln \frac{A - B}{2A} \left[ \tilde{\mathbf{n}} \right].$$

- время максимального накопления радиофармпрепарата:

$$T_{\text{max}} = T_0 + t_{\text{max}}$$
 [ $\tilde{\mathbf{n}}$ ].

При оценивании параметра  $T_{max}$  производится сглаживание для уменьшения влияния шума. В данном случае используется сглаживание по семи точкам (размер окрестности точки позволяет с меньшей погрешностью устранить наиболее резкие «выбросы» шума). Операция усреднения с помощью интерполяционного многочлена третьей степени (Дьяконов В.П., 1987), обеспечивающая получение уточненного значения  $\hat{y}_i$  по заданному значению  $y_i$  и ряду близлежащих значений  $(..., y_{i-1}, y_i, y_{i+1}, ...)$ :

$$\hat{y}_i = \frac{7y_i + 6(y_{i+1} + y_{i-1}) + 3(y_{i+2} + y_{i-2}) - 2(y_{i+3} + y_{i-3})}{21}, 3 \le i \le N - 3.$$

Отдельно обрабатываются граничные точки для устранения резких скачков с меньшей погрешностью:

- левые:

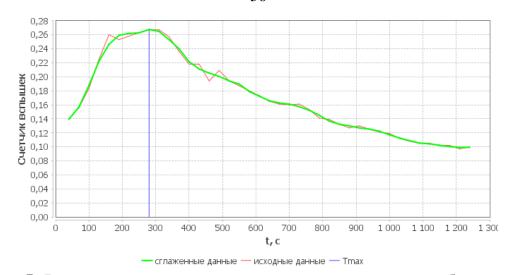
$$\begin{split} \hat{y}_0 &= \frac{39y_0 + 8y_1 - 4(y_2 + y_3 - y_4) + y_6 - 2y_6}{42}; \\ \hat{y}_1 &= \frac{8y_0 + 19y_1 + 16y_2 + 6y_3 - 4y_4 - 7y_6 + 4y_6}{42}; \\ \hat{y}_2 &= \frac{-4y_0 + 16y_1 + 19y_2 + 12y_3 + 2y_4 - 4y_6 + y_6}{42}; \end{split}$$

- правые:

$$\begin{split} \hat{y}_{N-2} &= \frac{y_{N-6} - 4y_{N-5} + 2y_{N-4} + 12y_{N-3} + 19y_{N-2} + 16y_{N-1} - 4y_{N}}{42}; \\ \hat{y}_{N-1} &= \frac{4y_{N-6} - 7y_{N-5} - 4y_{N-4} + 6y_{N-3} + 16y_{N-2} + 19y_{N-1} + 8y_{N}}{42}; \\ \hat{y}_{N} &= \frac{-2_{N-6} + y_{N-5} + 4y_{N-4} - 4y_{N-3} - 4y_{N-2} + 8y_{N-1} + 39y_{N}}{42}. \end{split}$$

Параметр  $T_{max}$  находится при поиске максимального значения интенсивности по сглаженным данным (рисунок 5).

Для анализа серий динамических нефросцинтиграмм с «неявным» максимумом (рисунок 6) разработан следующий алгоритм действий: найденный максимум ренограммы уточняется с использованием метода наименьших квадратов (Линник Ю.В., 1958) по несглаженным данным при аппроксимации параболой (Бердышев В.И., Петрак Л.В., 1999)  $\bar{y}_{i+k} = ak^2 + bk + c$  в окрестности  $\pm M$  точек предварительно найденного максимума  $y_i : \left\{ y_{i+k} \right\}_{k=-M}^M$ .



**Рисунок 5.** Реконструированная ренограмма на основе разработанной математической модели. Точка максимума реносцинтиграммы по сглаженным данным.

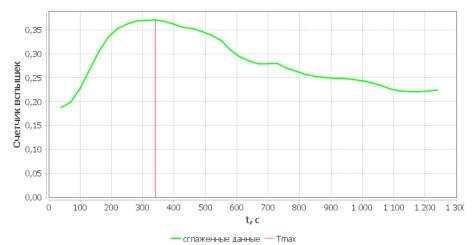


Рисунок 6. Реконструированная ренограмма на основе разработанной математической модели. Реносцинтиграмма с неявным максимумом.

$$J = \sum_{k=-M}^{M} (ak^{2} + bk + c - y_{i+k})^{2} \to \min_{a,b,c}$$

Экспериментально на основе анализа имеющихся сцинтиграмм было определено лучшее значение M=4.

#### Решение задачи МНК:

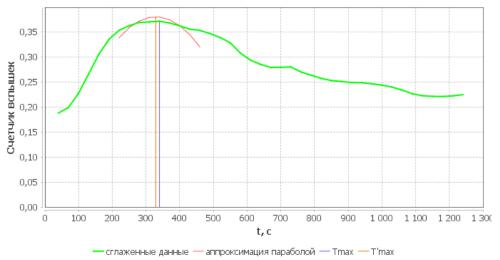
1) берутся частные производные по параметрам, которые необходимо найти:

$$\frac{\partial J}{\partial a} = 0;$$
  $\frac{\partial J}{\partial b} = 0;$   $\frac{\partial J}{\partial c} = 0;$ 

2) из частных производных составляется система:

$$\begin{cases} a \sum_{k=-M}^{M} k^4 + b \sum_{k=-M}^{M} k^3 + c \sum_{k=-M}^{M} k^2 = \sum_{k=-M}^{M} t_k^2 y_{i+k} \\ a \sum_{k=-M}^{M} k^3 + b \sum_{k=-M}^{M} k^2 + c \sum_{k=-M}^{M} k = \sum_{k=-M}^{M} t_k y_{i+k} \\ a \sum_{k=-M}^{M} k^2 + a \sum_{k=-M}^{M} k + c(2M+1) = a \sum_{k=-M}^{M} y_{i+k} \end{cases}.$$

Находим уточнённую точку максимального накопления радиофармпрепарата  $i_{\max} = i_0 - b/(2a) \,, \, \text{что соответствует времени} \ \ T_{\max}^{'} = i_{\max} \cdot \Delta t \, (\text{рисунок 7}).$ 

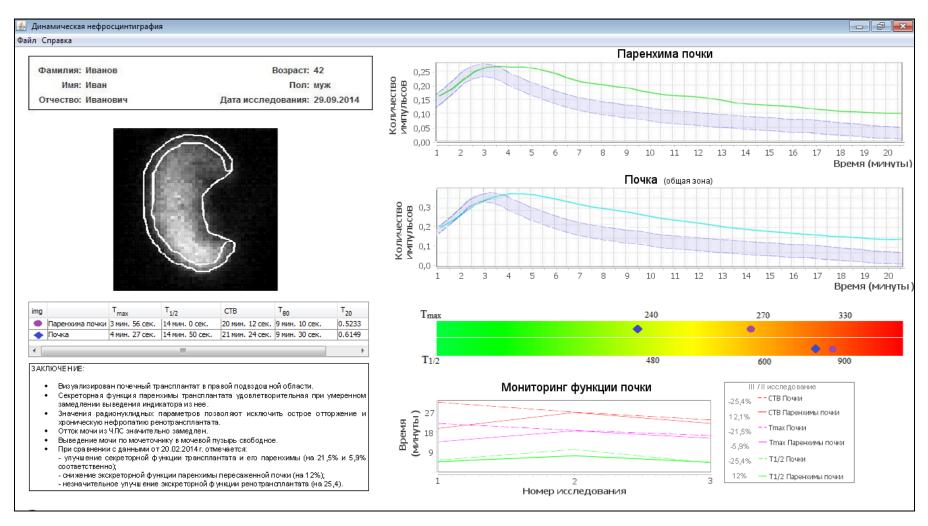


**Рисунок 7.** Реконструированная ренограмма на основе разработанной математической модели. Реносцинтиграмма с уточненным и неявным максимумом.

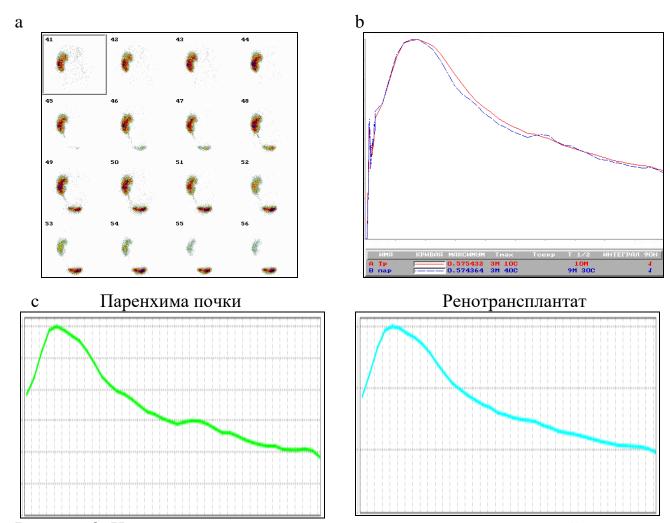
Графический интерфейс программы, пример анализа реносцинтиграммы и мониторинга функции почки представлены на рисунке 8.

Главное окно программы состоит из меню, панели инструментов и рабочей области, предназначенной для отображения входных данных. В программу можно загружать изображения в формате DICOM, а также ряд распространенных форматов (GIF, JPEG, BMP, PNG, PGM, RAW, FITS), после чего они отображаются в рабочей области и на них можно выделять область интереса.

Принцип компьютерного анализа данных динамической реносцинтиграфии у реципиентов с нормальной гистологической картиной ренотрансплантата представлен на рисунке 9, с острым отторжением – на рисунке 10.



**Рисунок 8.** Интерфейс программа для анализа динамической сцинтиграфии и мониторинга функции ренотрансплантата. Зоной на графике кривых «активность-время» обозначен диапазон нормальных значений. Цветная горизонтальная шкала служит для наглядного сравнения параметров в динамике.



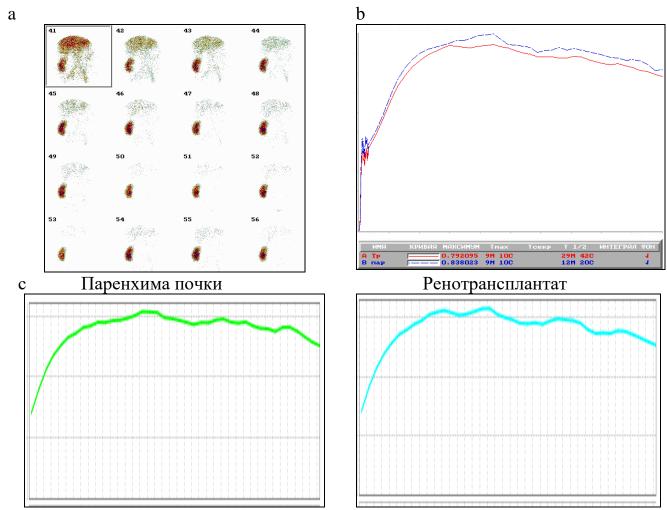
**Рисунок 9.** Исходная сцинтиграмма ренотрансплантата с нормальной гистологической картиной (а и b) и реконструированная с помощью разработанного метода ренограмма (c).

Указанная компьютерная программа разработана при поддержке Губернского гранта в области науки и техники за первое полугодие 2014 года (распоряжение Губернатора Самарской области № 148-р от 28.03.2014). Получено свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ (№ 2015613442 от 16.03.2015 г.).

### 3.2. Программа для радионуклидной диагностики очаговых изменений паренхимы почки

Алгоритм разработанной программы основан на оценке изменения средней яркости и площади аккумуляции нефротропного индикатора на сцинтиграмме относительно исходных значений в зависимости от уровня порога, использованного

при пороговой сегментации изображения. Динамика указанных параметров радионуклидного изображения при нарастании порога зависит от наличия и выраженности неоднородности. Это позволяет установить значения порогов, при которых относительное изменение указанных параметров отражает степень очаговых нарушений в паренхиме ренотрансплантата.



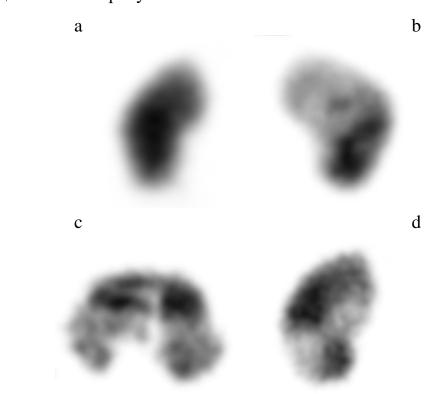
**Рисунок 10.** Исходная сцинтиграмма при остром отторжении ПТ (а и b) и реконструированная с помощью разработанного метода ренограмма (c).

Предварительная обработка изображений включала подавление шумов на суммарной сцинтиграмме паренхиматозной фазы накопления <sup>99m</sup>Tc-Технемага в ренотрансплантате, использовалось линейное сглаживание (Грузман И.С., Киричук В.С., 2002):

$$z(m,n) = g_1(m,n) **y(m,n).$$

 $\mathsf{гдe}^{} g_{_{1}}(m,n) = \frac{1}{2\pi\sigma_{_{1}}^{2}} \exp\left(-\frac{m^{2}+n^{2}}{2\sigma_{_{1}}^{2}}\right)_{-\text{ импульсная характеристика гауссовского}$  фильтра,  $\sigma_{_{1}}$  — параметр линейного сглаживания, \*\* — операция двумерной свёртки.

Сглаженные изображения ренотрансплантатов при оптимальном значении  $\sigma_{_{\! 1}}\!=\!5\,_{\rm представлены\; на\; рисунке\; 11.}$ 



**Рисунок 11.** Результат подавления шумов (сглаживания) Нефросцинтиграммы пересаженной почки в паренхиматозную фазу при  $\sigma_1 = 5$ . Примеры сцинтиграмм почечного трансплантата: норма (а) и варианты очаговых изменений (b, c, d).

Для реализации алгоритма программы использован следующий математический аппарат.

Результат пороговой обработки сцинтиграфического изображения  $\hat{\omega}(x,y)$  с порогом t обозначены

$$\hat{\omega}_t(x,y) = \hat{\omega}(x,y)u(\hat{\omega}(x,y)-t),$$

где

$$u(x) = \begin{cases} 0, & x < 0; \\ 1, & x \ge 0. \end{cases}$$

Таким образом, изображение  $\hat{\omega}_t(x,y)$  совпадает с изображением  $\hat{\omega}(x,y)$  в тех точках, где его яркость сцинтиграммы не меньше t.

Область, в которой яркость изображения не меньше заданного порога t обозначена как:

$$\hat{D}_{\omega}^{(t)} = \left\{ \left( x, y \right) \in \hat{D}_{\omega} \mid \hat{\omega}_{t} \left( x, y \right) > 0 \right\}.$$

Для описания изображения использованы две функции:

– площадь области изображения  $\hat{D}^{(t)}_{\omega}$ 

$$\hat{S}(t) = \iint\limits_{\hat{\rho}^{(t)}} \mathrm{d}x \,\mathrm{d}y, \qquad (5)$$

- средняя яркость изображения в этой области

$$\overline{\hat{\omega}}(t) = \frac{1}{\hat{S}(t)} \iint_{\hat{D}_{s}^{(t)}} \hat{\omega}(x, y) dx dy.$$
(6)

Патологические изменения, нарушающие пространственное распределение нефротропного индикатора в почке, изменяют вид функции  $\hat{S}(t)$  и  $\bar{\omega}(t)$ .

Компьютерной обработке подвергаются цифровые изображения  $\omega(m,n)\colon D_\omega\to \mathbf{Q}$ , которые получаются из непрерывных изображений в результате воздействия операторов дискретизации и квантования:

$$\omega(m,n) = \left| \frac{\hat{\omega}(mh_x, nh_y)}{h_\omega} + \frac{1}{2} \right|,$$

где  $D_{\omega} \subseteq \mathbb{Z}^2$  — дискретная область интереса,  $\mathbb{Q} = [0; \mathcal{Q} - 1] \cap \mathbb{Z}$  — множество уровней яркости,  $\mathcal{Q}$  — количество различных уровней яркости на изображении,  $h_x$  и  $h_y$  — шаги дискретизации по соответствующим координатам,  $h_{\omega}$  — шаг квантования. Здесь под  $\mathbb{Z}$  понимается множество целых чисел, а оператор  $\lfloor x \rfloor$  округляет число x вниз до ближайшего целого, то есть возвращает наибольшее целое число n, не большее, чем x.

Для дискретных цифровых сцинтиграфических изображений можно также определить область  $D^{(k)}_{\omega}$  , состоящую из отсчётов, в которых яркость изображения не меньше заданного порога k :

$$D_{\omega}^{(k)} = \{ (m, n) \in D_{\omega} \mid \omega(m, n) \ge k \}$$

В этом случае функции (5) и (6) можно выразить в виде

$$\hat{S}(k) = \sum_{(m,n)\in D_o^{(k)}} 1,\tag{7}$$

$$\overline{\omega}(k) = \frac{1}{\widehat{S}(k)} \sum_{(m,n) \in D^{(k)}} \omega(m,n). \tag{8}$$

Отсчёты функций (7) и (8) являются гистограммными признаками сцинтиграммы, то есть не зависят от пространственных соотношений между отсчётами изображения, которые не имеют значения для расчета выбранных показателей.

Полученная гистограмма изображения  $h_{\omega}(k): \mathbf{Q} \to [0; \hat{S}(0)] \cap \mathbf{Z}$  для заданного уровня яркости k возвращает количество отсчётов изображения, имеющих яркость k, то есть

$$h_{\omega}(k) = \hat{S}(k) - \hat{S}(k+1)$$
.

Таким образом, функции (7) и (8) могут быть вычислены как

$$\widehat{S}(k) = \sum_{j=k}^{Q-1} h_{\omega}(j),$$

$$\overline{\omega}(k) = \frac{1}{\widehat{S}(k)} \sum_{j=k}^{Q-1} j \cdot h_{\omega}(j).$$

Если для вычисления самой гистограммы  $h_{\omega}(k)$  изображения  $\omega(m,n)$ , состоящего из N отсчётов, потребуется O(N) операций, то для вычисления всех отсчётов функций (7) и (8) потребуется дополнительно O(Q) операций. Для этого нужно просто вычислять эти отсчёты в обратном порядке, поскольку

$$S(k) = h_{\omega}(k) + S(k+1),$$

$$\overline{\omega}(k) = \frac{1}{\widehat{S}(k)} (j \cdot h_{\omega}(j) + \widehat{S}(k+1)\overline{\omega}(k+1)),$$

и доопределить  $\hat{S}(Q) = 0$ ,  $\bar{\omega}(Q) = 0$ .

Возможность быстрого вычисления предложенных признаков (7) и (8) при наличии гистограммы позволяет использовать их для описания изображений любых размеров.

В качестве значений порога  $k_j$  выбираются уровни яркости

$$k_{j} = \left[ 0.1(j+1) \max_{(m,n)\in D_{\omega}} \left( x(m,n) \right) + 0.5 \right],$$

для 
$$j \in [1;7] \cap \mathbf{Z}$$
.

Параметрами неравномерности (очагового поражения) являются величины изменения площади -  $S(k) = \frac{\hat{S}(k)}{\hat{S}(0)}$  и яркости - $B(k) = \frac{\overline{w}(k)}{\overline{w}(0)}$  области накопления РФП на сцинтиграммах ренотрансплантата относительно исходного изображения при изменении порога от 30% до 80% с шагом 10%. Соответственно индексы распределения радиоиндикатора могут принимать значения от 0 до 1 при пошаговом увеличении уровня порога и обозначаются символом S или B с подстрочным указанием пороговой отсечки яркости, например,  $S_{40}$ ,  $B_{70}$  и т.д.

Программа написана на языке Java в среде разработки Eclipse и на математическом пакете MatLab. Пользовательские модули получения, анализа и обработки подготовлены с помощью встроенного редактора ImageJ и Java компилятора.

Главное окно программы состоит из меню, панели инструментов и рабочей области, предназначенной для отображения входных данных. Программа поддерживает работу со сцинтиграммами в формате DICOM, а также позволяет анализировать ряд распространенных форматов изображений (GIF, JPEG, BMP, PNG, PGM, RAW).

Требования к операционной системе и дополнительному программному обеспечению:

- Microsoft Windows XP/Vista, Windows 7, Windows 8;
- необходимо установить окружение Java на компьютере;
- установки дополнительного программного обеспечения не требуется.

Программа оснащена графическим оконным интерфейсом (рисунок 12).

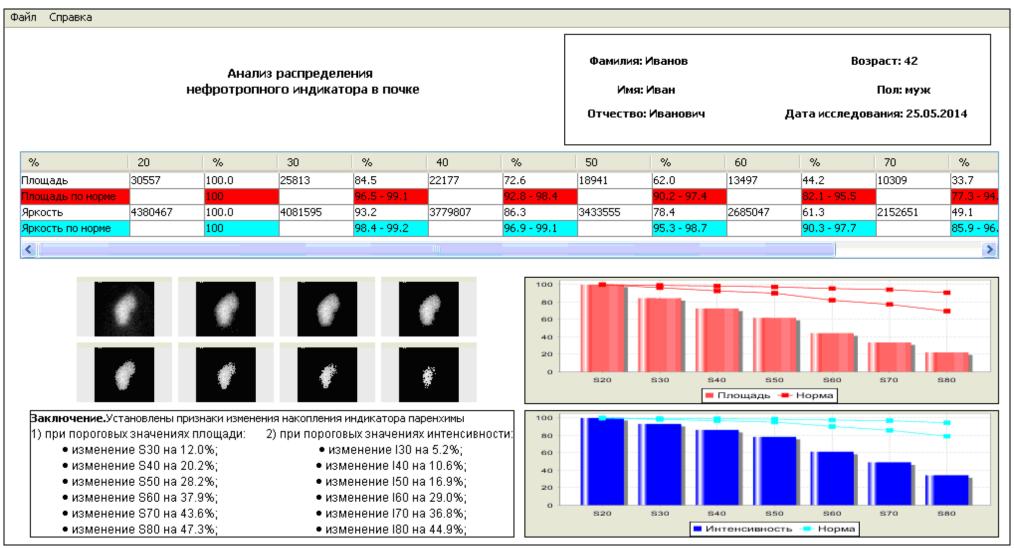
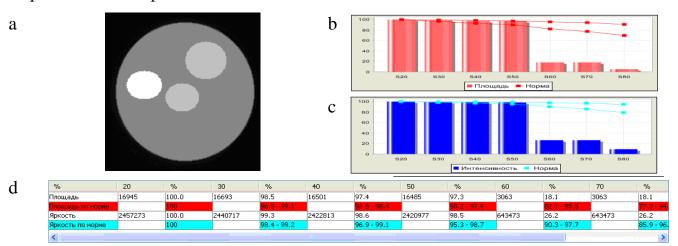


Рисунок 12. Интерфейс программы для радионуклидной диагностики очаговых изменений паренхимы почки.

Оценка работоспособности предложенного алгоритма проведено на тестовых объектах. Исследована серия изображений с различной выраженностью очаговой неравномерности (рисунок 13), которые получены путем преобразования исходного двумерного цифрового поля виртуального фантома с заведомо однородным распределением яркости (базовое изображение) по специальной программе с использованием метода случайных чисел. Установлено, что значения яркостногеометрических характеристик коррелируют со степенью неоднородности фантомов (г от 0,73 до 0,89; p<0,01) в зависимости от соотношения порога обработки и выраженности дефектов.

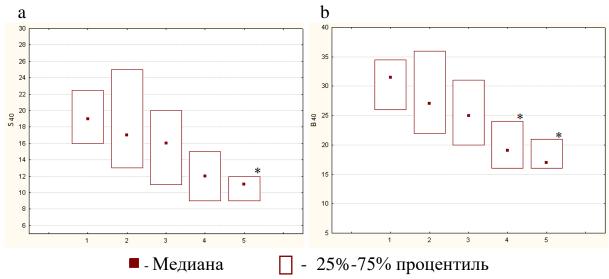


**Рисунок 13.** Пример работы программы на фантоме с локальными изменениями яркости: а — изображение фантома; b — геометрическая характеристика изображения; с — яркостная характеристика изображения; d — итоговые параметры анализа изображения.

Результаты работы программы сопоставлены с экспертной оценкой 192 нефросцинтиграмм, проведенной тремя квалифицированными врачамирадиологами со стажем работы в области радионуклидной диагностики не менее 10 лет (рисунок 14). Оценка выполнялась по пятибалльной шкале в зависимости от степени выраженности очагового процесса и дала следующую группировку сцинтиграмм: 33 почки с нормальным распределением РФП; 40 - со слабовыраженными изменениями; 47 – с умеренно выраженными; 58 – со значительно выраженными и 14 – с резко выраженными изменениями паренхимы.

Статистически достоверные различия параметров по мере нарастания тяжести патологических изменений подтверждают целесообразность использования

разработки для оценки очаговых дефектов паренхимы ренотрансплантата (рисунок 15).

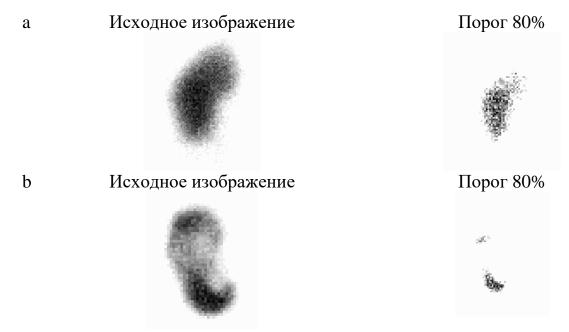


**Рисунок 14.** Сопоставление компьютерных параметров выраженности очаговых изменений нефросцинтиграмм ренотрансплантата с результатами экспертной визуальной оценки.

Ось ординат - параметры распределения РФП  $S_{40}$  (a) и  $B_{40}$  (b).

Ось абсцисс - экспертная оценка тяжести очаговых нарушений: 1 — норма; 2 — слабовыраженные; 3 — умеренно выраженные; 4 — значительно выраженные; 5 — резко выраженные.

Достоверность различий относительно первой группы: \*p <0,005.



**Рисунок 15.** Результат пороговой обработки нефросцинтиграммы: a- при нормальном распределении радиофармпрепарата в паренхиме трансплантата ( $B_{80}=22; S_{80}=34$ );

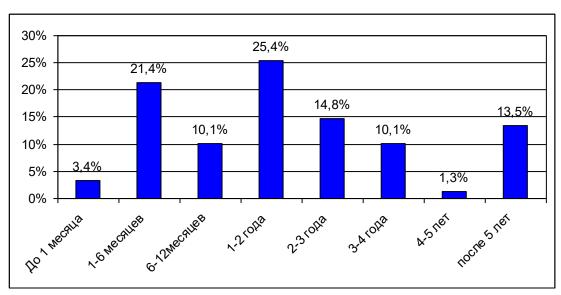
b - при очаговых изменениях ( $B_{80} = 12$ ;  $S_{80} = 21$ ).

Анализ взаимосвязи предложенных параметров с клинико-лабораторными данными реципиентов почки и преимущества по сравнению с визуальной оценкой представлены в разделе 4.2.

### Глава 4. ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ РЕНОТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ

### 4.1. Анализ результатов радионуклидных, морфологических, лабораторных и ультразвуковых методов обследования

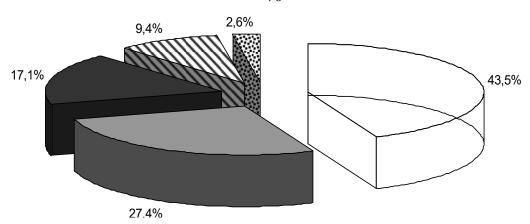
Радионуклидное исследование ренотрансплантата является обязательной диагностической процедурой в плане амбулаторного наблюдения за реципиентом СЦТОиТ. Периодичность реносцинтиграфии определялась графиком мониторинга и клиническим состоянием реципиента. Сроки проведения сцинтиграфии обследованных реципиентов представлены на рисунке 16.



**Рисунок 16.** Сроки проведения сцинтиграфии пересаженной почки после трансплантации.

Радионуклидные исследования в 60,3% случаев проводились реципиентам в первые 2 года после трансплантации. Наиболее часто исследовалось состояние аллотрансплантата на 1-2 году (25,4%) и на 1-6 месяце (21,4%) посттрансплантационного периода (рисунок 16).

Многократное радионуклидное исследование с интервалом от 2 недель до 5 лет проведено у 66 (56,4%) обследованных лиц (рисунок 17).



□ 1 исследование ■ 2 исследования ■ 3 исследования ■ 4 исследования ■ 5 исследований **Рисунок 17.** Кратность проведения динамической сцинтиграфии ренотрансплантата.

Восстановление функции трансплантата — сложный процесс, зависящий от многочисленных факторов и протекающий у пациентов по-разному, поэтому одной из задач постренотрансплантационного периода является своевременное исследование состояния пересаженного органа, которое возможно с помощью радионуклидных методов.

Динамическое наблюдение за состоянием ПТ с помощью реносцинтиграфии иллюстрирует следующий клинический пример.

Пациент Г., 41 год, поступил в СЦТОиТ в октябре 2008 года с диагнозом: хроническая болезнь почек (ХБН) V стадии. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. Заместительная почечная терапия программным гемодиализом с 2003 г. по октябрь 2008 г. Функционирующая артериовенозная фистула левого предплечья.

История заболевания: в 2002 году пациента беспокоили боли в поясничной области, периодическое повышение температуры тела до 39°С, жажда. В течение года больной обследовался и лечился по программе терапии остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Азотемия до уровня терминальной ХПН выявлена в 2003 году. Больному назначен гемодиализ с сентября 2003 года до октября 2008 года. Сформирована артериовенозная фистула слева — функционирует. Выполнена АТТП слева. Функция трансплантата — немедленная.

Динамическая реносцинтиграфия трансплантата выполнена на 7 день (рисунок 18-a) после операции по пересадке органа: визуализирован ПТ в левой под-

вздошной области. Выведение индикатора из паренхимы трансплантата замедлено. Определяется умеренное замедление оттока мочи из лоханки. Выведение мочи по мочеточнику в мочевой пузырь свободное.

Сцинтиграфия трансплантата, проведенная через 113 дней после АТТП (рисунок 18-b), показала отчетливое улучшение функции пересаженной почки время максимального накопления и полувыведения нефротропного  $P\Phi\Pi$  значительно сократилось.

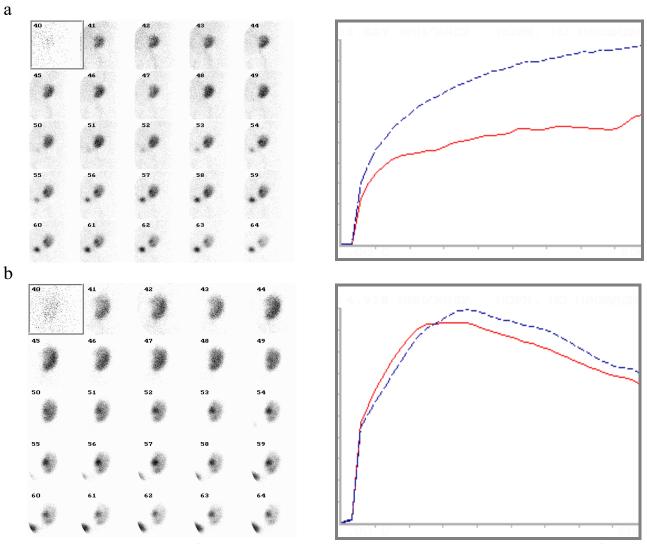


Рисунок 18. Динамика функции ренотрансплантата по данным сцинтиграфии:

- а седьмой день после АТТП;
- b сто тринадцатый день после трансплантации.

Представленное наблюдение свидетельствует о том, что у пациента Г. через четыре месяца после ТП имела место положительная динамика — улучшение функции пересаженной почки по данными реносцинтиграфии.

Сопоставление результатов реносцинтиграфии с морфологическими данными

Значения параметров динамической реносцинтиграфии изучаемых групп реципиентов представлены в таблице 4.

Радионуклидные параметры состояния ПТ имеют следующие особенности у исследуемых:

- а) при остром отторжении почечного трансплантата характерно значительное увеличение: Ттах, Т1/2, Т80 паренхиматозной зоны; Ттах, Т1/2 (рисунок 19), Т80 медуллярной зоны; Т20 медуллярной зоны и зоны, включающей весь ренотрансплантат (рисунок 19); Т80 зоны, включающей весь ренотрансплантат; уменьшение ИВ зон интереса паренхимы и всего трансплантата;
- б) при хронической трансплантационной нефропатии существенно удлиняется: Ттах зоны интереса, включающей весь ренотрансплантат; снижаются: ИВ медуллярной (средней) зоны трансплантата (СПТ); ИКЗ паренхиматозной зоны интереса ПТ (ППТ); Т20 паренхиматозной зоны.

Определена достоверность различий значений радионуклидного параметра Т20 ПТ между группами реципиентов с острым отторжением ПТ и хронической трансплантационной нефропатией (p<0,05).

Следующий клинический пример иллюстрирует значения параметров динамической сцинтиграфии, установленные нами в группе реципиентов при нормальной морфологической картине ренотрансплантата.

Пациент Т., 35 лет, поступил в СЦТОиТ в апреле 2010 года с диагнозом: Хронический тубулоинтерстициальный нефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. Заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа с 2002 г. по 07.04.2006 г. Нефункционирующие артериовенозные фистулы правого и левого предплечья. АТТП слева 07.04.2006 г. Сохранная функция трансплантата. Состояние медикаментозной иммуносупрессии. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, ремиссия.

Больной предъявлял жалобы на общую слабость, незначительную головную боль.

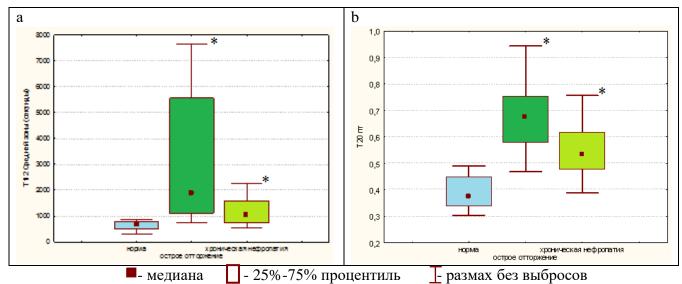
Таблица 4 Параметры динамической реносцинтиграфии у реципиентов в посттрансплантационном периоде

Б постраненлантационном периоде						
	Группы реципиентов по морфологическому					
		янию ренотранспла				
Показатели	Группа I	Группа II	Группа III			
	Норма	Острое	Хроническая			
		отторжение	нефропатия			
Тмах аорты (секунды)	5,24±6,39	5,06±5	3,61±2,93			
K nm/a	1,71±1,13	1,5±1,27	1,14±0,65			
Δt (секунды)	3±2	4,25±4,2	4,67±3,85			
Тмах ППТ (минуты)	$3,24\pm0,54$	6,61±3,28*	6,21±3,17*			
Тмах СПТ (минуты)	$3,95\pm0,95$	8,95±5,29*	7,29±4,16***			
Тмах ПТ (минуты)	$3,87\pm0,62$	7,4±3,82*	8,03±4,28*			
Т1/2 ППТ (минуты)	$10,49\pm2,95$	37,09±3,89*	29,67±3,1**			
Т1/2 СПТ (минуты)	11,71±5,93	79,34±9,81*	29,67±3,95**			
Т1/2 ПТ (минуты)	12,31±3,91	53,29±8,22*	52,71±7,86*			
СТВ ППТ (минуты)	57,57±7,65	131,37±13,64	34,8±18,42			
СТВ ПТ (минуты)	40,33±16,29	58,36±19,44	81,77±9,22			
ИКЗ (%)	63,76±15,53	29,28±16,52*	32,78±10,1*			
СИ ППТ (%)	1,89±0,85	2,2±1,5	1,72±0,5			
СИ СПТ (%)	2,19±1,48	2,49±2,14	1,97±0,74			
СИ ПТ (%)	1,85±0,86	2,11±1,47	1,68±0,25			
ИН ППТ (%)	8,57±6,74	4,86±2,05	4,17±2,05			
ИН СПТ (%)	$12,95\pm10,18$	8,19±3,43	6,32±3,48			
ИН ПТ (%)	9,65±8,14	5,41±2,64	4,74±2,41			
ИВ ППТ (%)	58,94±15,75	21,39±15,32*	29,78±17,01*			
ИВ СПТ (%)	38,14±10,72	36,28±8,17*	15,18±6,04*			
ИВ ПТ (%)	52,28±15,53	20,71±10,87*	26,09±15,49*			
Т20 ППТ	3,87±1,62	0,71±0,17*	0,67±0,2*			
Т20 СПТ	$0,49\pm0,24$	1,23±0,21*	0,68±0,4**			
Т20 ПТ	$0,41\pm0,12$	0,68±0,13* #	0,59±0,17* #			
Т80 ППТ (минуты)	6,49±1,33	6,68±5,09	7,9±4,46****			
Т80 СПТ (минуты)	7,29±1,63	7,63±4,74****	9,09±3,93****			
Т80 ПТ (минуты)	8,23±3,13	9,03±5,73**	9,45±4,49****			
Достоверность различий относительно I группы: *p <0,001; **p <0,005; ***p						

Достоверность различий относительно I группы: \*p < 0.001; \*\*p < 0.005; \*\*\*p < 0.005; \*\*\*p < 0.005; \*\*\*\*p < 0.005;

между II и III группами: #p <0,05.

Пациент в 1989 году перенес геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. В последующие 2 года наблюдался у терапевта, эпизодически проходил лечение в стационаре центральной районной больницы по месту жительства по поводу изменений в анализе мочи. Развилась терминальная XПН к декабрю 2001 года. С марта 2002 года до апреля 2006 года больному проводят программный гемодиализ. Выполнена АТТП слева 07.04.2006. Функция трансплантата — немедленная. Пациент поступил на плановую госпитализацию для обследования и коррекции тактики ведения реципиента.



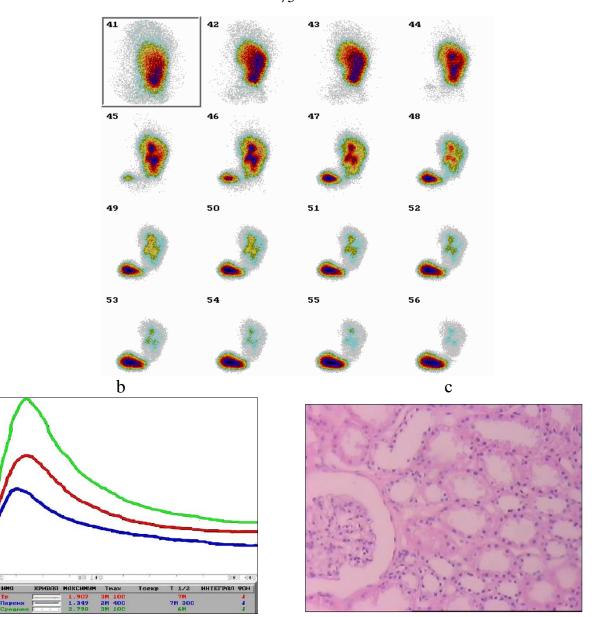
**Рисунок 19.** Параметры динамической реносцинтиграфии у реципиентов в постренотрансплантационном периоде: а - T1/2 СПТ; b - T20 ПТ. Достоверность различий относительно I группы: \*p <0,05.

Динамическая реносцинтиграфия трансплантата выполнена на 1482 день (рисунок 20) после операции по трансплантации органа: визуализирован почечный трансплантат в левой подвздошной области.

Функция паренхимы и отток мочи из ЧЛС трансплантата в пределах нормы. Выведение мочи по мочеточнику в мочевой пузырь свободное.

Параметры динамической реносцинтиграфии: Тмах аорты — 7 секунд, K nm/a — 1,741,  $\Delta t = 4$  секунды, Tмах паренхимы почечного трансплантата (ППТ) — 2,67 минуты, Tмах  $C\Pi T = 3,16$  минуты, Tмах  $\Pi T = 3,16$  минуты, T1/2  $\Pi\Pi T = 6,5$  минут, T1/2  $C\Pi T = 5,5$  минут, T1/2  $\Pi T = 6$  минут, T1/2  $\Pi T = 68,23$  минут; CTB  $\Pi T = 43,32$  минуты; UK3  $\Pi\Pi T = 67,14\%$ , CU  $\Pi\Pi T = 2,04\%$ , CU  $C\Pi T = 2,29\%$ , CU  $\Pi T = 1,95\%$ , UH  $\Pi\Pi T = 10,5\%$ , UH  $C\Pi T = 15,4\%$ , UH  $\Pi T = 11,95\%$ , UB UH T = 62,97%, UB UH T = 69,53%, UB UH T = 61,4%, UB UH T = 0,33, UB UB T = 63,53%, UB UB T = 61,4%, UB UB T = 0,33, UB UB T = 65,50 минут, UB UB T = 65,50 минут, UB UB T = 10,50 минут, UB UB T = 10,50 минут.





**Рисунок 20.** Реципиент Т., 35-лет. Диагноз: Хронический тубулоинтерстициальный нефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. Состояние после аллотрансплантации трупной почки слева (07.04.2006 г.), немедленная функция. Сохранная функция трансплантата.

Динамическая реносцинтиграфия (1482 день после трансплантации):

- а сцинтиграммы ренотрансплантата в секреторную и экскреторную фазы;
- b ренографические кривые всего ренотрансплантата, средней зоны и паренхимы  $\Pi T$ , параметры трансфера  $P\Phi\Pi$  в пределах нормы.
- с пункционная биопсия пересаженного органа выявила гистологическую картину нормального почечного трансплантата.

Пункционная биопсия пересаженной почки выполнена через 2 дня после радионуклидного исследования и выявила нормальную морфологическую картину ренотрансплантата (рисунок 20).

Следующее клиническое наблюдение иллюстрирует состояние острого отторжения ренотрансплантата у реципиента (рисунок 21).

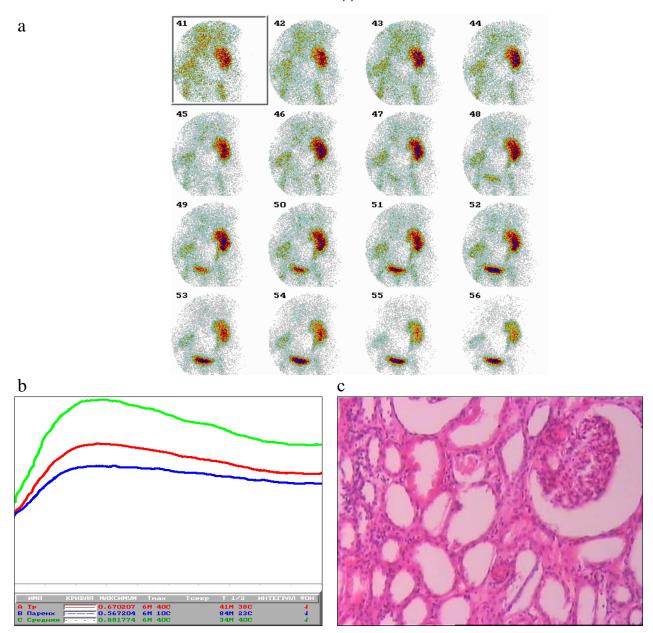
Пациент Щ., 43-х лет, поступил в СЦТОиТ в сентябре 2010 года с диагнозом: ХБП Vcm. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. Заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа с мая 1999 г. по май 2010 г. Состояние после АТТП слева (15.05.2010
г.). Период восстановления функции трансплантата. Состояние медикаментозной иммуносупрессии.

Больной предъявлял жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, потливость, периодическую одышку, нестабильное настроение.

Пациент считает себя больным с 1994 года, когда впервые был выявлен хронический гломерулонефрит, в моче была определена протеинурия. В последующем наблюдался и лечился по месту жительства. В 1999 году после перенесенного гриппа было обнаружено повышение азотистых шлаков до критических показателей. Пациент с ноября 1999 г. начал получать заместительную почечную терапию методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа. Трансплантация почки слева от кадаверного донора выполнена 15.05.2010 г. Функция трансплантата — немедленная. При выписке уровень креатинина составил 177 мкмоль/л, мочевины - 11 мкмоль/л. Наблюдается регулярно в СЦТОиТ. Получает трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. Поступил для обследования и коррекции тактики ведения реципиента.

Динамическая реносцинтиграфия трансплантата выполнена на 135 день после операции по трансплантации органа: визуализирован почечный трансплантат в левой подвздошной области (рисунок 21 – а). Функция паренхимы трансплантата значительно снижена (рисунок 21 – b). Выведение мочи по мочеточнику в мочевой пузырь свободное.

Параметры динамической реносцинтиграфии: Тмах аорты — 4,95 секунды, K nm/a = 1,35,  $\Delta t = 4,36$  секунды, Tмах  $\Pi\Pi T = 6,17$  минут, Tмах  $C\Pi T = 6,67$  минут, Tмах  $\Pi T = 6,67$  минут, T1/2  $\Pi\Pi T = 84,38$  минуты, T1/2  $C\Pi T = 34,67$  минуты, T1/2  $\Pi T = 41,63$  минута, T1/3 минута; T1/3 минута; T1/3 минуты; T1/3



**Рисунок 21.** Реципиент Щ., 43-х лет. Диагноз: хроническая болезнь почек V ст. Хронический пиелонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную хроническую почечную недостаточность. Состояние после аллотрансплантации трупной почки слева (15.05.2010 г.), немедленная функция. Состояние медикаментозной иммуносупрессии.

Динамическая реносцинтиграфия (135 день после трансплантации):

- а сцинтиграммы ренотрансплантата в секреторную и экскреторную фазы;
- b удлинены значения временных параметров ренографических кривых пересаженной почки, ее средней зоны и паренхимы. Секреторная и экскреторная функции паренхимы трансплантата значительно снижены;
- с пункционная биопсия пересаженного органа выявила острое отторжение ренотрансплантата 1-2 ст.

 $\Pi\Pi T - 45,2\%$ , CU  $\Pi\Pi T - 2,24\%$ , CU  $C\Pi T - 2,29\%$ , CU  $\Pi T - 2,69\%$ , UH  $\Pi\Pi T - 4,95\%$ , UH  $C\Pi T - 8,54\%$ , UH  $\Pi T - 5,95\%$ , UB  $\Pi\Pi T - 15,9\%$ , UB  $C\Pi T - 30,38\%$ , UB

 $\Pi T - 22,56\%$ ,  $T20\ \Pi\Pi T - 0,47$ ,  $T20\ C\Pi T - 0,72$ ,  $T20\ \Pi T - 0,76$ ,  $T80\ \Pi\Pi T - 7$  минут,  $T80\ C\Pi T - 10$  минут,  $T80\ \Pi T - 16$  минут.

Пункционная биопсия пересаженной почки выполнена через день после радионуклидного исследования и выявила острое отторжение ренотрансплантата 1-2 ст. (рисунок 21-c).

Таким образом, приведенное наблюдение подтверждает изменения радионуклидных параметров, характерные для значений у реципиентов с ОО ренотрансплантата.

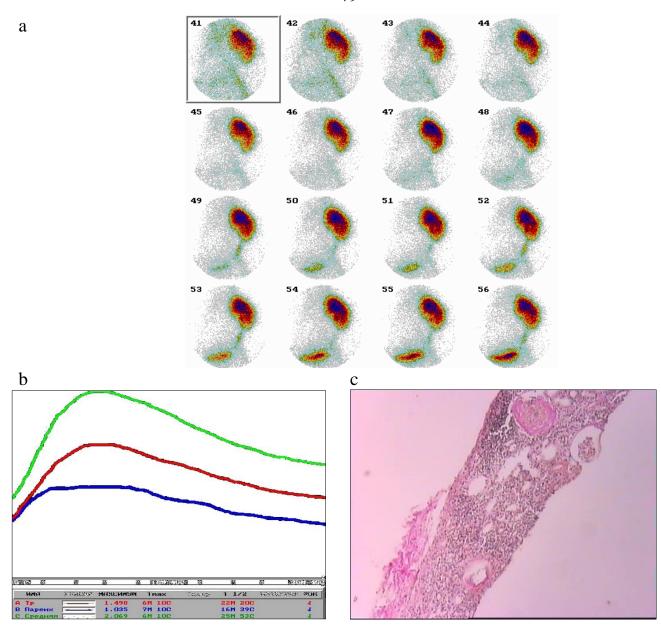
Следующий клинический пример иллюстрирует данные, установленные нами в группе реципиентов с хронической трансплантационной нефропатией (рисунок 22).

Пациент Г., 52-х лет, поступил в СЦТОиТ в апреле 2010 года с диагнозом: ХБП Vcm. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. Заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа с ноября 2003 г. по апрель 2008 г. Функционирующая артериовенозная фистула левого предплечья. Состояние после АТТП слева (05.04.2008 г.). Сохранная функция трансплантата. Состояние медикаментозной иммуносупрессии.

Больной предъявлял жалобы на эпизоды головной боли, незначительную одышку при быстрой ходьбе, общую слабость, быструю утомляемость.

Пациент считает себя больным с 2002 года, когда после переохлаждения появились боли в пояснице, снижение массы тела, головная боль. При обращении к врачу выявлено повышение уровней креатинина и мочевины сыворотки крови. С ноября 2003 г. терминальная ХПН, начат программный гемодиализ. АТТП слева 05.04.2008 г. Функция трансплантата — отсроченная. Острое отторжение трансплантата купировано медикаментозно. Получает трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. Реципиент поступил для обследования и оценки функции ренотрансплантата.

Динамическая реносцинтиграфия трансплантата выполнена на 753 день после операции по трансплантации органа: визуализирован почечный трансплантат в левой подвздошной области (рисунок 22 – а). Секреторная функция



**Рисунок 22.** Реципиент Г., 52 года. Диагноз: хроническая болезнь почек V ст. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную хроническую почечную недостаточность. Состояние после аллотрансплантации трупной почки слева (05.04.2008 г.), отсроченная функция. Состояние медикаментозной иммуносупрессии:

Динамическая реносцинтиграфия (753 день после трансплантации):

- а сцинтиграммы ренотрансплантата в секреторную и экскреторную фазы;
- b время максимального накопления РФП паренхимой и время полувыведения индикатора из средней зоны ренотрансплантата значительно увеличено;
- с пункционная биопсия ренотрансплантата выявила хроническую трансплантационную нефропатию.

паренхимы трансплантата значительно снижена (рисунок 22 - b). Отток мочи из ЧЛС значительно замедлен. Выведение мочи по мочеточнику в мочевой пузырь свободное. Параметры динамической реносцинтиграфии: Тмах аорты -3 секун-

Пункционная биопсия пересаженной почки выполнена через 2 дня после радионуклидного исследования и выявила хроническую трансплантационную нефропатию (рисунок 22-с) у реципиента.

Таким образом, данные реносцинтиграфии соответствуют полученным значениям у реципиентов с XTH.

Оценка межгрупповых различий путем расчета значений ABd (таблица 5) позволила установить, что значения ИКЗ, ИВ паренхимы ПТ и Т20 трансплантата обеспечивают наибольшую дистанцию между радионуклидными параметрами реципиентов 1-ой группы («норма») и пациентами из 2-ой группы с острым отторжением почечного трансплантата (-34,9; 87,29; 48,13 соответственно).

Индекс кортикальной задержки индикатора, ИВ паренхимы ПТ и всего ренотрансплантата дают максимальную величину ABd при хронической трансплантационной нефропатии у реципиентов (-6,93; -23,16; 739,6 соответственно).

Расстояние ABd острого отторжения и XTH значительнее при использовании Ттах медуллярной зоны ПТ, ИН паренхимы и средней зоны аллотрансплантата (13,32; -218,45; -40,71 соответственно).

Анализ достоверных параметров (p<0,05) радионуклидных методов исследования ренотрансплантата (рисунок 23) выявил, что у 78,8% пациентов (39 обследуемых) первой группы с нормальным ПТ наблюдали значения, соответствующие данным этой группы из таблицы 4, у 47,1% реципиентов (14 человек) с острым отторжением и у 57,6% (22 пациента) – из третьей группы. Таким образом, у 64,1% обследуемых (75 реципиентов) данные реносцинтиграфии свидетельствовали о функциональном состоянии пересаженной почки, а в проведении биопсии нужда-

лись всего 42 реципиента (35,9%) из 117. Вышесказанное свидетельствует о том, что при верификации патологии пересаженной почки у реципиентов необходимо учитывать значения радионуклидного исследования.

Таблица 5
Значения ABd между группами реципиентов
по ланным линамической реноспинтиграфии

по данным динамической реносцинтиграфии						
Параметры	Группы 1 - 2	Группы 1 - 3	Группы 2 - 3			
Тмах аорты	0,12	0,47	0,70			
К пт/а	-1,41	1,18	0,59			
$\Delta t$	0,57	0,90	-1,18			
Тмах ППТ	1,23	0,82	-0,45			
Тмах СПТ	1,15	0,79	13,32			
Тмах ПТ	1,10	0,89	0,43			
Т1/2 ППТ	0,74	0,68	0,95			
Т1/2 СПТ	0,73	0,53	0,85			
Т1/2 ПТ	0,52	0,54	0,16			
СТВ ППТ	1,23	0,39	0,82			
СТВ ПТ	5,74	0,55	0,32			
ИК3	-34,90	-6,93	1,01			
СИ ППТ	0,49	0,46	0,48			
СИ СПТ	0,46	0,30	0,37			
СИ ПТ	0,42	0,28	0,35			
ИН ППТ	0,79	0,94	-218,45			
ИН СПТ	0,71	0,99	-40,71			
ИН ПТ	0,77	0,86	2,91			
ИВ ППТ	87,29	-23,16	4,97			
ИВ СПТ	-0,50	1,13	-0,31			
ИВ ПТ	6,77	739,60	1,16			
Т20 ППТ	0,20	0,21	-1,01			
Т20 СПТ	0,44	-3,07	0,32			
Т20 ПТ	48,13	3,25	-1,81			
Т80 ППТ	0,05	0,45	-1,92			
Т80 СПТ	0,11	0,79	-1,79			
Т80 ПТ	0,31	0,52	-1,82			

Таким образом, параметры реносцинтиграфии определяют состояние ПТ при диагностике ОО и ХТН трансплантата на основе различий в кинетике нефротропного индикатора. Радионуклидное исследование позволяет выявить изменения в ПТ, определить степень выраженности патологии и предположить ее морфологический вариант для выбора соответствующей тактики ведения пациента.

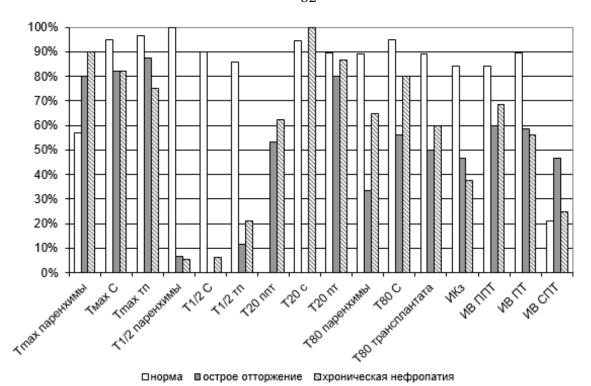


Рисунок 23. Изменения радионуклидных параметров в группах реципиентов.

## Сопоставление результатов реносцинтиграфии

с данными ультразвуковых методов исследования пересаженной почки

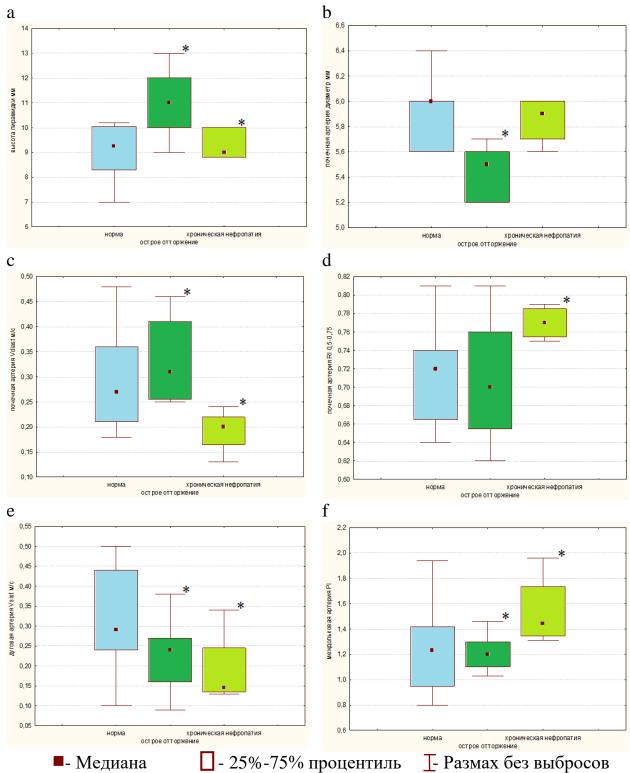
Оценивались данные ультразвуковых методов исследования ренотрансплантата пациентов, максимально приближенные к датам сцинтиграфии. Значения показателей у реципиентов изучаемых групп представлены в таблице 6.

Проведенный нами вариационный анализ параметров ультразвуковых исследований выявил следующие особенности в группах реципиентов (таблица 6 и рисунок 24):

- а) при остром отторжении почечного трансплантата увеличиваются: RI почечной, междолевой и дуговой артерий; снижаются: ширина ПТ, высота и ширина пирамидки ПТ, диаметр почечной артерии (ДПА), Vdiast почечной артерии, Vsist дуговой артерии; Vsist, Vdiast, RI и PI междольковой артерии (p<0,05);
- б) при хронической трансплантационной нефропатии увеличиваются: ширина ПТ, высота и ширина пирамидки ПТ, размер почечного синуса, RI почечной и дуговой артерий; RI и PI междолевой и PI междольковой артерий; снижаются Vsist и Vdiast почечной и междольковой артерий; Vdiast междолевой артерии, Vsist дуговой артерии (p<0,05).

Данные ультразвуковых методов при постренотрансплантационных осложнениях

гри постренотрансплантационных осложнениях  Группы реципиентов по морфологическому							
состоянию ренотрансплантата							
Показатели	Группа I	Группа II	Группа III				
Hokusuresin	1.0	Острое	Хроническая				
	Норма	отторжение	нефропатия				
Топометр	ия почечного тра		пефронатия				
Длина ПТ (мм)	110,28±10,29	108,92±9,4	110,44±10,03				
Ширина ПТ (мм)	51,24±7,11	50,46±4,46#	55,5±8,66#				
Величина ППТ (мм)	16,68±3,81	17,57±2,35	14,98±6,07				
Ширина коркового слоя (мм)	$7,59\pm2,03$	$7,13\pm1,16$	$7,51\pm0,92$				
Высота пирамидки (мм)	9,71±2,35	9,42±1,75#	11,62±3,67#				
Ширина пирамидки (мм)	7,57±1,7	5,99±1,39*#	7,9±2,2#				
Размер почечного синуса (мм)	15,25±2,69	16,67±3,53	17,33±2,58*				
	Почечная артери		, ,				
Диаметр(мм)	5,89±0,41	5,5±0,62*	5,97±0,34				
Vsist (M/c)	1,11±0,38	0,93±0,26	0,83±0,16*				
Vdiast (m/c)	$0,29\pm0,09$	0,28±0,09#	0,2±0,07*#				
RI	$0,7\pm0,09$	$0,71\pm0,06$	0,77±0,09*				
PI	1,29±0,27	1,28±0,22	1,46±0,44				
Vflow (мл/мин)	900,38±284,51	774,72±230,95	710,33±75,16				
N		РИС					
Vsist (m/c)	0,36±0,15	$0,28\pm0,13$	$0,27\pm0,19$				
Vdiast (m/c)	0,1±0,05	$0,08\pm0,05$	0,06±0,05*				
RI	$0,69\pm0,09$	0,7±0,06#	0,78±0,07*#				
PI	1,28±0,32	1,41±0,26	1,63±0,37*				
	Дуговая артерия	Я					
Vsist (M/c)	$0,31\pm0,14$	0,21±0,09*	0,17±0,09*				
Vdiast (m/c)	$0,14\pm0,23$	$0,07\pm0,04$	$0,05\pm0,03$				
RI	$0,69\pm0,09$	0,7±0,1*#	0,76±0,08*#				
PI	$1,34\pm0,47$	1,2±0,49	$1,49\pm0,27$				
M	Междольковая артерия						
Vsist (M/c)	$0,27\pm0,24$	0,21±0,14	$0,12\pm0,06$				
Vdiast (m/c)	$0,07\pm0,04$	0,06±0,03#	0,04±0,02*#				
RI	$0,67\pm0,09$	0,66±0,07#	0,73±0,09#				
PI	1,23±0,32	1,19±0,21#	1,54±0,42*#				
Достоверность различий относительно I группы: *p <0,05;							
между II и III группами: #p <0,05.							



**Рисунок 24.** Значения данных допплерографии ренотрансплантата у реципиентов: а - высота пирамидки ПТ; b - ДПА; с - Vdiast почечной артерии; d - RI почечной артерии; е - Vsist дуговой артерии; f - PI междолевой артерии ренотрансплантата.

Достоверность различий: \*p <0,05.

Кроме того, определена достоверность различий следующих ультразвуковых параметров между показателями групп реципиентов с острым отторжением ПТ и

хронической трансплантационной нефропатией: ширина ПТ; высота и ширина пирамидки ПТ; Vdiast почечной и междольковой артерий; RI междолевой, дуговой и междольковой артерий; PI междольковой артерии ПТ.

Оценка межгрупповых различий путем расчета значений ABd (таблица 7) позволила установить, что значения ширины пирамидки ПТ, Vdiast междолевой артерии и РІ дуговой артерии ПТ обеспечивают наибольшую дистанцию между ультразвуковыми показателями реципиентов 1-ой группы («норма») и пациентами из 2-ой группы с острым отторжением ПТ (5,14; 10,34; -4,97 соответственно).

Размер почечного синуса пересаженного органа, RI почечной и междольковой артерий дают максимальную величину ABd при хронической трансплантационной нефропатии (-69,7; 12,39; -20,29 соответственно).

Расстояние дифференцировки ОО и XTH ренотрансплантата у реципиентов значительнее при определении Vdiast почечной и Vsist дуговой артерий и RI междолевой артерии ПТ (4,42; 101,34; 4,95 соответственно).

Корреляционный анализ установил отсутствие достоверных взаимосвязей ультразвуковых и радионуклидных параметров, которое свидетельствует о том, что данные методы отражают различные стороны патогенеза постренотрансплантационных осложнений.

## Сопоставление результатов реносцинтиграфии с лабораторными данными реципиентов

Проведена оценка лабораторных показателей крови и мочи реципиентов разных групп, максимально приближенные к датам проведения сцинтиграфии. Значения параметров у реципиентов изучаемых групп представлены в таблице 8.

Проведенное нами изучение лабораторных данных в исследуемых группах реципиентов выявило следующее:

- а) при остром отторжении почечного трансплантата характерно: снижение СКФ Cocroft-Gault (рисунок 25), СКФ MDRD, магния (р<0,001); увеличение уровня креатинина (р<0,001);
- б) при хронической трансплантационной нефропатии: существенно увеличиваются уровни мочевины, креатинина, мочевой кислоты; незначительно увеличи-

вается фосфор, магний (p<0,025); значительно снижаются: СКФ Cocroft-Gault (рисунок 25), СКФ MDRD (p<0,025).

Таблица 7
Значения ABd между группами реципиентов
по данным ультразвуковых исследований ренотрансплантата

Параметры	Группы 1 - 2		Группы 2 - 3			
Топометрия почечного трансплантата						
Длина ПТ	1,52	-0,62	2,46			
Ширина ПТ	0,23	2,21	0,99			
Величина ППТ	-0,61	-0,76	-0,70			
Ширина коркового слоя	0,52	0,07	-1,65			
Высота пирамидки	0,29	1,15	0,93			
Ширина пирамидки	5,14	0,61	2,61			
Размер почечного синуса	1,69	-69,7	-0,24			
	Почечная артери	Я				
Диаметр	-1,86	-1,06	-1,66			
Vsist	1,44	1,25	1,02			
Vdiast	0,64	3,18	4,42			
RI	0,06	12,39	1,76			
PI	0,29	0,96	0,83			
Vflow	2,35	0,91	0,41			
N	Леждолевая артер	RNC				
Vsist	2,95	-2,62	-0,21			
Vdiast	10,34	-6,20	-2,43			
RI	-0,18	-3,97	4,95			
PI	-2,13	5,90	1,52			
	Дуговая артерия					
Vsist	1,88	2,61	101,34			
Vdiast	0,39	0,47	4,04			
RI	1,84	-4,67	-2,94			
PI	-4,97	-0,77	-1,29			
M	еждольковая арте	ерия				
Vsist	0,60	0,84	1,12			
Vdiast	1,36	1,79	2,21			
RI	0,44	-20,29	2,69			
PI	0,35	3,14	1,74			

Креатинин крови, который используется для измерения СКФ, в настоящее время является наиболее часто используемым маркером функции трансплантированной почки (Мавлютова М.Р. и др., 2016). Данный показатель является

Таблица 8

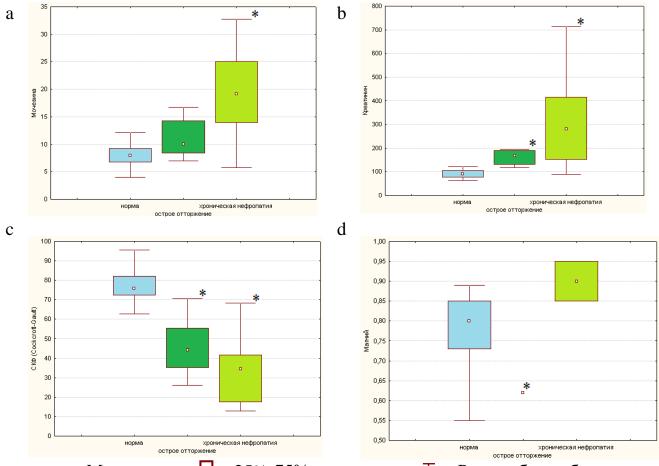
Значения лабораторных данных в посттрансплантационном периоде

Группы реципиентов по морфологическому						
	состоя	янию ренотранспла	антата			
Показатели	Группа І	Группа II	Группа III			
	Норма	Острое	Хроническая			
	Порма	отторжение	нефропатия			
Мочевина (ммоль/л)	$7,91\pm2,02$	$12,01\pm 5,42$	18,82±7,69*			
Креатинин (мкмоль/л)	$90,49\pm23,23$	177,24±71,05*	308,06±184,81*			
Калий (ммоль/л)	$10,29\pm2,72$	$4,79\pm0,36$	5,08±0,85			
Натрий (ммоль/л)	$144,17\pm4,46$	$145,18\pm4,66$	143,5±8,18			
Хлориды (ммоль/л)	$105,14\pm4,25$	107,56±3,15	107,4±7,93			
Мочевая кислота (ммоль/л)	$395,07\pm87,82$	423,49±144,37	506,58±90,21**			
Кальций общий (ммоль/л)	$2,39\pm0,29$	$2,71\pm0,89$	2,64±0,94			
Фосфор (ммоль/л)	$1,02\pm0,22$	$1,1\pm0,24$	1,28±0,33***			
Щелочная фосфатаза (U/l)	69,57±22,65	94,89±44,25	88,82±15,95			
АлАТ (Е/л)	$16,94\pm9,12$	27,14±18,99	16,63±9,66			
AcAT (E/л)	$15,89\pm5,03$	$17,95\pm7,69$	16,21±6,89			
Белок общий (г/л)	$69,27\pm6,62$	$66,14\pm9,25$	66,09±9,61			
Холестерин общий (ммоль/л)	6,15±1,25	5,79±1,65	5,17±0,94			
СКФ Cocroft-Gault (мл/мин)	77,97±14,64	49,95±24,61*	28,03±27,02*			
СКФ MDRD (мл/мин)	$72,\!28\pm11,\!07$	36,63±13,76*	29,36±23,11*			
Магний (пг/мл)	$0,78\pm0,1$	0,62±0*#	0,9±0,07#			
Белок в моче (г/л)	$0,01\pm0,04$	8,67±29,71	8,83±3,03			
Достоверность различий относительно I группы: *p <0,001; **p <0,025; ***p						
<0,05; между II и III группами: #p <0,05.						

ненадежным при острой патологии (Geus H.R. et al., 2012; Еременко А.А. и др., 2014), так как:

- уровень креатинина зависит от непочечных факторов: возраста, пола, мышечной массы, диеты и состояния гидратации реципиента;
- при острой почечной патологии изменение уровня креатинина длится несколько часов и дней;
- уровень креатинина в сыворотке крови может не изменяться, пока не будет утрачена половина функции органа;

- повышение уровня креатинина в сыворотке крови с запозданием указывает на изменения СКФ, со значительным отставанием от структурных изменений, происходящих при острой патологии в почке;
- изменение уровня креатинина не позволяет дифференцировать изменения гемодинамической природы в ПТ (Geus H.R. et al., 2012).



□- Медиана □ - 25%-75% процентиль ፲ - Размах без выбросов **Рисунок 25.** Значения лабораторных показателей у реципиентов в постренотрансплантационном периоде: а - мочевины; b - креатинина; c - СКФ Cocroft-Gault; d – магния.

Достоверность различий относительно I группы: \*p <0,05.

Оценка межгрупповых различий путем расчета значений ABd (таблица 9) позволила установить, что значения натрия, фосфора сыворотки крови и СКФ MDRD у реципиента обеспечивают наибольшую дистанцию между лабораторными параметрами реципиентов 1-ой группы («норма») и пациентами из 2-ой группы с острым отторжением ПТ (5,05; 5,2; -13,3 соответственно). Мочевая кислота, СКФ MDRD и магний дают максимальную величину ABd при XTH (46,69; -3,57;

-3,77 соответственно) у пациентов. ABd острого отторжения и XTH значительнее при определении мочевины, СКФ Cocroft-Gault и магния сыворотки крови реципиента (2,99; -4,94; 3,96 соответственно).

Таблица 9 Значения ABd между группами реципиентов по лабораторным данным

эна инил ири межд	у группами реции	nenrob no maoopa	ориви даниви
Параметры	Группы 1 - 2	Группы 1 - 3	Группы 2 - 3
Мочевина	1,2	1,92	2,99
Креатинин	1,81	1,35	1,15
Калий	0,2	0,2	0,59
Натрий	5,05	-0,18	-0,48
Хлориды	-2,2	0,6	-0,04
Мочевая кислота	0,5	46,69	-1,53
Кальций общий	0,53	0,38	-1,32
Фосфор	5,2	2,48	2,01
Щелочная фосфатаза	1,17	-2,87	0,21
АлАТ	1,03	-0,58	1,13
AcAT	0,77	0,17	2,17
Белок общий	-1,19	-1,06	-0,13
Холестерин общий	-0,91	3,14	0,87
СКФ Cocroft-Gault	-2,81	-3,22	-4,94
СКФ MDRD	-13,3	-3,57	-0,78
Магний	1,51	-3,77	3,96
Белок в моче	0,29	0,29	0,27

Данные результатов межгрупповых различий, свидетельствуют о том, что значения показателя СКФ MDRD позволяют получить дифференцировку между группами реципиентов оптимальнее, чем СКФ Cocroft-Gault. Дальнейшее изучение в нашей работе проведено в отношении СКФ MDRD. Последующие статистические расчеты были проведены с лабораторными данными, показавшими достоверные результаты при вариационном анализе.

Критерии корреляции Спирмена между радионуклидными параметрами и лабораторными показателями отражены в таблице 10.

Выявлена умеренная корреляция между: Тмах ППТ и уровнем мочевины, креатинина, мочевой кислоты сыворотки крови и СКФ MDRD; Тмах медуллярной зоны трансплантата и уровнем креатинина, мочевой кислоты, СКФ Cocroft-Gault и СКФ MDRD; Тмах ПТ и уровнем мочевины, креатинина, мочевой кислоты, СКФ Cocroft-Gault и СКФ MDRD; Т1/2 РФП ППТ и уровнем мочевины, креатинина,

Таблица 10

Взаимосвязь радионуклидных параметров и лабораторных данных

	bhob pu	Лабораторные параметры						
	Мочевина	Креатинин	СКФ Со- croft-Gault	CKФ MDRD	Мочевая кислота	Натрий	Фосфор	Магний
Параметры	ь0	ea	Kd off.		10g	Тал	<b>)</b> 00	
сцинтиграфии	$\geq$	Kp	Ci				Ď	
Тмах аорты	r <sub>s</sub> =0,09;	r <sub>s</sub> =0,24;	r <sub>s</sub> =-0,17;	r <sub>s</sub> =-0,23;	r <sub>s</sub> =0,22;	r <sub>s</sub> =-0,08;	r <sub>s</sub> =-0,11;	r <sub>s</sub> =-0,33;
_	p=0,36	p=0,01	p=0,09	p=0,02	p=0,04	p=0,8	p=0,35	p=0,38
К пт/а	r <sub>s</sub> =-0,13; p=0,21	r <sub>s</sub> =-0,13; p=0,19	r <sub>s</sub> =0,18; p=0,08	r <sub>s</sub> =0,13; p=0,19	r <sub>s</sub> =-0,14; p=0,28	r <sub>s</sub> =0,08; p=0,44	$r_s$ =-0,16; p=0,18	r <sub>s</sub> =0,03; p=0,93
$\Delta t$	$r_s=0,11;$	r <sub>s</sub> =0,09;	r <sub>s</sub> =0,03;	r <sub>s</sub> =-0,04;	r <sub>s</sub> =-0,04;	r <sub>s</sub> =-0,14;	r <sub>s</sub> =-0,09;	$r_s = -0.20;$
	p=0,27	p=0,39 r <sub>s</sub> =0,49	p=0,74	p=0,67	p=0,69 r <sub>s</sub> =0,3	p=0.18 $r_s=-0.07$	p=0,44 r <sub>s</sub> =0,09	p=0,59 r <sub>s</sub> =-0,35
Ттах ППТ	r <sub>s</sub> =0,47 p=0,01	$r_s=0,49$ p=0,01	$r_s=-0.24$ p=0.01	$r_s$ =-0,41 p=0,001	$r_s=0.3$ p=0.001	$r_s = -0.07$ p=0.46	$r_s=0.09$ p=0.39	$r_s = -0.33$ p=0.14
Ттах СПТ	$r_s=0,53$	r <sub>s</sub> =0,49	$r_s = -0.28$	$r_s = -0.43$	r <sub>s</sub> =0,38	$r_s = -0.09$	$r_s = -0.03$	r <sub>s</sub> =-0,69
	p=0,001	p=0,001	p=0,01	p=0,001	p=0,03	p=0,39	p=0,81	p=0,05
Tmax ΠT	r <sub>s</sub> =0,39 p=0,001	$r_s=0,44$ p=0,001	$r_s=-0.33$ p=0.001	$r_s$ =-0,31 p=0,001	$r_s=0,32$ p=0,001	$r_s=-0,1$ p=0,21	$r_s$ =-0,05 p=0,66	$r_s = -0.42$ p=0.06
Т1/2 ППТ	$r_s=0,29$	r <sub>s</sub> =0,36	$r_s = -0.32$	$r_s = -0.42$	$r_s=0,27$	$r_s = -0.009$	r <sub>s</sub> =0,13	$r_s = -0.23$
	p=0,002	p=0,003	p=0,001	p=0,001	p=0,004	p=0,9	p=0,24	p=0,3
Т1/2 СПТ	r <sub>s</sub> =0,46 p=0,001	r <sub>s</sub> =0,56 p=0,001	r <sub>s</sub> =-0,6 p=0,001	$r_s$ =-0,43 p=0,001	r <sub>s</sub> =0,36 p=0,006	r <sub>s</sub> =-0,02 p=0,87	r <sub>s</sub> =0,12 p=0,36	$r_s=-0.18$ p=0.62
Т1/2 ПТ	$r_s=0,35$	$r_s=0,47$	$r_s = -0.44$	$r_s = -0.34$	$r_s=0,1$	$r_s=0.14$	r <sub>s</sub> =0,01	$r_s = -0.24$
11/2111	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,33	p=0,21	p=0,99	p=0,38
СТВ ППТ	r <sub>s</sub> =0,39 p=0,02	r <sub>s</sub> =0,49 p=0,03	$r_s=-0.52$ p=0.01	$r_s$ =-0,35 p=0,03	r <sub>s</sub> =0,3 p=0,09	r <sub>s</sub> =0,1 p=0,57	r <sub>s</sub> =0,03 p=0,9	$r_s = -0.46$ p=0.5
СТВ ПТ	$r_s=0.13$	$r_s=0.16$	$r_s = -0.36$	$r_s = -0.31$	$r_s=0.09$	$r_s = -0.04$	$r_s=0.14$	$r_s=0.58$
CIBIII	p=0,42	p=0,34	p=0,02	p=0,04	p=0,94	p=0,81	p=0,49	p=0,29
ИКЗ	$r_s = -0.65$	$r_s = -0.67$	$r_s=0.68$	$r_s=0.75$	$r_s = -0.3$	$r_s=0.28$	$r_s = -0.37$	$r_s = -0.16$
	p=0,001 r <sub>s</sub> =-0,06	p=0,001 r <sub>s</sub> =0,05	p=0,001 r <sub>s</sub> =0,12	p=0,001 r <sub>s</sub> =0,09	p=0,03 r <sub>s</sub> =0,1	p=0.05 $r_s=-0.03$	p=0,04 r <sub>s</sub> =0,07	p=0,7 r <sub>s</sub> =-0,6
СИ ППТ	p=0,64	p=0.7	p=0,39	p=0,53	p=0,49	p=0.83	p=0,73	p=0.18
СИ СПТ	$r_s=0,36$	r <sub>s</sub> =0,48	$r_s = -0.27$	$r_s = -0.32$	r <sub>s</sub> =0,08	$r_s = -0.41$	r <sub>s</sub> =-0,36	r <sub>s</sub> =-0,65
	p=0,009 r <sub>s</sub> =0,18	p=0,001 r <sub>s</sub> =0,24	p=0,06 r <sub>s</sub> =-0,1	p=0.02 $r_s=-0.19$	p=0,59 $r_s=0,2$	p=0,003 r <sub>s</sub> =-0,21	p=0.05	p=0,16
СИ ПТ	p=0.18	p=0.08	p=0.46	p=0,19	p=0,15	p=0,14	$r_s = -0.27$ p=0.14	$r_s = -0.48$ p=0.27
ИН ППТ	$r_s = -0.36$	r <sub>s</sub> =-0,36	r <sub>s</sub> =0,47	$r_s=0,46$	$r_s = -0.28$	$r_s=0,12$	$r_s = -0.22$	r <sub>s</sub> =-0,26
	p=0,008	p=0,008	p=0,001	p=0,001	p=0,06	p=0,4	p=0,26	p=0,53
ИН СПТ	$r_s$ =-0,49 p=0,001	$r_s=-0.4$ p=0.003	$r_s=0,47$ p=0,001	$r_s=0.5$ p=0.001	$r_s$ =-0,29 p=0,04	$r_s = -0.04$ p=0.79	$r_s = -0.07$ p=0.71	r <sub>s</sub> =-0,2 p=0,63
ИН ПТ	$r_s = -0.49$	$r_s = -0.37$	$r_s=0,52$	$r_s=0,5$	$r_s=-0.29$	$r_s=0,19$	$r_s = -0.1$	$r_s = -0.13$
	p=0,001	p=0,005	p=0,001	p=0,001	p=0,04	p=0,2	p=0,59	p=0,77
ИВ ППТ	r <sub>s</sub> =-0,59 p=0,001	r <sub>s</sub> =0,62 p=0,001	$r_s=0,59$ p=0,001	r <sub>s</sub> =0,72 p=0,001	$r_s=-0.29$ p=0.04	r <sub>s</sub> =0,19 p=0,19	$r_s = -0.37$ p=0.04	$r_s = -0.05$ p=0.9
ИВ СПТ	$r_s = -0.66$	$r_s = -0.67$	$r_s=0,64$	$r_s=0.78$	$r_s=-0.5$	$r_s=0,19$	$r_s=-0.04$	$r_s=-0.12$
MD CITI	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,47	p=0,9	p=0,8
ИВ ПТ	$r_s = -0.56$	$r_s = -0.58$	$r_s=0.61$	$r_s=0.59$	$r_s = -0.44$	$r_s=0.07$	$r_s = -0.13$	$r_s = -0.17$
	p=0,001 r <sub>s</sub> =0,61	p=0,001 r <sub>s</sub> =0,64	p=0,001 r <sub>s</sub> =-0,64	p=0,001 r <sub>s</sub> =-0,56	p=0,001 $r_s=0,23$	p=0,63 $r_s=-0,27$	p=0,43 r <sub>s</sub> =0,09	p=0,68 r <sub>s</sub> =0,16
Т20 ППТ	p=0,001	p=0.001	p=0,001	p=0,001	p=0,14	p=0.07	p=0,67	p=0.7
Т20 СПТ	$r_s=0,61$	r <sub>s</sub> =0,62	$r_s = -0.6$	$r_s = -0.74$	r <sub>s</sub> =0,34	$r_s = -0.12$	r <sub>s</sub> =0,21	$r_s = -0.04$
	p=0,001 r <sub>s</sub> =0,55	p=0,001 r <sub>s</sub> =0,56	p=0,001 r <sub>s</sub> =-0,61	p=0.001	p=0,06 r <sub>s</sub> =0,26	p=0,49 r <sub>s</sub> =0,16	p=0,36 r <sub>s</sub> =0,38	p=0,9 r <sub>s</sub> =0,18
Т20 ПТ	p=0.001	$r_s=0.56$ p=0.001	$r_s = -0.61$ p=0.001	$r_s=-0.72$ p=0.001	$r_s=0,26$ p=0,12	$r_s=0.16$ p=0.38	$r_s=0.38$ p=0.07	$r_s=0.18$ p=0.77
Т80 ППТ	$r_s=0.02$	$r_s = -0.05$	$r_s=0.07$	$r_s = -0.03$	r <sub>s</sub> =0,003	$r_s=0,12$	$r_s = -0.03$	r <sub>s</sub> =-0,08
	p=0,82	p=0,57	p=0,73	p=0,73	p=0,97	p=0,18	p=0,78	p=0,7
Т80 СПТ	r <sub>s</sub> =0,09 p=0,56	r <sub>s</sub> =0,12 p=0,49	$r_s = -0.06$ p=0.75	$r_s$ =-0,08 p=0,64	$r_s=0.16$ p=0.35	$r_s=0.23$ p=0.19	$r_s=0,27$ p=0,19	$r_s=-0,1$ p=0,89
Т80 ПТ	$r_s=0.05$	$r_s=0.02$	$r_s=0.06$	$r_s = -0.09$	$r_s=0.09$	$r_s=0,16$	$r_s=0,12$	$r_s = -0.34$
100 111	p=0,58	p=0,82	p=0,54	p=0,31	p=0,34	p=0,09	p=0,26	p=0,12

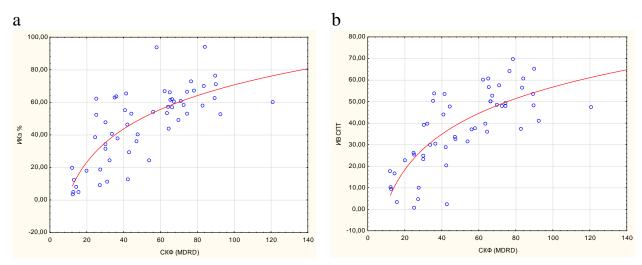
мочевой кислоты, СКФ Сосгоft-Gault и СКФ MDRD; Т1/2 РФП СПТ и уровнем мочевины, СКФ MDRD и мочевой кислоты; Т1/2 РФП ПТ и уровнем мочевины, креатинина, СКФ Cocroft-Gault и СКФ MDRD; СТВ РФП паренхимы ПТ и уровнем мочевины, креатинина и СКФ MDRD; СТВ РФП ПТ и СКФ Cocroft-Gault и СКФ MDRD; ИКЗ РФП паренхимы пересаженной почки и уровнем мочевой кислоты, натрия и фосфора; ИН РФП паренхимы пересаженной почки и уровнем мочевины, креатинина, СКФ Cocroft-Gault и СКФ MDRD сыворотки; ИН РФП медуллярной зоны ПТ и уровнем мочевины, креатинина, мочевой кислоты, СКФ Сосгоft-Gault и СКФ MDRD; ИН РФП аллотрансплантата и уровнем мочевины, креатинина, мочевой кислоты и СКФ MDRD; ИВ РФП паренхимы пересаженной почки и уровнем мочевой кислоты и фосфора сыворотки крови; ИВ РФП медуллярной зоны пересаженной почки и всего ПТ и уровнем мочевой кислоты сыворотки крови; Т20 СПТ и уровнем мочевой кислоты сыворотки крови.

Выявлена средней степени корреляция между: Тмах медуллярной зоны трансплантата и уровнем мочевины и магния сыворотки крови; Т1/2 РФП средней зоны пересаженной почки и уровнем креатинина и СКФ Cocroft-Gault; СТВ РФП паренхимы пересаженной почки и уровнем СКФ Cocroft-Gault; ИКЗ РФП паренхимы

пересаженной почки, ИВ и Т20 РФП паренхимы, медуллярной зоны ПТ и всего аллотрансплантата и уровнем мочевины, креатинина и СКФ Cocroft-Gault; ИН ПТ и уровнем СКФ Cocroft-Gault; ИВ ППТ, ИВ ПТ, Т20 и уровнем СКФ MDRD.

Выявлена корреляция сильной степени между ИКЗ паренхимы ПТ, ИВ средней зоны ПТ и уровнем СКФ MDRD, при этом коэффициенты корреляции Спирмена составили 0.75 и 0.78 (p = 0.001) соответственно (рисунок 26).

Оценка межгрупповых различий путем расчета значений ABd параметров радионуклидных и лабораторных методов исследования свидетельствует о максимальной величине расстояния ABd во всех сравниваемых группах при использовании данных реносцинтиграфии.

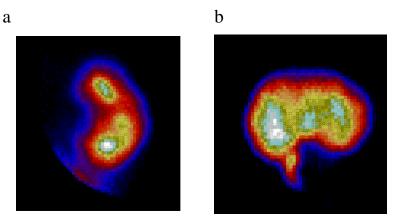


**Рисунок 26.** Взаимосвязь между СКФ MDRD и а) - ИКЗ паренхимы ренотрансплантата; b) ИВ медуллярной зоны аллотрансплантата

Наличие корреляционных взаимосвязей данных нефросцинтиграфии с лабораторными параметрами подтверждает способность радионуклидных параметров оценивать функцию ПТ. Гетерогенная структура корреляционных зависимостей радиоизотопных и лабораторных тестов указывает на самостоятельное диагностическое значение данных реносцинтиграфии.

Характеристика радионуклидных параметров в зависимости от расположения почечного трансплантата, возраста и половой принадлежности реципиента

Обследуемые распределены на группы в зависимости от расположения почечного трансплантата: «горизонтальное» – кранио-каудальная ось пересаженной почки отклонялась от вертикальной на 70-90 градусов; «вертикальное» – до 45 градусов; левостороннее и правостороннее (рисунок 27).



**Рисунок 27**. Варианты расположения почечного трансплантата: а - вертикальное левостороннее; b - горизонтальное правостороннее.

Реципиенты с вертикальным расположением ренотрансплантата составили 85,23% от общего числа пациентов. Левостороннее и правостороннее расположения ПТ отмечались у 51,48% и 48,52% обследуемых соответственно.

Изучение расположения ПТ выявило, что ренотрансплантат с нормальной гистологической картиной чаще регистрировался у реципиентов с вертикально (46,3%; p>0,05) расположенным ПТ в левой половине подвздошной области (51,52%; p>0,05), а при патологии (ОО и ХТН) — горизонтально расположенный ПТ в правой подвздошной области (рисунок 28).

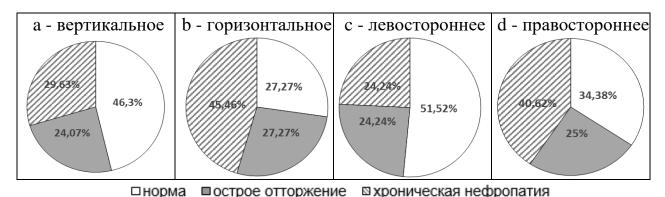
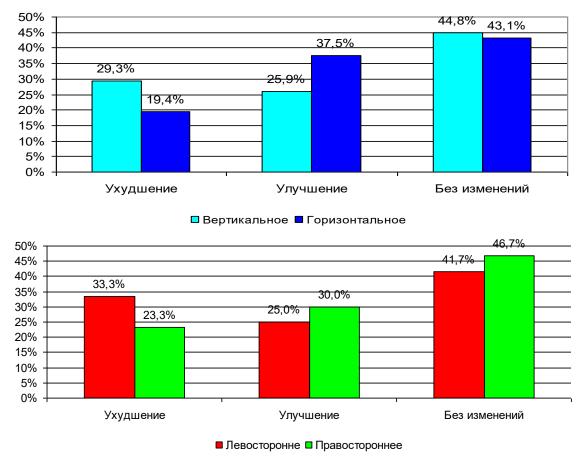


Рисунок 28. Распределение реципиентов в зависимости от расположения ренотрансплантата.

Анализ данных о состоянии, уровне нарушений и равномерности оттока <sup>99m</sup>Тс-«Технемага» из чашечно-лоханочной системы ПТ в зависимости от расположения пересаженной почки свидетельствует об отсутствии различий между группами реципиентов. Замедление пассажа индикатора из полостной системы почечного трансплантата у обследованных лиц не сопровождалось явлениями обструкции.

Сравнение состояния оттока радиоиндикатора из ЧЛС ренотрансплантата при повторных исследованиях выявило (рисунок 29), что преобладало количество исследований без изменений в состоянии оттока (44,6% – вертикальное, 43,1% – горизонтальное; 41,7% – левостороннее, 46,7% – правостороннее; p>0,05).



**Рисунок 29.** Отток нефротропного индикатора из чашечно-лоханочной системы при различном расположении трансплантата при повторных исследованиях.

Реципиенты разделены на четыре возрастные группы (рисунок 30). Обследуемые с нормальной гистологической картиной ренотрансплантата преобладали в возрастной группе от 51 года до 60 лет (28,6% обследуемых из группы), с острым отторжением ПТ – группы от 31 года до 40 лет (43,8%, p>0,05) и от 41 года до 50 лет (37,5%, p>0,05); с XTH – 52,4% (p>0,05) пациентов в возрасте от 18 до 30 лет.

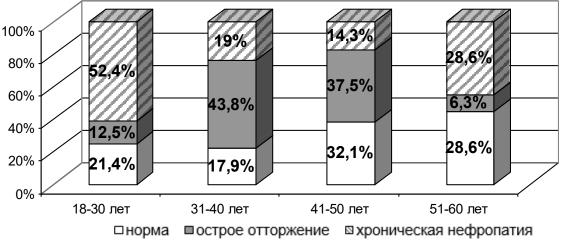
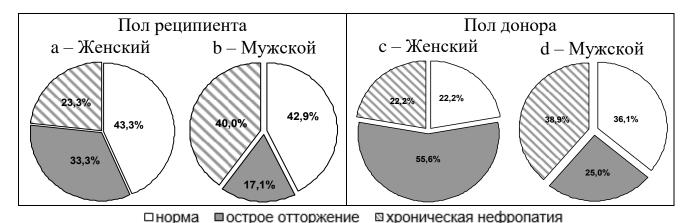


Рисунок 30. Распределение пациентов в зависимости от возраста.

Выявлена умеренная корреляционная связь между СТВ РФП паренхимы ренотрансплантата и всего ПТ и возрастом реципиента ( $r_s = 0.27$ ; p = 0.005 и  $r_s = 0.4$ ; p = 0.0001 соответственно).

Изучение влияния половой принадлежности донора и реципиента ПТ на частоту возникновения постренотрансплантационных осложнений показало (рисунок 31), что у реципиентов, получивших почку от доноров — мужчин чаще регистрировали (36,1%) ПТ с нормальной гистологической картиной, чем от доноров — женского пола (22,2%). Острое отторжение ПТ в 55,6% случаев было выявлено у реципиентов, получивших почку от доноров — женщин, а ХТН в 38,9% исследований — от доноров — мужчин.



**Рисунок 31.** Распределение пациентов в зависимости от пола донора и реципиента почечного трансплантата.

Острое отторжение ПТ в 33,3% (p>0,05) случаев было выявлено у реципиентов женского пола. Хроническая трансплантационная нефропатия - у 40% (p>0,05) реципиентов мужчин.

Установлена умеренная корреляционная связь между СТВ РФП паренхимы ренотрансплантата и полом донора ( $r_s = -0.33$ ; p = 0.047).

Однако отсутствие статической достоверности перечисленных различий в данных реносцинтиграфии позволяет заключить, что возраст реципиента, гендерная принадлежность и расположение ренотрансплантата не позволяют с достаточной определенностью судить о течении постренотрансплантационного периода.

## 4.2. Радионуклидная оценка очаговых нарушений в паренхиме ренотрансплантата

Визуальный анализ 192 радионуклидных изображений ренотрансплантата проведен тремя врачами-радиологами со стажем работы более 10 лет. Специалисты получили подробную инструкцию по использованию шкалы оценки распределения нефротропного РФП в паренхиме пересаженной почки.

Афункциональные очаги в паренхиме почечного трансплантата при визуальном анализе сцинтиграмм паренхиматозной фазы выявлены у 97 (82,6%) пациентов. Среди них отмечены слабовыраженные (17,4%), умеренно выраженные (24,6%), значительно (29,7%) и резко выраженные (7,3%) изменения (рисунок 32).

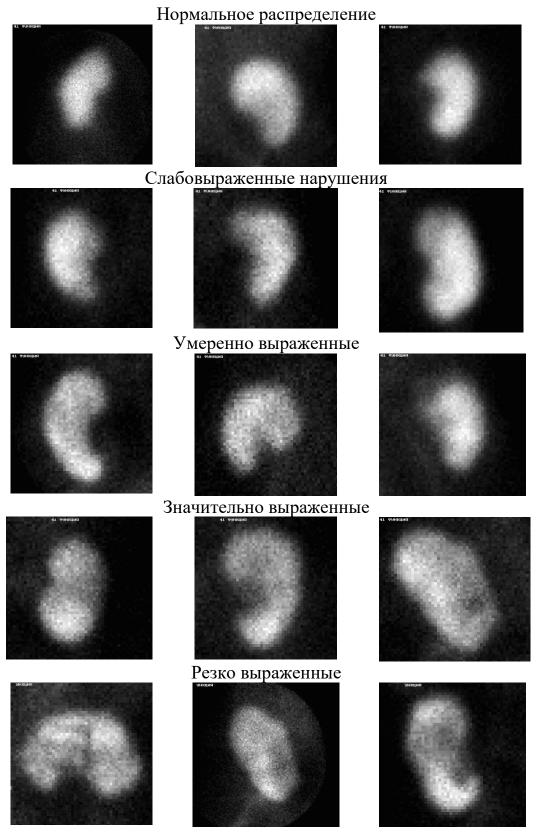


**Рисунок 32.** Распределение нефросцинтиграмм реципиентов по выраженности нарушений накопления нефротропного РФП в паренхиме трансплантированной почки.

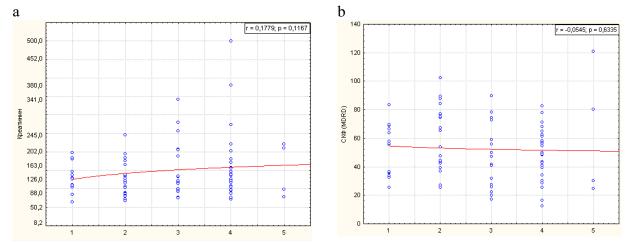
Примеры сцинтиграмм с различной выраженностью очагового процесса в ППТ представлены на рисунке 33.

Визуальная оценка радионуклидных изображений не выявила достоверной зависимости между неоднородностью распределения РФП с одной стороны и уровнями креатинина, СКФ (рисунок 34) трансплантата – с другой.

Для объективной количественной оценки очаговых изменений паренхимы ренотрансплантата проведена обработка 192 сцинтиграмм ПТ реципиентов с помощью разработанной программы для радионуклидной диагностики очаговых изменений паренхимы почки. Геометрические (S) и яркостные (B) характеристики



**Рисунок 33**. Нефросцинтиграммы ренотрансплантата с различной тяжестью очаговых нарушений.



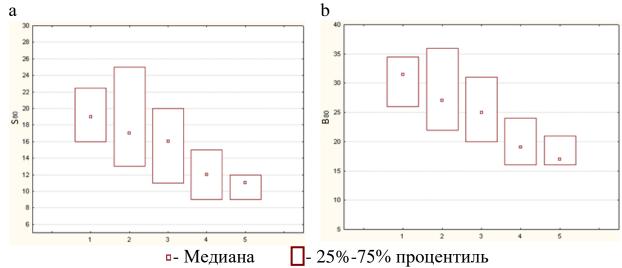
**Рисунок 34.** Сопоставление визуальной оценки выраженности очаговых нарушений с уровнями креатинина (а) и СКФ (b): 1 – нормальное распределение РФП; 2 – слабовыраженные нарушения; 3 – умеренно выраженные; 4 – значительно выраженные; 5 – резко выраженные.

нефросцинтиграмм сопоставлены с результатами визуальной оценки (таблица 11 и рисунок 35).

Таблица 11 Результаты компьютерного анализа сцинтиграмм и данные визуальной оценки при выявлении очаговых нарушений в паренхиме ренотрансплантата

Нарушения распределения индикатора в паренхиме						ренхиме ПТ
Характеристики нефросцинтиграмм		Нормальное распределение РФП	Слабо выраженные	Умеренно выраженные	Значительно выраженные	Резко выраженные
11	30	79,4±8,9	83,7±5,7	82,8±7,1	82±6,5	83,1±4,5
	40	67,9±10	72,3±7,4	70,5±9,3	69,2±8,3	71,2±4,8
S	50	49±10,9	51,3±8,3***	49,6±9,7	44,5±9,5***	45,1±7,3
S	60	39,2±9,9	40,1±8,5**	38,2±9,6***	32,2±8,9***	31,6±6
	70	29,2±8,5	29,1±8,4**	27,2±9,2***	21,3±7,5*	19,2±3,9**
	80	18,7±6,6	18,7±7,4***	16,5±7,3***	12,8±6,1*	10,4±2,8**
	30	89,8±5,3	92,2±3,5	91,5±4,5	90,9±4,1	91,7±2,5
	40	82,5±6,7	85,3±5,2	83,9±6,8	82,5±6,2	83,9±3,1
D	50	66,4±9,2	67,6±7,6**	65,8±9,1	60,4±9,6**	60,5±6,9
В	60	55,9±10,2	55,8±8,7**	53,6±10,3***	46,6±10,2*	45,6±6,5***
	70	43,7±9,9	42,8±9,8***	40,3±11,2***	32,8±9,4*	30±4,9*
П	80	29,5±8,6	28,8±9,4**	26±9,5***	20,1±7,6*	17,4±4,4*

Достоверность различий относительно группы с нормальным распределением РФП в паренхиме ренотрансплантата: \*p < 0.001; \*\*p < 0.005; \*\*\*p < 0.05.



**Рисунок 35.** Значения  $S_{80}$  (a) и  $B_{80}$  (b) нефросцинтиграмм у реципиентов с различной тяжестью нарушений распределения индикатора в паренхиме ренотрансплантата по результатам визуальной оценки: 1 — нормальное распределение  $P\Phi\Pi$ ; 2 — слабовыраженные нарушения; 3 — умеренно выраженные; 4 — значительно выраженные; 5 — резко выраженные.

Анализ взаимосвязи компьютерных параметров тяжести очаговых изменений с экспертной оценкой показал, что параметры, полученные при пороговой обработке изображений, позволяют получить объективные критерии выраженности очаговых изменений паренхимы почки.

Количественная оценка распределения нефротропного индикатора в паренхиме пересаженной почки показала увеличение геометрического ( $S_{80}$ ) и яркостного ( $B_{80}$ ) параметров сцинтиграмм (таблица 12) при остром отторжении ПТ в 1,43 раза и 1,31 раза соответственно (p<0,05).

Отклонение указанных показателей у 3-й группы пациентов не обладало статистической значимостью.

В отличие от визуальной оценки, компьютерный анализ нарушений распределения РФП на нефросцинтиграммах позволил установить влияние очаговых нарушений в паренхиме почек на ухудшение показателей функционального состояния ренотрансплантата (таблица 13). Взаимосвязь сцинтиграфических показателей очаговых изменений пересаженной почки с уровнями креатинина и СКФ представлена на рисунке 36.

Таблица 12 Значения компьютерных параметров, отражающих очаговых нарушения распределения РФП, у реципиентов обследованных групп

		I	руппы реципиенто	В		
		Геруппо	II группа с ост-	III группа		
		I группа с нормальным	рым отторжением	с хронической		
Характеристик		трансплантатом	трансплантата	трансплантацион-		
изображений (	<u>%)</u>	трансплантатом	трансплантата	ной нефропатией		
	30	83,8±4,7	77,9±6,9	79,2±9,8		
	40	$72,05\pm6,09$	63±9,1*	$66,4\pm12,5$		
S	50	50,9±7,8	40,2±9,8	45,4±13,8		
3	60	39,9±8,1	30,2±9,6	34,9±12,8		
	70	28,9±7,8	21±9,5	24,4±10,8		
	80	18,3±6,8	12,8±8,1**	14,6±7,4		
	30	92,4±2,7	88,5±4,8**	89,1±6,5		
	40	85,2±3,9	78,5±7,2**	80,5±9,8		
В	50	$67,3\pm7,02$	57,3±10,6	61,8±13,6		
Б	60	55,6±8,6	45,5±11,9	50,2±14		
	70	42,6±9,3	33,5±13,04	36,8±12,9		
	80	28,4±8,8	21,7±11,9**	23,2±9,7		
Достоверность различий относительно I группы: *p <0,01; **p <0,05.						

Отрицательная динамика выраженности очаговых изменений при повторных радионуклидных исследованиях наблюдалась в 64,8% случаев. Клинические примеры нарастания очагового процесса и его стабильного течения представлены, соответственно, на рисунках 37 и 38.

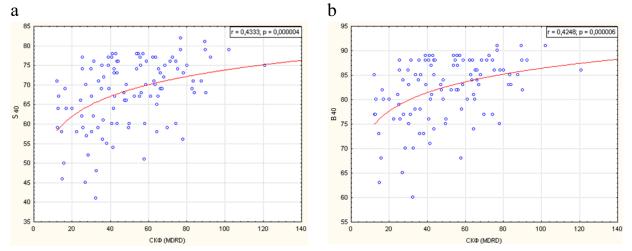
Следует подчеркнуть, что у пациентов с локальными дефектами накопления нефротропного индикатора, ультразвуковое исследование не выявило очаговых изменений эхогенности. Полученные данные подтверждают сведения литературы о том, что очаговые дефекты паренхимы ПТ, визуализирующиеся на нефросцинтиграммах, могут не определяться при ультразвуковом исследовании пересаженной почки (Mandell G.A. et al., 1997; Coulthard M.G., Keir M.J., 2006).

Следующие клинические примеры иллюстрируют различия возможностей визуализации функциональных дефектов паренхимы ренотрансплантата при ультразвуковом исследовании и при нефросцинтиграфии.

Таблица 13

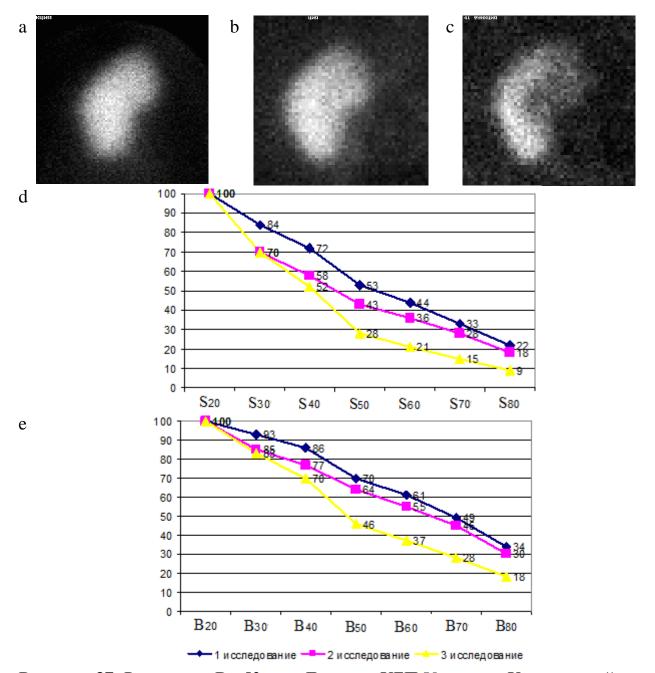
Взаимосвязь уровней креатинина и СКФ со значениями характеристик сцинтиграмм ренотрансплантата

		photine equilitin painin pe			
Характеристик	ги	Лабораторные параметры			
изображений (	%)	Креатинин (мкмоль/л) СКФ MDRD (мл/м			
	30	$r_s = -0.29*$	$r_s = 0.39*$		
	40	$r_s = -0.31*$	$r_{s} = 0.41*$		
S	50	$r_s = -0.29*$	$r_s = 0.35*$		
S S	60	$r_s = -0.26*$	$r_s = 0.30*$		
	70	$r_s = -0.25*$	$r_s = 0.26*$		
	80	$r_s = -0.21*$	$r_s = 0.22*$		
	30	$r_s = -0.29*$	$r_s = 0.39*$		
	40	$r_s = -0.3*$	$r_{\rm s} = 0.4*$		
В	50	$r_s = -0.26*$	$r_s = 0.32*$		
В	60	$r_s = -0.24*$	$r_s = 0.27*$		
	70	$r_s = -0.22*$	$r_s = 0.22*$		
	80	$r_s = -0.24*$	$r_s = 0.23*$		
Достоверность корреляций: *p <0,05.					



**Рисунок 36.** Корреляция между СКФ и  $S_{40}$  (a) и  $B_{40}$  (b) характеристиками сцинтиграмм аллотрансплантата.

Пациент В., 55 лет, поступил в СЦТОиТ в ноябре 2009 года с диагнозом: хроническая болезнь почек V ст. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. Заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа с августа 2006 г. по 02.05.2007 г. Функционирующая артериовенозная фистула левого предплечья. АТТП справа 02.05.2007 г., немедленная функция трансплантата.



**Рисунок 37.** Реципиент В., 53-лет. Диагноз: ХБП V стадии. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. Состояние после аллотрансплантации трупной почки справа (02.05.2007 г.), немедленная функция.

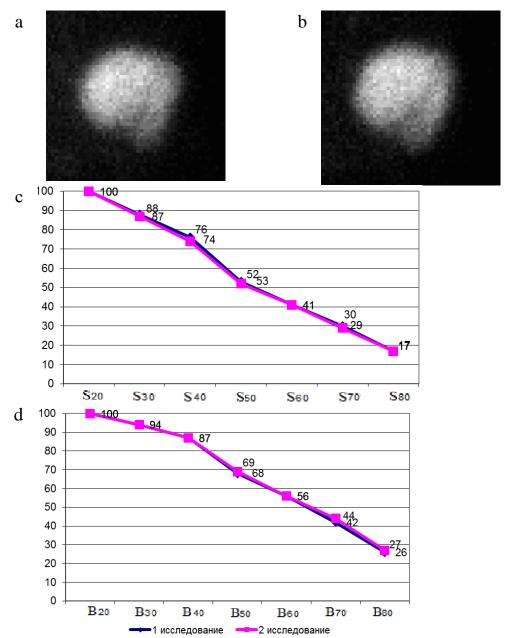
Динамическая реносцинтиграфия выполнена на:

a-85 день; b-568 день; c-918 день после трансплантации.

Выявлено усиление дефектов распределения РФП в паренхиме ренотрансплантата.

Результаты обработки сцинтиграмм с помощью программы для радионуклидной диагностики очаговых изменений паренхимы почки:

- d геометрическая характеристика радионуклидных изображений;
- е яркостная характеристика радионуклидных изображений.



**Рисунок 38.** Реципиент Я., 49-лет. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. Состояние после аллотрансплантации трупной почки справа (01.05.2008 г.), отсроченная функция. Динамическая реносцинтиграфия выполнена на:

a - 74 день; b - 169 день после трансплантации.

Отсутствие изменений в распределении нефротропного индикатора в паренхиме ПТ.

Результаты обработки сцинтиграмм с помощью программы для радионуклидной диагностики очаговых изменений паренхимы почки:

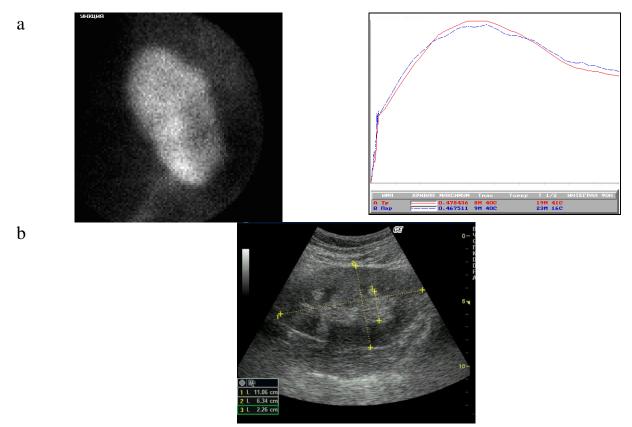
- с геометрическая характеристика радионуклидных изображений;
- d яркостная характеристика радионуклидных изображений.

Больной предъявлял жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, шум в ушах.

Пациент считает себя больным с 1990 года, когда в общем анализе мочи была выявлена протеинурия. Наблюдался у терапевта с диагнозом гломерулонефрит. К 2006 году развилась терминальная ХПН. Заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа начал получать с августа 2006 г. Выполнена АТТП справа 02.05.2007. Функция трансплантата — немедленная. Пациент поступил на плановую госпитализацию для обследования и коррекции тактики ведения реципиента.

Радионуклидное исследование трансплантата выполнено на 916 день (рисунок 39 — а) после операции по трансплантации органа: визуализирован почечный трансплантат в правой подвздошной области. Определяются резко выраженные нарушения распределения нефротропного индикатора в паренхиме трансплантата — афункциональные «холодные» очаги в проекции верхнего и нижнего полюсов и ЧЛС. Функция паренхимы ПТ значительно снижена. Выведение мочи по мочеточнику в мочевой пузырь свободное.

Ультразвуковое исследование пересаженной почки выполнено через 920 дней после трансплантации (рисунок 39 — b): визуализирован почечный трансплантат в правой подвздошной области. Размеры почки: 11,06 х 6,34 см, паренхима 20 мм, корково-мозговая дифференцировка сохранена, сглажена. Корковый слой 6,1 мм, пирамидка: высота 11 мм, ширина 6,2 мм. Кровоток коркового слоя по цветному допплеровскому картированию до субкапсулярных отделов, количество потоковых сигналов по цветному допплеровскому картированию сохранено. Почечная артерия: диаметр 6,0 мм; Vsist 0,8 м/c; Vdiast 0,07 м/c; RI 0,914; PI 3,4; Vflow 553 мл/мин. Междолевая артерия: Vsist 0,24 м/c; Vdiast 0,03 м/c; RI 0,91; PI 2,38. Дуговая артерия: Vsist 0,2 м/c; Vdiast 0,03 м/c; RI 0,87; PI 2,92. Междольковая артерия: Vsist 0,12 м/c; Vdiast 0,02 м/c; RI 0,8; PI 2,2. Почечный синус 17 мм, лоханка не расширена, чашечки не расширены. Мочеточник не расширен. Объем мочевого пузыря: 200 мл, стенки пузыря не изменены, содержимое без особенностей. Экстраренального скопления жидкости нет.

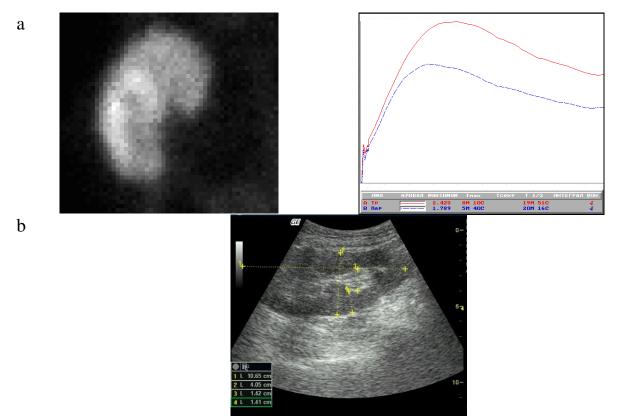


**Рисунок 39.** Реципиент В., 55 лет. Диагноз: хроническая болезнь почек V ст. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную хроническую почечную недостаточность. Состояние после аллотрансплантации трупной почки справа (02.05.2007 г.), немедленная функция. Сохранная функция трансплантата:

- а радионуклидное исследование выполнено через 918 дней после трансплантации. Определяются резко выраженные нарушения распределения нефротропного индикатора в паренхиме трансплантата афункциональные «холодные» очаги в проекции верхнего и нижнего полюсов и ЧЛС. Функция паренхимы ПТ значительно снижена. Выведение мочи по мочеточнику в мочевой пузырь свободное.
- b ультразвуковое исследование ПТ выполнено через 920 дней после трансплантации. Корково-мозговая дифференцировка сохранена, сглажена.

У реципиента Я. также были выявлены очаговые дефекты накопления нефротропного РФП, в то время как с помощью ультразвукового исследования не зафиксировано изменение корково-мозговой дифференцировки (рисунок 40).

Пациент Я., 31 год, поступил в СЦТОиТ в декабре 2010 года с диагнозом: хроническая болезнь почек V ст. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. Заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа с августа 2003 г. по 11.09.2003 г. АТТП справа



**Рисунок 40.** Реципиент Я., 31 год. Диагноз: хроническая болезнь почек V ст. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную хроническую почечную недостаточность. Состояние после аллотрансплантации трупной почки справа (11.09.2003 г.), немедленная функция. Хроническая дисфункция трансплантата:

а — динамическая сцинтиграфия выполнена через 2646 дней после трансплантации. Визуализирован почечный трансплантат в правой подвздошной области. Определяются резко выраженные нарушения распределения нефротропного индикатора в паренхиме трансплантата — афункциональные «холодные» очаги в проекции верхнего и нижнего полюсов почки. Функция ППТ значительно снижена. Выведение мочи по мочеточнику в мочевой пузырь свободное.

b — ультразвуковое исследование пересаженной почки выполнено через 2642 дня после трансплантации. Корково-мозговая дифференцировка сглажена, эхогенность коры не изменена.

11.09.2003 г., немедленная функция трансплантата. Хроническая дисфункция трансплантата.

Больной предъявлял жалобы на быструю утомляемость.

Пациент считает себя больным с 2000 года — диагностирована протеинурия. Поставлен диагноз — гломерулонефрит. Наблюдался и лечился у терапевта. С 2001 года диагностирована артериальная гипертензия до 160 и 90 мм.рт.ст., в

2003 году — максимальное повышение кровяного давления до 230 и 100 мм.рт.ст. В 2003 г. констатирована ТХПН. Заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа с апреля 2003 г. Выполнена нефрэктомия слева 28 августа 2003 года как первый этап билатеральной нефрэктомии по поводу тяжелой артериальной гипертензии. Выполнена АТТП справа 11.09.2003 г. в сочетании с правосторонней нефрэктомией. Функция трансплантата — немедленная. В январе 2009 г. — острый пиелонефрит трансплантата с острой дисфункцией и последующим восстановлением функции до исходной. Повторный эпизод острого пиелонефрита трансплантата - 30.06.2010 г. Пациент поступил на плановую госпитализацию для обследования и коррекции тактики ведения.

Динамическая реносцинтиграфия трансплантата выполнена на 2646 день (рисунок 40 – а) после операции по трансплантации органа: визуализирован ПТ в правой подвздошной области. Определяются резко выраженные нарушения распределения нефротропного индикатора в паренхиме трансплантата — афункциональные «холодные» очаги в проекции верхнего и нижнего полюсов почки. Функция паренхимы ПТ значительно снижена. Выведение мочи по мочеточнику в мочевой пузырь свободное.

Ультразвуковое исследование пересаженной почки выполнено через 2642 дня после трансплантации (рисунок 40 — b): визуализирован почечный трансплантат в правой подвздошной области. Размеры почки: 10,64 х 4,05 см, паренхима 14,1 мм, корково-мозговая дифференцировка сглажена, эхогенность коры не изменена. Корковый слой 4 мм, пирамидка: высота 6,4 мм, ширина 5,1 мм. Кровоток коркового слоя по цветному допплеровскому картированию до субкапсулярных отделов, количество потоковых сигналов по цветному допплеровскому картированию сохранено. Почечная артерия: диаметр 5,0 мм; Vsist 0,81 м/c; Vdiast 0,21 м/c; RI 0,73; PI 1,48; Vflow 592 мл/мин. Междолевая артерия: Vsist 0,09 м/c; Vdiast 0,03 м/c; RI 0,71; PI 1,35. Дуговая артерия: Vsist 0,16 м/c; Vdiast 0,04 м/c; RI 0,75; PI 1,52. Междольковая артерия: Vsist 0,1 м/c; Vdiast 0,03 м/c; RI 0,66; PI 1,19. Лоханка, чашечки, мочеточник не расширены. Объем мочевого пузыря: 30

мл, стенки пузыря не изменены, содержимое без особенностей. Экстраренального скопления жидкости нет.

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

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

Проведен анализ диагностической эффективности радионуклидных, лабораторных и ультразвуковых методов исследования при ОО и ХТН ренотрансплантата у реципиентов.

Результаты оценки площади под характеристическими кривыми ( $AU_{ROC}$ ) и значений операционных характеристик радионуклидных параметров при выявлении постренотрансплантационных осложнений представлены в таблицах 14 и 15.

Оценка площади под характеристическими кривыми свидетельствует о наибольшей информативности следующих параметров (рисунок 41):

при остром отторжении ПТ:

- индекса выведения ППТ ( $AU_{ROC} = 0.97 \pm 0.007$ );
- индекса выведения ПТ ( $AU_{ROC} = 0.97 \pm 0.006$ );
- времени максимального накопления РФП всего почечного трансплантата ( $AU_{ROC} = 0.96 \pm 0.001$ );

при хронической трансплантационной нефропатии:

- времени максимального накопления РФП всего почечного трансплантата ( $AU_{ROC} = 0.95 \pm 0.002$ );
- индекса выведения ПТ ( $AU_{ROC} = 0.89\pm0.01$ );
- T20  $\Pi$ T (AU<sub>ROC</sub> = 0,89±0,05).

Таблица 14 Диагностическая эффективность радионуклидных параметров

при выявлении острого отторжения ПТ у реципиентов Операционные Прогностические значения Площадь под характеристики теста теста (%) ROC-кривой Параметры Преваленс 0,5 Преваленс 0,1  $(AU_{ROC})$ Sn Sp **PVP PVN** PVP **PVN** Тмах аорты  $0.68\pm0.04$ 100 59,55 0.69 0,22 1 1 0,89 К пт/а  $0.54\pm0.08$ 81,54 0.51 0.09 16,49 0,46 98,59 0,92  $0.74\pm0.04$ 3,77 0,58 0.5 Δt 0.1 Ттах ППТ 97,12 0,99  $0.93\pm0.002$ 46,53 0,64 0,94 0,17 Ттах СПТ 92,32 73,21  $0,92\pm0,002$ 0,86 0,84 0,27 0.99 Tmax  $\Pi \overline{T}$  $\overline{0},96\pm0,001$ 93,84 94,78 0,95 0,94 0,67 0,99 Т1/2 ППТ  $0.90\pm0.001$ 80,07 100 0,74 1 0,98 1 Т1/2 СПТ  $0.93\pm0.001$ 85 100 1 0,55 1 0,98 T1/2 ΠT  $0.84\pm0.001$ 66,44 100 1 0,55 1 0,96 СТВ ППТ 1 1  $0.84\pm0.002$ 74,48 100 0,55 0,97 СТВ ПТ  $0.92\pm0.001$ 80.55 100 0.98 1 0.74 1 ИКЗ 99,79  $0,94\pm0,008$ 77,02 0,58 0,99 033 0,99 СИ ППТ  $0.54\pm0.07$ 97,38 3,02 0,45 0,59 0.1 0.91 СИ СПТ  $0,58\pm0,07$ 97,29 4,34 0,45 0,67 0,10,94 СИ ПТ  $0,53\pm0,07$ 97,95 4,17 0,48 0,69 0.1 0,95 ИН ППТ 0,48 0,2  $0,77\pm0,04$ 86,62 62,06 0,92 0,98 ИН СПТ  $0,73\pm0,03$ 0.45 87.2 53,68 0,9 0.17 0,97 ИН ПТ  $0.78\pm0.03$ 60,09 0,98 89,2 0,5 0,92 0,19 ИВ ППТ  $0.97\pm0.007$ 99.85 90.5 0.73 0.99 0.54 0.99 ИВ СПТ  $0,5\pm0,02$ 31,11 99,91 0,5 0,77 0,27 0,9 99,88 ИВ ПТ  $0.97\pm0.006$ 95,22 0.87 0,99 0,69 0,99 Т20 ППТ  $0,51\pm0,08$ 0 100 0 0,86 0 0,9 **Т20 СПТ**  $0,66\pm0,08$ 37,11 90,17 0,8 0,29 0,93 0.58 Т20 ПТ  $0,93\pm0,05$ 92,86 89,47 0,87 0,94 0,49 0,99 Т80 ППТ  $0.81\pm0.004$ 74.85 89,58 0,79 0,87 0.44 0,97 Т80 СПТ  $0.91\pm0.002$ 81,41 90,93 0,94 0,73 0,49 0,98

Среднее значение площадей под характеристическими кривыми радионуклидных параметров у реципиентов при остром отторжении ПТ составило  $0.78\pm0.03$ , при XTH  $-0.78\pm0.05$ .

75,26

0,68

0,92

0.28

0,98

88,45

Т80 ПТ

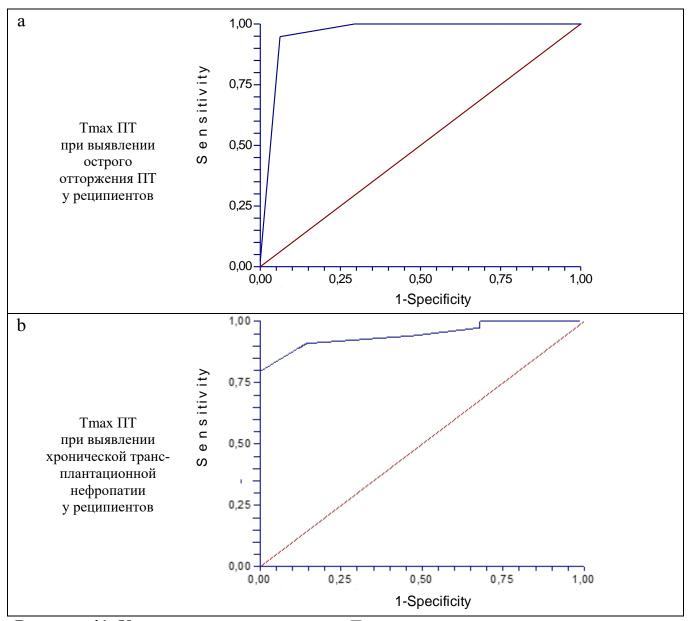
 $0,79\pm0,003$ 

Операционные характеристики параметров реносцинтиграфии при выявлении постренотрансплантационных осложнений у реципиентов имеют значения чувствительности от 70,42% до 100% и специфичности от 71,43 до 100%.

Таблица 15 Диагностическая эффективность радионуклидных параметров при выявлении хронической трансплантационной нефропатии у реципиентов

выявлении хр	UHH4CCKUH I	рансила	нтацион	іной неф	ponarnn	у рецип	исніов
Площадь под ROC-		Операционные характеристики теста (%)		Прогностические значения теста			
	кривой		Sn Sp	Преваленс 0,5 Преваленс 0,1			
	$(AU_{ROC})$	Sn		PVP	PVN	PVP	PVN
Тмах аорты	$0,76\pm0,04$	83,08	59,55	0,6	0,83	0,19	0,97
К пт/а	$0,73\pm0,07$	96,22	45,4	0,58	0,94	0,16	0,99
$\Delta t$	$0,74\pm0,04$	86,36	35,85	0,69	0,61	0,13	0,96
Ттах ППТ	$0.87\pm0.002$	74,3	100	1	0,73	1	0,97
Ттах СПТ	$0.86\pm0.003$	77,76	90,93	0,93	0,71	0,49	0,97
Ттах ПТ	$0,95\pm0,002$	85,57	94,78	0,96	0,81	0,65	0,98
Т1/2 ППТ	$0,86\pm0,001$	75,18	93,86	0,96	0,65	0,58	0,97
Т1/2 СПТ	$0,78\pm0,002$	62,02	86,6	0,9	0,53	0,34	0,95
Т1/2 ПТ	$0,88\pm0,001$	76,34	100	1	0,58	1	0,97
СТВ ППТ	$0,55\pm0,003$	78,92	54,98	0,71	0,65	0,16	0,96
СТВ ПТ	$0.83\pm0.002$	75,7	71,43	0,91	0,43	0,23	0,96
ИК3	$0,86\pm0,01$	76,8	81,57	0,65	0,89	0,32	0,97
СИ ППТ	$0,56\pm0,07$	78,49	42,34	0,51	0,72	0,13	0,95
СИ СПТ	$0,56\pm0,06$	98,36	29,4	0,52	0,96	0,13	0,99
СИ ПТ	$0,56\pm0,07$	98,05	22,80	0,49	0,94	0,99	0,92
ИН ППТ	$0,80\pm0,04$	85,38	62,06	0,47	0,92	0,2	0,97
ИН СПТ	$0,81\pm0,03$	99,9	53,68	0,46	0,99	0,19	0,99
ИН ПТ	$0,82\pm0,03$	98,97	60,09	0,49	0,99	0,22	0,99
ИВ ППТ	$0,86\pm0,01$	76,63	90,5	0,78	0,9	0,47	0,97
ИВ СПТ	$0,79\pm0,01$	99,92	55,98	0,5	0,99	0,2	0,99
ИВ ПТ	$0,89\pm0,01$	78,72	91,49	0,79	0,91	0,51	0,97
Т20 ППТ	$0,51\pm0,07$	0	100	0	0,84	0,43	0,9
Т20 СПТ	$0,73\pm0,08$	70,42	80,35	0,75	0,76	0,28	0,96
Т20 ПТ	$0,89\pm0,05$	93,75	84,21	0,83	0,94	0,39	0,99
Т80 ППТ	$0,80\pm0,003$	64,26	89,58	0,85	0,73	0,41	0,96
Т80 СПТ	$0,86\pm0,003$	77,76	90,93	0,93	0,71	0,49	0,97
Т80 ПТ	$0,73\pm0,003$	83,54	53,35	0,61	0,79	0,17	0,97

Среднее значение чувствительности радионуклидных параметров у реципиентов при остром отторжении ПТ составило 81,88%, специфичности -69,6%, при XTH-79,7% и 71,2% соответственно.



**Рисунок 41.** Характеристические кривые Ттах ренотрансплантата при выявлении ОО (a) и XTH (b) ПТ у реципиентов.

Согласно результатам оценки характеристических кривых, наибольшей информативностью при выявлении острого отторжения почечного трансплантата у реципиентов обладают показатели:

- Ттах ПТ, отражающее скорость аккумуляции нефротропного радиоиндикатора при включении в зону интереса всего ПТ;
- ИВ ППТ и ИВ ПТ, оценивающие экскреторную функцию паренхимы ренотрансплантата и всей пересаженной почки.

Чувствительность и специфичность этих параметров составили 93,84% и 94,78%; 99,85% и 90,5%; 99,88% и 95,22% соответственно. Значения Ттах ПТ ме-

нее 4,49 минут позволяет исключить острое отторжение почечного трансплантата с получением фракций ложноотрицательных и ложноположительных результатов, равных 6,16% и 5,22% соответственно; ИВ ППТ и ИВ ПТ более 43,19% и 36,75% исключают ОО почечного трансплантата при ложноотрицательных и ложноположительных результатах -0,15% и 9,5%; 0,12% и 4,78% соответственно.

Среди радионуклидных параметров наибольшей диагностической информативностью в отношении хронической трансплантационной нефропатии у реципиентов обладают показатели:

- Ттах ПТ, отражающее скорость аккумуляции нефротропного радиоиндикатора при включении в зону интереса всего ПТ;
- T1/2 ПТ, характеризующее скорость полувыведения РФП из зоны интереса всего почечного трансплантата;
- Т20 ПТ, оценивающий остаточную активность на 20 минуте во всей пересаженной почке.

Чувствительность и специфичность этих параметров составили 85,57% и 94,78%; 76,34% и 100%; 93,75% и 84,21% соответственно. Значения Ттах ПТ менее 4,49 минут позволяет исключить ХТН с получением фракций ложноотрицательных и ложноположительных результатов, равных 14,43% и 5,22% соответственно; Т1/2 ПТ менее 16,22 минут исключает ХТН почечного трансплантата при ложноотрицательных и ложноположительных результатах — 23,22% и 0% соответственно; Т20 ПТ более 2,25 исключает ХТН при ложноотрицательных и ложноположительных результатах — 6,25% и 15,79% соответственно.

Прогностичность отрицательного результата (PVN) Ттах ПТ при остром отторжении ренотрансплантата составила 0,94 и 0,99; при ХТН - 0,81 и 0,98.

Результаты оценки площади под характеристическими кривыми (AU<sub>ROC</sub>) и значений операционных характеристик показателей ультразвуковых исследований ренотрансплантата при выявлении постренотрансплантационных осложнений у реципиентов представлены в таблицах 16 и 17.

Оценка площади под характеристическими кривыми (рисунок 42) свидетельствует о наибольшей информативности следующих параметров:

Таблица 16

Диагностическая эффективность ультразвуковых параметров при выявлении острого отторжения ренотрансплантата

Параметры	Площадь под ROC-	Операционные характеристики теста (%)		Прогностические значения теста			
Tupumitpa	кривой (AU <sub>ROC</sub> )	Sn	Cn	Преваленс 0,5		Преваленс 0,1	
		SII	Sp	PVP	PVN	PVP	PVN
Длина ПТ	$0,44\pm0,01$	69,58	62,66	0,54	0,76	0,17	0,95
Ширина ПТ	$0,50\pm0,016$	41,68	69,58	0,47	0,65	0,13	0,91
Величина ППТ	$0,56\pm0,027$	68,29	45,35	0,46	0,68	0,12	0,92
Ширина коркового слоя	$0,56\pm0,04$	76,53	28,34	0,41	0,65	0,11	0,92
Высота пирамидки	$0,56\pm0,036$	65,71	33,72	0,4	0,59	0,09	0,89
Ширина пирамидки	$0,72\pm0,04$	74,36	39,72	0,4	0,74	0,12	0,93
Размер почечного синуса	$0,6\pm0,03$	83,33	35,66	0,44	0,78	0,13	0,95
ДПА	$0,69\pm0,04$	89,26	20,16	0,4	0,76	0,11	0,94
Vsist почечной ар- терии	0,66±0,1	85,91	66,13	0,59	0,89	0,22	0,98
Vdiast почечной артерии	0,5±0,12	90	29,41	0,43	0,83	0,12	0,96
RI почечной арте- рии	0,76±0,12	80	63,75	0,47	0,78	0,14	0,95
РІ почечной арте- рии	0,56±0,11	78,13	36,05	0,45	0,71	0,12	0,94
Vflow почечной артерии	$0,63\pm0,003$	63,71	63,94	0,56	0,71	0,16	0,94
Vsist МДАП	$0,65\pm0,11$	90,91	35,29	0,48	0,86	0,14	0,97
Vdiast МДАП	$0,65\pm0,11$	54,55	70,59	0,55	0,71	0,17	0,93
RI МДАП	$0,76\pm0,1$	81,82	61,18	0,47	0,78	0,13	0,95
РІ МДАП	$0,62\pm0,09$	77,12	56,04	0,6	0,74	0,16	0,96
Vsist ДАП	$0,71\pm0,1$	81,82	58,82	0,56	0,83	0,18	0,97
Vdiast ДАП	$0,63\pm0,11$	100	17,65	0,44	1	0,12	1
RI ДАП	$0,73\pm0,11$	82,73	55,29	0,42	0,67	0,11	0,92
РІ ДАП	$0,51\pm0,1$	62,28	32,08	0,41	0,53	0,09	0,88
Vsist МДкАП	$0,45\pm0,1$	81,82	41,18	0,47	0,78	0,13	0,95
Vdiast МДкАП	$0,59\pm0,1$	81,82	23,53	0,41	0,67	0,11	0,92
RI МДкАП	$0,74\pm0,1$	81,82	59,71	0,43	0,71	0,11	0,94
РІ МДкАП	$0,54\pm0,1$	75,08	32,32	0,45	0,63	0,11	0,92

при остром отторжении  $\Pi T - RI$  почечной артерии пересаженной почки  $(AU_{ROC} = 0.76 \pm 0.12);$ 

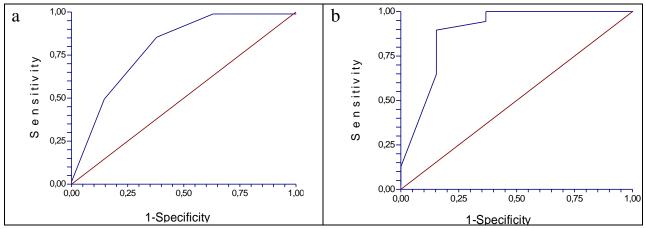
при хронической трансплантационной нефропатии — Vflow почечной артерии пересаженной почки ( $AU_{ROC}=0.8\pm0.004$ ).

Таблица 17 Диагностическая эффективность ультразвуковых параметров

при выявлении хронической трансплантационной нефропатии

при выявлении хронической трансплантационной нефронатии								
Параметры	Площадь под ROC-	Операционные характеристики теста (%)		Прогностические значения теста				
	кривой (AU <sub>ROC</sub> )	Sn	Sp	Преваленс 0,5		Преваленс 0,1		
				PVP	PVN	PVP	PVN	
Длина ПТ	$0,\!48\pm0,\!01$	54,2	61,17	0,39	0,74	0,13	0,92	
Ширина ПТ	$0,55\pm0,017$	67,91	30,42	0,33	0,66	0,09	0,89	
Величина ППТ	$0,51\pm0,03$	62,18	45,35	0,32	0,74	0,11	0,92	
Ширина коркового слоя	0,52±0,05	88,19	24,22	0,37	0,81	0,11	0,95	
Высота пирамидки	$0,64\pm0,037$	63,74	72,97	0,58	0,77	0,21	0,95	
Ширина пирамид- ки	0,52±0,045	48,23	74,4	0,49	0,74	0,17	0,93	
Размер почечного синуса	$0,61\pm0,03$	77,12	42,21	0,39	0,79	0,13	0,94	
ДПА	$0,53\pm0,053$	71,77	27,15	0,29	0,69	0,09	0,89	
Vsist почечной артерии	0,75±0,12	84,03	66,13	0,46	0,92	0,22	0,97	
Vdiast почечной артерии	$0,71\pm0,12$	85,71	41,18	0,38	0,88	0,14	0,96	
RI почечной артерии	0,76±0,12	70	81,25	0,57	0,76	0,23	0,94	
РІ почечной артерии	$0,79\pm0,09$	82,27	41,86	0,47	0,79	0,14	0,96	
Vflow почечной артерии	$0,80\pm0,004$	29,16	83,24	0,39	0,76	0,16	0,91	
Vsist МДАП	$0,68\pm0,13$	85,71	47,06	0,4	0,89	0,15	0,97	
Vdiast МДАП	$0,83\pm0,1$	71,73	94,12	0,83	0,89	0,57	0,97	
RI МДАП	$0,72\pm0,11$	50	88,24	0,67	0,79	0,32	0,94	
РІ МДАП	$0,71\pm0,1$	99,28	45,05	0,52	0,99	0,17	0,99	
Vsist ДАП	$0,61\pm0,13$	85,71	76,71	0,6	0,93	0,29	0,98	
Vdiast ДАП	$0,65\pm0,13$	100	17,65	0,33	1	0,12	1	
RI ДАП	$0,73\pm0,12$	87,5	55,29	0,39	0,86	0,13	0,96	
РІ ДАП	$0,64\pm0,11$	95,88	37,3	0,45	0,94	0,15	0,99	
Vsist МДкАП	$0,59\pm0,14$	50	64,71	0,33	0,79	0,14	0,92	
Vdiast МДкАП	$0,76\pm0,13$	33,33	88,24	0,5	0,79	0,24	0,92	
RI МДкАП	$0,68\pm0,13$	71,43	52,94	0,38	0,82	0,14	0,94	
РІ МДкАП	$0,68\pm0,11$	86,11	43,6	0,44	0,86	0,15	0,97	

Среднее значение площадей под характеристическими кривыми ультразвуковых параметров у реципиентов при ОО ренотрансплантата составило  $0.61\pm0.08$ , при XTH  $-0.63\pm0.09$ .



**Рисунок 42.** Характеристические кривые RI почечной артерии ПТ при выявлении ОО (а) и Vflow почечной артерии при XTH ПТ у реципиентов (b).

Операционные характеристики параметров ультразвуковых исследований пересаженной почки при выявлении постренотрансплантационных осложнений имеют различные значения Sn от 29,16% до 100% и Sp от 17,65% до 94,12%.

Значение Sn всех ультразвуковых параметров при выявлении острого отторжения  $\Pi T$  составило 76,7%, Sp-45,5%, при XTH-72,1% и 56,1% соответственно.

Среди ультразвуковых критериев наибольшей диагностической информативностью в отношении острого отторжения почечного трансплантата у реципиентов обладают показатели: Vsist и RI почечной артерии аллотрансплантата. Чувствительность и специфичность этих параметров составили 85,91% и 66,13%; 80% и 63,75% соответственно.

Выявление ХТН ренотрансплантата у пациентов с наибольшей диагностической информативностью возможно с помощью следующих ультразвуковых параметров: Vsist почечной и дуговой артерий, Vdiast междолевой артерии пересаженной почки. Чувствительность и специфичность этих параметров составили 84,03% и 66,13%; 85,71% и 76,71%; 71,73% и 94,12% соответственно.

Прогностичность отрицательного результата при остром отторжении ренотрансплантата RI почечной артерии составила 0,78 и 0,95; при XTH Vflow почечной артерии - 0,76 и 0,91.

Результаты оценки площади под характеристическими кривыми свидетельствует о наибольшей информативности следующих лабораторных параметров:

при остром отторжении ПТ:

- креатинина ( $AU_{ROC} = 0.91 \pm 0.002$ );
- CK $\Phi$  Cocroft-Gault (AU<sub>ROC</sub> = 0,79 $\pm$ 0,01);
- CK $\Phi$  MDRD (AU<sub>ROC</sub> = 0,91 $\pm$ 0,002);

при хронической трансплантационной нефропатии:

- •мочевины (AU<sub>ROC</sub> =  $0.90\pm0.001$ );
- •креатинина (AU<sub>ROC</sub> =  $0.84\pm0.002$ );
- •мочевой кислоты ( $AU_{ROC} = 0.81 \pm 0.004$ ).

Среднее значение площадей под характеристическими кривыми лабораторных показателей ниже, чем радионуклидных параметров (0,67 и 0,78 при ОО; 0,64 и 0,78 при ХТН соответственно).

Операционные характеристики лабораторных параметров при выявлении постренотрансплантационных осложнений имеют значения чувствительности от 33,33% до 96,2% и специфичности от 2% до 94,78%.

Среднее значение чувствительности лабораторных параметров у реципиентов при остром отторжении ПТ составило 72,17%, специфичности – 54,8%, при ХТН – 70,78% и 58,04% соответственно.

Среди лабораторных параметров наибольшей диагностической информативностью в отношении острого отторжения почечного трансплантата обладают показатели: СКФ Cocroft-Gault и СКФ MDRD. Чувствительность и специфичность этих параметров составили 80,41% и 81,87%; 80,55% и 84,78 соответственно. В отношении выявления хронической трансплантационной нефропатии: мочевина и СКФ MDRD. Чувствительность и специфичность этих параметров составили 83% и 88,88%; 73,51% и 83,66% соответственно.

Полученные данные позволили сопоставить диагностическую эффективность радионуклидных, ультразвуковых методов и лабораторных параметров при диагностике острого отторжения и хронической трансплантационной нефропатии у реципиентов (таблица 18).

Выявлена вариабельность диагностической эффективности параметров ультразвуковых исследований пересаженной почки при остром отторжении и хрони-

ческой трансплантационной нефропатии у пациентов: так, значения Sp были в диапазоне от 29,16% до 100%, Sp от 17,65% до 94,12% соответственно. Данные ультразвуковых исследований при дифференциальной диагностике постренотрансплантационной патологии уступают радионуклидным: при ОО почечного трансплантата средние значения Sn ультразвуковых данных -76,7%, Sp -45,5%, а радионуклидных -81,88% и 69,6% (соответственно), при XTH -72,1% и 56,1% против 79,7% и 71,2% соответственно (таблица 18).

Таблица 18 Диагностическая эффективность методов лучевой диагностики и лабораторных параметров при постренотрансплантационных осложнениях

	erpenorpunentum tugnomis.						
	Острое отторжение	Хроническая транспланта ционная нефропатия					
Радионуклидные методы							
Чувствительность	81,88%	79,7%					
Специфичность	69,6%	71,2%					
$AU_{ROC}$	0,78±0,03	0,78±0,05					
Ультразвуковые методы							
Чувствительность	76,7%	72,1%					
Специфичность	45,5%	56,1%					
$AU_{ROC}$	$0,61\pm0,08$	0,63±0,09					
Лабораторные параметры							
Чувствительность	72,17%	70,78%					
Специфичность	54,8%	58,04%					
$AU_{ROC}$	$0,67\pm0,04$	$0,64\pm0,02$					

Лабораторные параметры при дифференциальной диагностике постренотрансплантационной патологии уступают радионуклидным: при ОО почечного трансплантата средние значения чувствительности лабораторных данных – 72,17%, специфичности – 54,8%, а радионуклидных – 81,88% и 69,6% (соответственно), при ХТН – 70,78% и 58,04% против 79,7% и 71,2% соответственно (таблица 18).

Суммарное значение всех площадей под характеристическими кривыми (таблица 18) лабораторных данных ниже (при ОО почечного трансплантата –  $0.68\pm0.04$ , при XTH –  $0.64\pm0.02$ ), чем радионуклидных параметров (при ОО почечного трансплантата –  $0.78\pm0.03$ , при XTH –  $0.78\pm0.05$ ).

Диагностическая эффективность лабораторных данных ниже при выявлении острого отторжения и хронической нефропатии ПТ, чем у радионуклидных параметров.

Анализ диагностической эффективности (таблица 18) показал, что выполнение сцинтиграфической оценки функции пересаженной почки обеспечивает уменьшение фракции ложноотрицательных результатов на 22,2% - 34,9% при остром отторжении ТП и на 27,2% - 30,5% при ХТН по сравнению со стандартным диагностическим комплексом. Радионуклидная визуализация позволяет редуцировать фракцию ложноположительных результатов на 32,7% - 44,2% у пациентов с острым отторжением ПТ и на 31,4% - 34,4% у реципиентов с хронической трансплантационной нефропатией.

Таким образом, параметры кинетики нефротропного РФП обеспечивают диагностику острого отторжения и хронической нефропатии пересаженной почки у реципиентов на основе различий в кинетике нефротропного индикатора. Применение радионуклидного исследования в ряде клинических ситуаций может позволить полностью заменить ряд диагностических исследований и/или существенно дополнить картину состояния ренотрансплантата у пациентов. Включение радионуклидной визуализации в мониторинг состояния ренотрансплантата позволяет оптимизировать подход к применению биопсии почечного трансплантата, исходя из этапа наблюдения за реципиентом и диагностической задачи, путем использования сцинтиграфического параметра как теста-идентификатора, имеющего высокую чувствительность, или теста-дискриминатора, обладающего высокой специфичностью.

# 4.4. Многомерный дискриминантный анализ в диагностике постренотрансплантационных осложнений у реципиентов

Многомерный дискриминантный анализ включал три совокупности, выделенные на основании референтного теста — пункционной биопсии ренотрансплантата реципиентов: «ПТ с нормальной гистологической картиной», «острое оттор-

жение ПТ» и «хроническая трансплантационная нефропатия». Отбор параметров для дискриминантной модели проведен на основе пошагового анализа радионуклидных и ультразвуковых показателей, вносящих наибольший вклад в разделение совокупностей при заданном пороге толерантности. Клинически значимые результаты представлены общей характеристикой переменных модели, функцией классификации для практического использования модели, а также матрицей классификации наблюдаемых и предсказанных классов.

Критериями адекватности дискриминантной модели являлись λ Уилкса, степень достоверности полученного F-критерия и уровень толерантности. Приближающаяся к значению 1,0 величина λ Уилкса указывает на неэффективность дискриминантного анализа, а стремление этого параметра к 0 показывает хорошую разделяющую способность канонических корней. Толерантность показывает избыточность переменных, которая определяет качество обращения матрицы дисперсий/ковариаций при расчете итогов дискриминантного анализа.

Полученная дискриминантная модель содержит пять радионуклидных и семь ультразвуковых показателей и характеризуется низкой λ Уилкса (0,18), высоким уровнем F-критериев при достаточной толерантности, что указывает на эффективное распознавание принадлежности пациента.

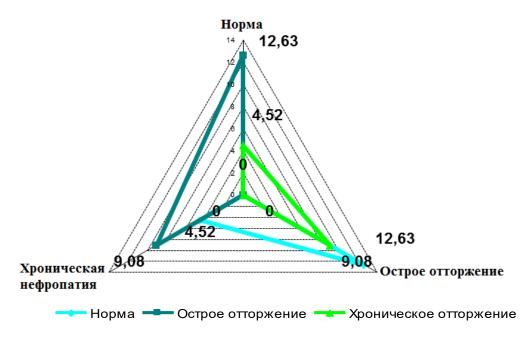
Наибольшую дискриминирующую способность (р не превышает 0,01) демонстрируют следующие радионуклидные переменные (таблица 19) дискриминантной модели: индекс кортикальной задержки РФП, время максимального накопления и полувыведения РФП паренхимой ПТ, время полувыведения РФП средней зоны ПТ; ультразвуковые — РІ междольковой артерии, RI дуговой артерии, Vsist междольковой артерии.

Данное многомерное пространство признаков позволяет оценить дифференциальную способность полученной математической модели на основе квадратов расстояний Махаланобиса (рисунок 43). Расстояние между центроидами групп максимально для классификации пары «ПТ с нормальной гистологической картиной» и «острое отторжение ПТ» (12,63) и минимально для пары «ПТ с нормаль-

ной гистологической картиной» и «хронической трансплантационной нефропатией» (4,52).

Таблица 19 **Характеристика дискриминантной модели** постренотрансплантационных осложнений у реципиентов

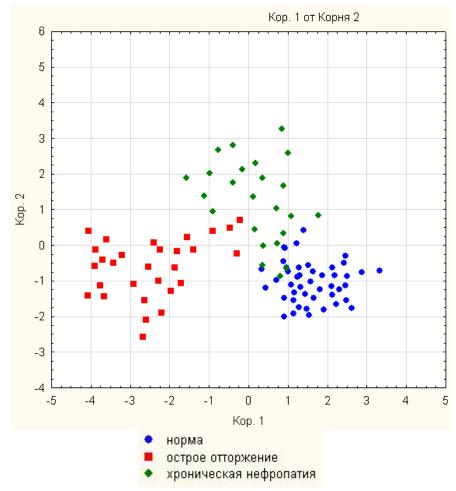
Общая $\lambda$ Уилкса модели $0,18378$							
Переменные	λУилкса	Частная	F-иск- лючения	p (F)	Толерант-	$\mathbb{R}^2$	
ИКз	0,26	0,85	4,29	0,02	0,49	0,51	
Т1/2 ПТ	0,21	0,91	2,56	0,09	0,51	0,49	
Т1/2 ППТ	0,21	0,87	3,72	0,03	0,41	0,59	
РІ МДкАП	0,22	0,83	5,21	0,01	0,77	0,23	
RI ДАП	0,24	0,77	7,58	0,01	0,49	0,51	
Vsist МДкАП	0,23	0,81	6,23	0,01	0,38	0,62	
Ттах ППТ	0,23	0,81	5,93	0,01	0,51	0,49	
ДПА	0,21	0,91	2,57	0,08	0,79	0,21	
Т1/2 СПТ	0,22	0,83	5,26	0,01	0,55	0,45	
Размер почечного синуса	0,21	0,91	2,71	0,08	0,82	0,18	
Vsist МДАП	0,19	0,95	1,37	0,26	0,56	0,44	
Ширина пира- мидки ПТ	0,19	0,94	1,48	0,24	0,73	0,27	



**Рисунок 43.** Квадраты расстояний Махаланобиса между центроидами групп в многомерном пространстве признаков.

Ось абсцисс – пары групп; ось ординат – расстояния Махаланобиса.

Распределение канонических переменных на рисунке 44 свидетельствует о хорошей дискриминации между исследуемыми группами, которая может быть осуществлена практически на основе коэффициентов классификации (таблица 20).



**Рисунок 44.** Диаграмма рассеивания канонических значений в пространстве признаков дискриминантной модели для классификации постренотрансплантационных осложнений.

Прикладное значение разработанной дискриминантной модели отражено в таблице 21, где представлены результаты классификации постренотрансплантационных осложнений у реципиентов. Анализ работы дискриминантный модели показал, что максимальная эффективность классификации получена для групп «ПТ с нормальной гистологической картиной», где доля истинно положительных значений составила 87,8%, и «острое отторжение ПТ», при котором дискриминантная модель не имела ложных интерпретаций.

Таблица 20

Функции классификации дискриминантной модели постренотрансплантационных осложнений у реципиентов

•	Норма	Острое	Хроническая	
Переменные		1	трансплантаци-	
		отторжение	онная нефропатия	
ИКз	0,12	0,14	0,03	
Т1/2 ПТ	-0,01	-0,01	-0,01	
Т1/2 ППТ	-0,01	-0,01	-0,01	
РІ МДкАП	55,26	49,67	53,84	
RI ДАП	2,99	1,08	3,08	
Vsist МДкАП	-4,08	11,95	-8,51	
Ттах ППТ	-0,02	-0,01	-0,02	
ДПА	0,81	-0,37	1,44	
Т1/2 СПТ	-0,01	-0,01	-0,01	
Размер почечного	3,01	3,64	3,41	
синуса	3,01	3,04	3,41	
Vsist МДАП	8,57	-0,86	9,84	
Ширина пирамид-	188,08	175,04	189,91	
ки ПТ	100,00	1/3,04	109,91	
Константа	-266,11	-239,45	-263,97	

Таблица 21

Оценка эффективности дискриминантной модели постренотрансплантационных осложнений у реципиентов

			<u> </u>	•
	Процент - правиль.	Норма	Острое отторжение	Хроническая транс- плантационная нефропатия
Норма	87,8	36	0	5
Острое отторжение	100	0	27	0
XTH	65,52	8	2	19
Всего	84,54	44	29	24

Выделение при дискриминантном анализе группы «хроническая трансплантационная нефропатия» является более сложной задачей, так как у 18,18% и 6,89% пациентов имеется пересечение с группами «ПТ с нормальной гистологической картиной» и «острое отторжение ПТ» соответственно. Сложность дифференцировки ХТН ренотрансплантата связана с трудностями при интерпретации морфологических изменений, характерных для данной патологии, вызванных различными механизмами иммунного ответа (Столяревич Е.С., 2010).

Применение дискриминантной модели на основе кинетических радионуклидных и ультразвуковых параметров позволяет с высокой точностью распознать острое отторжение почечного трансплантата и оптимизировать применение биопсии у реципиентов по результатам классификации постренотрансплантационных осложнений.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация почки является ведущим методом лечения больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (Колсанов А.В. и др., 2008; Беляева Л.Е. с др., 2009; Jha P.K. et al., 2016). Ведение реципиента в постренотрансплантационном периоде зависит от своевременного обнаружения патологии почечного трансплантата (Савицкий В.А. и др., 2013).

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

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

Целью настоящей работы является улучшение диагностики постренотрансплантационных осложнений у реципиентов на основе радионуклидной визуализации с применением цифрового анализа сцинтиграмм в комплексе с ультразвуковыми, клинико-лабораторными и морфологическими методами исследований. Проведено комплексное обследование 117 реципиентов почечного трансплантата, проходивших посттрансплантационное наблюдение в Самарском центре трансплантации органов и тканей Клиник СамГМУ с 2008 по 2015 годы.

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

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

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

Мужчины составили 61,5% (72 пациента), женщины -38,5% (45 пациентов) от общего числа обследуемых. Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 60 лет и в среднем составил  $37,93\pm10,54$  лет. Все обследуемые получали иммуносупрессивную терапию по единому плану.

Основной причиной, приведшей к хронической почечной недостаточности у реципиентов почки, был хронический гломерулонефрит (69,2%). Другими наибо-

лее часто встречающими причинами ХПН были поликистоз, обструктивная уропатия и гипоплазия почек.

Донорами в 63,2% являлись мужчины, средний возраст донора соответствовал 39,8±10,6 годам. Наиболее частой причиной смерти донора была ЧМТ в 70 (59,5%) случаях. Функция почечного трансплантата началась сразу после включения в кровоток у 76 пациентов (65,3%), в 41 случаях (34,7%) — начальная функция ПТ была отсроченной.

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

Реципиенты по результатам гистологического исследования разделены на три группы: первую (контрольную) составили 50 (42,7%) пациентов с нормальной гистологической картиной ПТ; вторая группа представлена 29 (24,8%) реципиентами с острым отторжением ПТ и третья группа — 38 (32,5%) обследуемых с хронической трансплантационной нефропатией.

Радионуклидная визуализация ПТ выполнена на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе "Infinia Hawkeye" и гамма - камерах МВ-9100 и МВ-9200 ("Gamma Muvek"). Сцинтиграфию выполняли в горизонтальном положении пациента непосредственно после введения РФП в прямой проекции. В поле зрения детектора включали почечный трансплантат, дистальную часть брюшной аорты и мочевой пузырь. После болюсного введения <sup>99m</sup>Тс-«Технемаг» (Диамед) регистрация выполнялась в двух последовательных режимах: 40 кадров по 1 секунде (сосудистая фаза) и 40 кадров по 30 секунд (секреторная и экскреторная фазы). Эффективная эквивалентная доза составила 0,007 мЗв/МБк. Для оценки паренхиматозного распределения нефротропного индикатора формировали суммарное изображение со 2 по 4 минуты после введения нефротропного индикатора,

которое позволяет выявить очаговые дефекты паренхимы почки (Neubauer N. et al., 1996; Sfakianakis G.N. et al., 2000). Постпроцессинговая обработка результатов сцинтиграфии проведена с применением информационных технологий для динамической реносцинтиграфии путем деконволюционного анализа и диагностики очаговых изменений паренхимы почки при пороговой обработке сцинтиграмм, которые разработаны совместно с сотрудниками Института систем обработки изображений Российской академии наук.

Ультразвуковое исследование ренотрансплантата выполнялось на ультразвуковом сканере экспертного класса «Logic 5 Pro». Проводилась оценка эхоструктуры и эхогенности ренотрансплантата, топометрия пересаженной почки, цветовое допплеровское картирование и спектральная допплерография почечных артерий. Комплекс лабораторных исследований осуществлен на биохимических анализаторах «Cobas Integra 400+» и «902 Automatic Anlyzer Hitachi».

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

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

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

определение яркостных и геометрических характеристик сцинтиграмм при пороговой обработке; 4) анализ сцинтиграфической семиотики постренотрансплантационных осложнений.

Острое отторжение ПТ характеризуется следующими изменениями радионуклидных параметров: увеличение времени максимального накопления РФП, времени полувыведения РФП паренхиматозной и медуллярной зон; Т80 паренхиматозной зоны; Т80 и Т20 СПТ и зоны, включающей весь ПТ; и уменьшение индекса выведения зон интереса паренхимы и всего ПТ (p<0,05). Хроническая трансплантационная нефропатия сопровождалась удлинением Ттах зоны интереса, включающей весь ПТ и снижением ИВ СПТ; индекса кортикальной задержки паренхиматозной зоны интереса; Т20 паренхиматозной зоны (p<0,001). Определена достоверность различий значений радионуклидного параметра Т20 ПТ между группами реципиентов с острым отторжением ПТ и хронической трансплантационной нефропатией (p<0,05).

По данным ультразвуковых методов исследования, у реципиентов с ОО пересаженной почки увеличивается индекс сопротивления (почечной, междолевой, дуговой артерий), снижаются ширина ПТ, высота и ширина пирамидки ПТ, ДПА, скоростные параметры кровотока почечной артерии в диастолу, скоростные параметры кровотока дуговой артерии в систолу; Vsist, Vdiast, RI и PI междольковой артерии (р<0,05). При ХТН происходит увеличение размеров высоты и ширины пирамидок ПТ, размеров почечного синуса, RI почечной и дуговой артерий; RI и PI междольковой артерий; Vdiast междолевой артерии, Vsist и Vdiast почечной и междольковой артерий; Vdiast междолевой артерии, Vsist дуговой артерии (р<0,05). Между группами реципиентов с острым отторжением ПТ и хронической трансплантационной нефропатией установлена достоверность различий следующих ультразвуковых параметров: ширина ПТ; высота и ширина пирамидки ПТ; Vdiast почечной и междольковой артерий; RI междолевой, дуговой и междольковой артерий; PI междольковой артерии. Установлено отсутствие достоверных корреляционных взаимосвязей ультразвуковых и радиоизотопных параметров,

которое свидетельствует о том, что данные методы отражают различные стороны патогенеза постренотрансплантационных осложнений.

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

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

Изучение расположения ПТ выявило, что ПТ с нормальной гистологической картиной чаще регистрировался у реципиентов с вертикально (46,3%) расположенным ПТ в левой половине подвздошной области (51,52%), а при патологии (ОО и ХТН) — горизонтально расположенный ПТ в правой подвздошной области. Анализ данных о состоянии, уровне нарушений и равномерности оттока <sup>99m</sup>Тс-«Технемага» из чашечно-лоханочной системы ПТ в зависимости от расположения пересаженной почки свидетельствует об отсутствии различий между группами реципиентов. Пациенты с нормальной гистологической картиной ренотрансплантата чаще регистрировались в возрастной группе от 51 года до 60 лет (28,6% обследуемых из группы). Реципиенты с острым отторжением ПТ — обследуемые в возрастных группах от 31 года до 40 лет (43,8%) и от 41 года до 50 лет (37,5%); с ХТН — чаще пациенты 18 — 30 лет (52,4%). Изучение влияния половой принад-

лежности донора и реципиента ПТ на частоту возникновения постренотрансплантационных осложнений показало, что у реципиентов, получивших почку от доноров — мужчин чаще регистрировали (36,1%) ПТ с нормальной гистологической картиной, чем от доноров — женского пола (22,2%). Острое отторжение ПТ в 55,6% случаев было выявлено у реципиентов, получивших почку от доноров — женщин, а ХТН в 38,9% исследований — от доноров — мужчин. Однако отсутствие статической достоверности перечисленных различий в данных реносцинтиграфии позволяет заключить, что возраст реципиента, гендерная принадлежность и расположение ренотрансплантата не позволяют с достаточной определенностью судить о течении постренотрансплантационного периода.

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

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

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

Таким образом, очаговые дефекты паренхимы являются распространенным сцинтиграфическим признаком при визуализации почечного трансплантата и ас-

социированы с его дисфункцией, что указывает на необходимость учета данного фактора при оценке тяжести постренотрансплантационных осложнений.

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

Согласно результатам оценки характеристических кривых, наибольшей информативностью при выявлении постренотрансплантационной патологии обладает время максимального накопления РФП всего почечного трансплантата: площадь под характеристической кривой ( $AU_{ROC}$ ) составила  $0.96\pm0.001$  при диагностике ОО и  $0.95\pm0.002$  при XTH.

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

Дискриминантный анализ проведен с целью разработки математической модели, улучшающей диагностику и дифференцировку постренотрансплантационных осложнений. Полученная дискриминантная модель, сформированная в многомерном пространстве радионуклидных и ультразвуковых параметров, характеризуется низкой  $\lambda$  Уилкса (0,18), высоким уровнем F-критериев при достаточной толерантности, что указывает на эффективное распознавание принадлежности па-

циента. Наибольшую дискриминирующую способность демонстрируют следующие переменные: ИКЗ, Т1/2 ППТ, Т1/2 средней зоны ПТ, Ттах ППТ, РІ междольковой артерии, Vsist междольковой артерии и RI дуговой артерии.

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

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

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что реносцинтиграфия обладает достаточным диагностическим потенциалом для выявления постренотрансплантационных осложнений. Важнейшее требование к параметрам мониторинга состоятельности ренотрансплантата – наличие точных количественных критериев. Это положение явилось предпосылкой для разработки и апробации на первом этапе нашей работы (совместно с Институтом систем обработки изображений РАН) алгоритмов и программного обеспечения для анализа кинетики нефротропного индикатора и распределения РФП в пересаженной почке. Основываясь на результатах корреляционного анализа и сопоставлений с референтным тестом, нами выделены наиболее информативные радионуклидные критерии патологии ренотрансплантата и установлены оптимальные режимы обработки для обнаружения сцинтиграфических эквивалентов очаговых морфологических изменений паренхимы пересаженной почки. Многомерный дискриминантный анализ позволил интегрировать функциональные радионуклидные критерии и ультразвуковые показатели внутриорганного кровотока для распознавания патологии почечного трансплантата и своевременной коррекции лечебных мероприятий, а также оптимизировать подход к применению биопсии. Обобщение полученных результатов представлено на схеме лучевого мониторинга реципиентов, в которой отражено применение методов для диагностики постренотрансплантационных осложнений (рисунок 45).

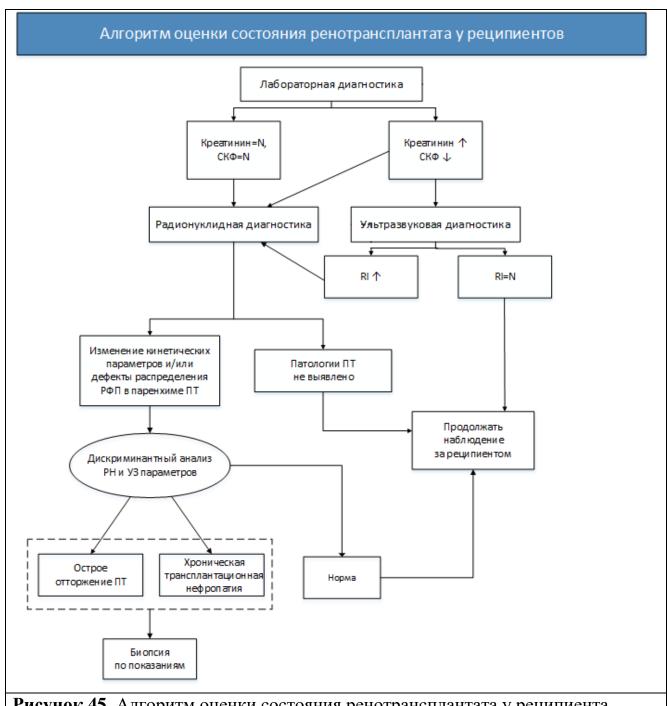


Рисунок 45. Алгоритм оценки состояния ренотрансплантата у реципиента.

### ВЫВОДЫ

- 1. Разработанный комплекс информационных технологий для реносцинтиграфии пересаженной почки позволяет объективизировать функциональные нарушения путем деконволюционного анализа кинетики радиофармпрепарата и морфологические изменения паренхимы аллотрансплантата на основе яркостных и геометрических характеристик при пороговой обработке сцинтиграмм.
- 2. Радионуклидная визуализация является высокоинформативным методом диагностики постренотрансплантационных осложнений. Максимальные значения диагностической эффективности ( $AU_{ROC}$ ) параметров динамической реносцинтиграфии составили при остром отторжении  $0.97\pm0.006$  и  $0.95\pm0.002$  при хронической трансплантационной нефропатии. Использование реносцинтиграфии уменьшает долю ложноотрицательных результатов на 22.2% 34.9% в зависимости от характера патологии аллотрансплантата.
- 3. Очаговые дефекты паренхимы имеют высокую распространенность на реносцинтиграммах ренотрансплантата (82,6%) и снижают функциональные возможности пересаженной почки. Увеличение выраженности локальных дефектов функции аллотрансплантата при повторных исследованиях отмечено у 64,8% реципиентов.
- 4. Дискриминантная модель для оценки ренотрансплантата на основе радионуклидных и ультразвуковых параметров обладает наибольшей точностью в дифференциальной диагностике острого отторжения, не показывая ошибочных интерпретаций. Доля правильных решений многомерного анализа при распознавании нормального состояния пересаженной почки несколько ниже (87,8%), и наименьшая эффективность достигается в отношении хронической трансплантационной нефропатии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. Реносцинтиграфию необходимо включать в план обследования реципиентов с пересаженной почкой для своевременной диагностики дисфункции ренотрансплантата.
- 2. Мониторинг состояния ренотрансплантата рекомендуется проводить с использованием предложенных информационных технологий для постпроцессорной обработки результатов динамической реносцинтиграфии на основе деконволюционного анализа и количественной оценки распределения РФП в паренхиме пересаженной почки. Выбор медуллярной зоны интереса ренотрансплантата и определение кинетики тубулотропного радиофармпрепарата в данной области позволяет уточнить функциональное состояния органа.
- 3. Формирование очаговых изменений паренхимы в пересаженной почке требует тщательного наблюдения за состоянием реципиента и оптимизации терапии, так как является предиктором ухудшения функции ренотрансплантата за счет возможного нарастания объема нефункционирующей ткани. Суммарное изображение паренхиматозной фазы динамической реносцинтиграфии имеет достаточную информативность и может быть использовано для визуального изучения и постпроцессорной обработки радионуклидного изображения почечного трансплантата.
- 4. Максимальная эффективность многомерного анализа для дифференциальной диагностики постренотрансплантационных осложнений достигается при использовании комплекса радионуклидных и ультразвуковых параметров, которые следует применять в дискриминантной модели для классификации нормального состояния, острого отторжения и хронической нефропатии ренотрансплантата.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТТП – аллотрансплантация трупной почки

ДАП – дуговая артерия почки

ДПА – диаметр почечной артерии

Зв – зиверт

ЗИ – зона интереса

ИВ – индекс выведения

ИКЗ – индекс кортикальной задержки

ИН – индекс накопления

ИСОИ РАН — институт систем обработки изображений Российской академии

наук

КТ – компьютерная томография

МБк – мегабеккерель

МГц – мегагерц

МДкАП – междольковая артерия почки

МНК – метод наименьших квадратов

ОКН – острый канальцевый некроз

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОО – острое отторжение

ОФЭТ – однофотонная эмиссионная томография

ПБ – пункционная биопсия

ППТ – паренхима почечного трансплантата

ПТ – почечный трансплантат

РФП – радиофармпрепарат

СамГМУ – Самарский государственный медицинский университет

СИ – секреторный индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПТ— средняя зона почечного трансплантата

СТВ – среднее транзитное время

СЦТОиТ – Самарский центр трансплантации органов и тканей

ТП – трансплантация почки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

XTH – хроническая трансплантационная нефропатия

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ABd – расстояние Андерсона-Бахадура (Anderson-Bahadur distance)

AU<sub>ROC</sub> – площадь под ROC-кривой

В – яркостной параметр сцинтиграмм

DTPA — диэтилентриаминопентоацетат

DMSA – 2,3-димеркаптоянтарная кислота

К пт/а – отношение максимальных амплитуд кривых почечного транс-

плантата и аорты

М – среднее арифметическое значение

MAG3 – меркаптоацетилтриглицириновая кислота

MDRD – the Modification of Diet in Renal Disease Study

MTT – Mean Transaction Time – среднее транзитное время

OIH – ортойодгиппуран

р – уровень достоверности результата исследования

PI – пульсаторный индекс

PVP и PVN – прогностичность положительного и отрицательного результа-

TOB

r – коэффициент корреляции

RI – индекс резистивности (сопротивления)

ROC-кривая – характеристическая кривая (receiver operating characteristic)

r<sub>s</sub> – коэффициент корреляции Спирмена

S – геометрический параметр сцинтиграмм (площадь)

SD – стандартное (среднее квадратичное) отклонение

Sn – чувствительность теста

Sp – специфичность теста

T1/2 — время полувыведения РФП

Т20 – индекс ретенции (остаточная активность на 20 минуте)

Т80 – время, когда максимальное значение кривой уменьшается на

20%

Тmax – время максимального накопления РФП

Тmax a – время максимального накопления РФП брюшной частью аорты

 $\Delta t$  — время аортопочечного транзита

Vdiast – скоростные параметры кровотока в диастолу

Vflow – объёмная скорость кровотока

Vsist – скоростные параметры кровотока в систолу

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Ангионефросцинтиграфия при оценке функции почечного трансплантата / М.Ш. Хубутия, Н.Е. Кудряшова, О.Г. Синякова, Е.Н. Ходарева и др. // Трансплантология. 2011. № 1. С. 28-32.
- 2. Бердышев, В.И. Аппроксимация функций, сжатие численной информации / В.И. Бердышев, Л.В. Петрак. Екатеринбург: УрОран. 1999. 296 с.
- 3. Ваганов, А.Н. Опыт и проблемы трансплантации почки детям в Российской детской клинической больнице / А.Н. Ваганов, А.Л. Валов // Детская больница. 2013. № 1. С. 22-27.
- 4. Ватазин, А.В. Трансплантация почки как оптимальный метод лечения хронической болезни почек / А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев // Лечебное дело. 2013. № 3. С. 47-52.
- 5. Веснина, Ж.В. Диагностические возможности радионуклидной реносцинтиграфии в выявлении дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью / Ж.В. Веснина // Медицинская визуализация. 2016. № 2. С. 16-21.
- 6. Веснина, Ж.В. Радионуклидная диагностика в нефрологии и урологии / Ж.В. Веснина // Радионуклидная диагностика для практических врачей / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT. 2004. Гл. 2.5. С.157-180.
- 7. Витальная компьютерная морфометрия лимфоцитов как неинвазивный метод диагностики острого отторжения почечного трансплантата / А.Л. Валов, И.А. Василенко, А.В. Ватазин, И.В. Троянский и др. // Альманах клинической медицины. 2009. № 20. С. 77-82.
- 8. Витальная компьютерная морфометрия лимфоцитов в диагностике острого отторжения почечного аллотрансплантата / А.В. Ватазин, И.А. Василенко, А.Л. Валов, В.Б. Метелин и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. N = 4. C. 18-25.

- 9. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с.
- 10.Влияние плазмофереза на функцию и внутриорганный кровоток почечного аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде / В.И. Садовников, В.А. Сандриков, М.М. Каабак, А.А. Синютин и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2003. -№ 3. C. 21-30.
- 11.Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике осложнений после трансплантации печени, почки и поджелудочной железы / М.Ш. Хубутия, Р.Ш. Муслимов, И.Е. Попова, М.С. Новрузбеков М.С. и др. // Трансплантология. -2015. -№ 3. C. 37-46.
- 12.Возможность полной отмены иммуносупрессии в отдаленные сроки после трансплантации почки / В.А. Горяйнов, М.М. Морозова, Е.Н. Платова, И.Р. Курбангулов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2006. -№ 2. C. 62-64.
- 13.Возможности ультразвуковой диагностики редкого осложнения аденовирусного поражения почечного аллотрансплантата / Н.А. Крайник, В.И. Садовников, Е.Н. Платова, В.А. Сандриков, Е.М. Пальцева, М.М. Морозова, С.Е. Соловьева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016. № 2. С. 17-26.
- 14. Галлеев, Р.Х. Урологические проблемы при пересадке почки / Р.Х. Галлеев, Ш.Р. Галлеев // Медицинский альманах. Спецвыпуск. 2008. —Трансплантология. С. 37-39.
- 15. Грузман, И.С. Цифровая обработка изображений в информационных системах / И.С. Грузман, В.С. Киричук. Новосибирск: НГТУ, 2002. 352 с.
- 16. Данович, Г.М. Руководство по трансплантации почки / Г.М. Данович. Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 848 с.
- 17. Данович, Г.М. Руководство по трансплантации почки / Г.М. Данович. Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 472 с.
- 18. Динамика показателей белкового обмена в сыворотке крови в оценке отторжения почечного трансплантата / М.Р. Мавлютова, М.Л. Золотавина, А.В. Братова //

- Приоритетные научные направления: от теории к практике. -2016. -№ 24-1. C. 17-22.
- 19. Дьяконов, В. П. Справочник по алгоритмам и программам на языке бейсик для персональных ЭВМ / В.П. Дьяконов. Москва: Наука, 1987. 240 с.
- 20.3 окоев, А.К. Влияние вертикальной кранио-каудальной инверсии трансплантата на кровотоки в трансплантированной почке / А.К. Зокоев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2006. -№ 3. С. 18-24.
- 21.Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с почечной недостаточностью, после трансплантации почки, с сахарным диабетом и иммуносупрессией. Рекомендации европейской ассоциации урологов / М. Grabe, R. Bartoletti, Т.Е. Bjerklund-johansen, H.M. Çek et al. // Эффективная фармакотерапия. -2015. -№ 6. C. C. C. C. C.
- 22.Исмаилова, Г.Н. Оценка функций почек по проценту захвата поправки на распад 99mTc / Г.Н. Исмаилова, О.Е. Шлыгина // Клиническая Медицина Казахстана. -2014. № S1-1. C. 26-34.
- 23.Использование радионуклидного метода диагностики в клинической практике / Ф.М. Беня, А.И. Костюченко, Т.Д. Джанелидзе, Е.В. Наумов // Главный врач. 2007. № 1 (9). С. 7-9.
- 24. Капишников, А.В. Компьютерная обработка сцинтиграфических изображений легких / А.В. Капишников, Н.И. Глумов // Компьютерная оптика. 2003 № 25. С. 120-127.
- 25. Кокуев, А.Г. Решение задач оптимизации в среде MATLAB / А.Г. Кокуев. Астрахань: АГТУ, 2009. 29 с.
- 26. Королюк, И.П. Медицинская информатика: учебник / И.П. Королюк. Самара: ООО «Офорт»: ГБОУ ВПО «СамГМУ», 2012. 244 с.
- 27. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно- обоснованная медицинская практика: монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель Самара, 2000. 116 с.

- 28. Лазарева, Е.Н. Радионуклидные методы исследования почек / Е.Н. Лазарева, М.Л. Чехонацкая // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т. 5. № 6. С. 906-910.
- 29. Линник, Ю.В. Метод наименьших квадратов и основы математикостатистической теории обработки наблюдений / Ю.В. Линник. – Москва, 1958. – 336 с.
- 30.Лишманов, Ю.Б. Сцинтиграфическая оценка нарушений сердечно-легочной гемодинамики и функциональной активности почек у больных ишемической болезнью сердца с недостаточностью кровообращения / Ю.Б. Лишманов, Ж.В. Веснина, Н.Г. Кривоногов // Вестник рентгенологии и радиологии. 2013. —№ 4. С. 18-24.
- 31.Методы профилактики острых кризов отторжения и особенности течения раннего периода после пересадки почки у больных с высоким уровнем сенсибилизации / О.Н. Ржевская, Н.В. Тарабанько, Б.Н. Морозов, С.Ю. Епифанов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. − 2006. − № 5. − С. 18-21.
- 32.Микроморфометрический анализ почечных аллотрансплантатов в зависимости от способа восстановления мочевых путей / Н.Н. Бабенко, А.Л. Зокоев, М.М. Морозова, М.М. Каабак // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2005. -№ 2. -C. 9-14.
- 33. Морфологические особенности позднего отторжения трансплантированной почки и их прогностическое значение / Е.С. Столяревич, Л.Ю. Артюхина, И.Г. Ким, Л.Г. Куренкова др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Том XVI, № 2. С. 30-38.
- 34.Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (u-ngal) в оценке почечной функции у больных после аллотрансплантации почки / А.А Еременко, Н.М. Минболатова, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко // Анестезиология и реаниматология. 2014. Т. 59, № 5. С. 10-15.
- 35. Некоторые аспекты изучения качества жизни реципиентов после трансплантации почки / Е.П. Волынчик, М.М. Каабак, И.И. Стенина, Э.М. Балакирев и др. //

- Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Том XI. № 4. С. 26-29.
- 36.Низамова, Р.С. Особенности выживаемости больных после трансплантации почки / Р.С. Низамова, Р.Д. Салимзянова, Е.Н. Легошина // В сборнике: Нерешенные проблемы профилактики и лечения урологических заболеваний. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию клиник СамГМУ. Под ред. Н.С. Низамовой. 2015. С. 50-51.
- 37. Нозологические составляющие хронической болезни почек: терминология, эпидемиологические особенности и их удельный вес в структуре патологии органов мочевой системы (обзор литературы). Часть 2 / О.В. Антонов, Ю.Ю. Китаева, И.В. Антонова, А.А. Комарова и др. // Вестник СурГУ. Медицина. 2013. № 2 (16). С. 4-8.
- 38.Обработка данных в радионуклидной диагностике / Е.Д. Котина, Д.А. Овсянников, В.А. Плоских, А.В. Бабин и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. -2014. -№ 1. C. 174-175.
- 39.Общее руководство по радиологии / под ред. Н. Petterson. Nicer. 1995. С. 1111-1191.
- 40.Практическое клиническое руководство KDIGO по ведению пациентов после трансплантации почки / В.L. Kasiske, М.G. Zeier, J.R. Chapman, J.C. Craig и др. // Трансплантология. −2013. № 2. С. 34-39.
- 41. Практическое клиническое руководство KDIGO по ведению пациентов после трансплантации почки / В.L. Kasiske, М.G. Zeier, J.R. Chapman, J.C. Craig и др. // Трансплантология. -2013. № 3. С. 46-50.
- 42.Практическое клиническое руководство KDIGO по ведению пациентов после трансплантации почки / В.L. Kasiske, М.G. Zeier, J.R. Chapman, J.C. Craig и др. // Трансплантология. −2013. № 4. С. 38-42.
- 43.Практическое клиническое руководство KDIGO по ведению пациентов после трансплантации почки / B.L. Kasiske, M.G. Zeier, J.R. Chapman, J.C. Craig и др. // Трансплантология. -2014. -№ 2. -C. 44-49.

- 44.Прокопенко, Е.И. Применение эверолимуса у de novo реципиентов почечного трансплантата / Е.И. Прокопенко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. № 2. С. 74-81.
- 45.Пузырно-мочеточниковый рефлюкс после трансплантации почки / А.Е. Лубенников, Р.Н. Трушкин, О.Л. Подкорытова // Московский хирургический журнал. 2014. № 3. С. 64-68.
- 46. Радионуклидная диагностика для практических врачей / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT. 2004. 394 с.
- 47. Радионуклидный метод в оценке функции органов до и после трансплантации / М.Ш. Хубутия, Е.В. Мигунова, А.В. Пинчук, Е.А. Тарабрин и др. // Трансплантология. -2015. -№ 3. C. 29-36.
- 48. Радионуклидный метод при неотложных состояниях и осложнениях острых заболеваний и травм / Н.Е. Кудряшова, А.С. Ермолов, Е.В. Мигунова, О.Г. Синякова и др. // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. -2014. № 2. С. 14-19.
- 49. Садовников, В.И. Внутриорганное кровообращение почки в диагностике посттрансплантационных осложнений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.41; 14.00.19 / Садовников Владимир Иванович. М., 1998. 39 с.
- 50.Совместимость по общим HLA-DR-антигенам эффективно предупреждает раннюю утрату трансплантата почки / В.Ю. Абрамов, Н.В. Тарабарко, Я.Г. Мойсюк, Н.Н. Калужина и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. N 
  verteq 5. C. 12-17.
- 51. Современные технологии в иммунологическом обеспечении трансплантированной почки / А.В. Колсанов, Л.В. Лимарева, О.П. Данильченко, С.И. Попова и др. // Медицинский альманах. 2008. Спецвыпуск. Трансплантология. С. 51-52.
- 52. Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки / Я.Г. Мойсюк, А.И. Сушков, А.В. Шаршаткин, Б.Т. Бикбов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. XVI, № 3. С. 63-75.

- 53. Современный подход к оценке состояния почечного аллотрансплантата / А.С. Никоненко, А.В. Траилин, Т.Н. Никоненко, Т.И. Остапенко и др. // Сучасні мувичні технологіі. 2009. № 1. С. 64-72.
- 54. Сосудистые осложнения после трансплантации почки / М.Ш. Хубутия, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, Н.В. Дмитриев и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2013. Т. 15, № 4. С. 31-39.
- 55. Сравнительный анализ биоэквивалентности, клинической эффективности оригинального и генетического циклоспорина после трансплантации почки / Е.С. Столяревич, С.В. Бадаева, Н.А. Томилина, И.Г. Ким и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Том XVII, № 1. С. 59-67.
- 56.Столяревич, Е.С. Поздняя дисфункция трансплантированной почки: причины, морфологическая характеристика, подходы к профилактике и лечению / Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Том XI, № 3. С. 114-122.
- 57. Столяревич, Е.С., Томилина, Н.А. Эволюция представлений о причинах поздней дисфункции трансплантированной почки / Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Том XVII, № 2. С. 113-125.
- 58. Столяревич, Е.С. Хроническая дисфункция трансплантированной почки: морфологическая картина, особенности течения, подходы к профилактике и лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.24; 14.03.02 / Екатерина Сергеевна Столяревич. М., 2010. 42 с.
- 59. Томилина, Н.А. Отдаленные результаты трансплантации почки / Н.А. Томилина, Э.М. Балакирев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2001.  $N_2$  3-4. С. 65-75.
- 60. Трансплантация почки в Гродненской области / С.Э. Савицкий, В.А. Снежицкий, Н.И. Батвинков, Э.В. Могилевец и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 3 (43). С. 102-104.

- 61. Трансплантация почки в ФГУ «ПОМЦ РОСЗДРАВА»: опыт и перспективы развития / М.В. Хазов, С.В. Романов, К.С. Липатов, Д.Б. Прилуков и др. // Медицинский альманах. 2008. Спецвыпуск. Трансплантология. С. 45-48.
- 62. Трансплантация почки: состояние проблемы, обзор литературы / Л.В. Лейзеров, А.Н. Тарасов, В.Ю. Игнатов // Вестник Челябинской областной клинической больницы. -2010. -№ 1 (8). C. 41-46.
- 63. Ультразвуковое исследование в интраоперационной оценке сосудистой патологии почечного аллотрансплантата / Н.А. Крайник, В.И. Садовников, М.М. Каабак, В.А. Сандриков, Е.Н. Платова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 4S. С. 93а.
- 64. Ультразвуковое исследование в оценке комбинированной трупной трансплантации панкреатодуоденального комплекса и почки / В.А. Сандриков, М.М. Каабак, Л.Е. Беляева, В.И. Садовников и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. − 2008. − № 4. − С. 17-24.
- 65. Ультразвуковой мониторинг в оценке функционального состояния трансплантата почки при различных схемах иммуносупрессии / Л.Е. Беляева, В.А. Сандриков, М.М. Каабак, В.И. Садовников и др. // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6,  $\mathbb{N}$  2. С. 53-57.
- 66. Шаршаткин, А.В. Анализ отдаленных результатов трансплантации почки от живого родственного донора / А.В. Шаршаткин, О.В. Азаренкова, Я.Г. Мойсюк // Медицинский альманах. 2008. Спецвыпуск. Трансплантология. С. 34-36.
- 67.Шаршаткин, А.В. Итоги 10-летнего опыта трансплантации почки от живого родственного донора / А.В. Шаршаткин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2008. -№ 5 (43). C. 52-55.
- 68. Шумаков, В.И. Трансплантология / В.И. Шумаков. Изд-во МИА, 2006. 504 с.
- 69.Шумаков, В.И. Трансплантология / под ред. акад. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995. С. 183-196.

- 70.Шутов, С.А. Редкое геморрагическое осложнение пункционной биопсии почечного трансплантата / С.А. Шутов, К.И. Данишян, Г.М. Галстян, Д.П. Максимов // Эффективная фармакотерапия. 2013. № S46. С. 20-25.
- 71.ABO-incompatible renal transplantation in developing world crossing the immunological (and mental) barrier / P.K. Jha, S.B. Bansal, S.K. Sethi, M. Jain et al. // Indian J Nephrol. -2016. Vol. 26,  $Noldsymbol{o}$  2. P. 113-118.
- 72.A double blind randomized clinical trial of remote ischemic conditioning in live donor renal transplantation / M.L. Nicholson, C.J. Pattenden, A.D. Barlow et al. // Medicine (Baltimore). -2015. Vol. 94, N 31. P. 1316.
- 73.Anderson, T.W. Classification into two multivariate normal distributions with different covariance matrices / T.W. Anderson, R.R. Bahadur // The annals of mathematical statistics. 1962. Vol. 33, № 1962. P. 420-431.
- 74.A new quantitative index for baseline renal transplant scintigraphy with 99mTc-DTPA in evaluation of delayed graft function and prediction of 1-year graft function / B. Yazici, A. Oral, C. Gokalp, A. Akgün // Clin Nucl Med. 2016. Vol. 41, № 3. P. 182-188.
- 75.An experimental model of acute humoral rejection of renal allografts associated with concomitant cellular rejection / A. Bickerstaff, R. Pelletier, J.J. Wang, G. Nadasdy et al. // Am. J. Pathol. -2008. Vol. 173, N 2. P. 347-357.
- 76.Antibody-mediated rejection criteria an addition to the Banff-97 classification of renal allograft rejection / L.C. Racusen, R.B. Colvin, K. Solez, M.J. Mihatsch et al. // Am. J. Transplant.  $2003. N_{\odot} 3. P. 708.$
- 77.A practical SPECT technique for quantitation of drug delivery to human tumors and organ absorbed radiation dose / G. Iosilevsky, O. Israel, A. Frankel, E. Even-Sapir et al. // Semin. Nucl. Med. 1989. Vol. 19. P. 33–46.
- 78.Archer, K.D. Survey on the use of nuclear renal imaging in the United States / K.D. Archer, N.E. Bolus. J. Nucl. Med. Technol. 2016. Vol. 44, № 4. P. 223-226.
- 79. Assessment of glomerular filtration rate measurement with plasma sampling: a technical review / A.W. Murray, M.C. Barnfield, M.L. Waller, T. Telford et al. // J. Nucl. Med. Technol. -2013. Vol. 41, N 2. P. 67-75.

- 80. Atypical renal artery stenosis in a renal transplant: diagnosis by radionuclide techniques / M. Powell, W.E. Drane, S. Mastin, S. Massengill et al. // J. Nucl. Med. 1994. Vol. 35,  $N_2$  6. P.1051-1053.
- 81.Banff'05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy («CAN») / K. Soleza, R.B. Colvinb, L.C. Racusenc, B. Sis et al. // Am. J. Transplant. 2007. Vol. 7. P. 518-526.
- 82.Banff'09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups / B. Sis, M. Mengel, M. Hass et al. // Am. J. Transplant. 2010. Vol. 10, No 3. P. 464-471.
- 83.Biersack, H.J. Clinical nuclear medicine / H.J. Biersack, L.M. Freeman et al. Springer. 2007. 548 p.
- 84.Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges / H.R. de Geus, M.G. Betjes, J. Bakker // Clin. Kidney J. 2012. Vol. 5,  $N \ge 2. \text{P.} 102-108$ .
- 85.Brown, E.D. Complications of renal transplantation: Evaluation with US and radio-nuclide imaging / E.D. Brown, M.Y.M. Chen, N.T. Wolfman // RadioGraphics. 2000. Vol. 20, № 3. –P. 607–622.
- 86.Bubeck, B. Renal clearance determination with one blood sample: improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle / B. Bubeck // Semin. Nucl. Med. − 1993. − Vol. 23, № 1. −P. 73-86.
- 87.Budihna, N.V. Relevance of Tc-99m DMSA scintigraphy in renal transplant parenchymal imaging / N.V. Budihna, M. Milcinski, M. Kajtna-Koselj, M. Malovrh // Clin Nucl Med. 1994. Vol. 19, № 9. –P. 782–784.
- 88. Calculating the renal output efficiency as a method for clarifying equivocal renograms in adults with suspected upper tract obstruction / S. Jain, D.T.I. Turner, P.S. Coagriff, O. Morrish // BJU Int. 2003. Vol. 92. P. 485-487.
- 89. Can technetium-99m-mercaptoacetyltriglycine replace technetium-99m-dimercaptosuccinic acid in the exclusion of a focal renal defect? / I. Gordon, P.J. Anderson, M.F. Lythgoe, M. Orton // J Nucl Med. − 1992. − Vol. 33, № 12. − P. 2090-2093.

- 90. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // Nephron. 1976. Vol. 16, № 1. P. 31-41.
- 91. Colvin, R.B. Renal transplant pathology / R.B. Colvin, V. Nickeliet, J.C. Jennette et al. // Heptinstall's Pathology of the kidney. Philadelphia: Lippincott-Raven. -2006. -P. 1348-1490.
- 92.Colvin, R.B. The renal allograft biopsy / R.B. Colvin // Kidney Int. − 1996. − № 50. − P. 1069-1082.
- 93.Comparison of camera-based <sup>99m</sup>Tc-MAG3 and 24-hour creatinine clearances for evaluation of kidney function / F.P. Esteves, R.K. Halkar, M.M. Issa, S. Grant. // AJR Am. J. Roentgenol. 2006. Vol. 187, № 3. P. 316-319.
- 94. Comparison of MRI and renal cortical scintigraphy findings in childhood acute pyelonephritis: preliminary experience / A. Kovanlikaya, N. Okkay, H. Cakmakci, O. Ozdoğan et al. // Eur. J. Radiol. 2004. Vol. 49, № 1. P. 76-80.
- 95.Cosgriff, P.S. The urinary tract / P.S. Cosgriff / Practical Nuclear Medicine / P.F. Sharp, H.G. Gemmell, A.D. Murray // Springer. 2005. P. 205-230.
- 96. Coulthard, M.G. Reflux nephropathy in kidney transplants, demonstrated by dimercaptosuccinic acid scanning / M.G. Coulthard, M.J. Keir // Transplantation. 2006. Vol. 82, No.2 P. 205-210.
- 97. Course and relevance of arteriovenous fistulas after renal transplant biopsies / A. Schwarz, M. Hiss, W. Gwinner, T. Becker et al. // Am J Transplant. 2008. Vol. 8. P. 826-831.
- 98. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion / A.P. Monaco, J.F. Jr Burke, R.M. Ferguson, P.F. Halloran et al. // Am. J. Kidney Dis. − 1999. − № 33. − P. 150-160.
- 99. Data processing in nuclear medicine / E. Kotina, D. Ovsyannikov, V. Ploskikh, V. Latypov et al. // Cybernetics and Physics. 2014. Vol. 3 № 2. P. 55-61.
- 100. Deconvolution analysis of renal blood flow: evaluation of postrenal transplant complications / T. Chaiwatanarat, S. Laorpatanaskul, M. Poshyachinda, S. Boonvisut et al. // J. Nucl. Med. 1994. Vol. 35. P. 1792-1796.

- 101. Deconvolution analysis of the scintillation camera renogram / R.W. Kenney, D.M. Ackery, J.S. Fleming, B.A. Goddard et al. // Br. J. Radial. 1975. Vol. 48, № 540 P. 481-486.
- 102. Diagnostic Nuclear Medicine // Foreword by A.L. Baert. -2nd edition. Springer. -2005.-362 p.
- 103. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of diet in renal disease study group / A.S. Levey, T. Greene, G.J. Beck, A.W. Caggiula et al. // J Am Soc Nephrol. 1999. Vol. 10, N 11. P. 2426-2439.
- 104. Differentiation between renal allograft rejection and acute tubular necrosis by renal scan / F.L. Delmonico, K.A. McKusick, A.B. Cosimi, P.S. Russell // AJR Am. J. Roentgenol. 1977. Vol. 128, № 4. P. 625-628.
- 105. Diuretic MAG3 scintigraphy (F0) in acute pyelonephritis: regional parenchymal dysfunction and comparison with DMSA / G.N. Sfakianakis, F. Cavagnaro, G. Zilleruelo, C. Abitbol, et al. // J Nucl Med. -2000. N = 41. P. 1955-1963.
- 106. Dubovsky, E.V. Radionuclide evaluation of renal transplants / E.V. Dubovsky, C.D. Russell, B. Erbas // Semin. Nucl. Med. 1995. № 25. P. 49-59.
- 107. Dubovsky, E.V. Radionuclide evaluation of renal transplants / E.V. Dubovsky, C.D.Russell // Semin. Nucl. Med. 1988. Vol. 18, № 3. P. 181-198.
- 108. Effect of induction therapy in kidney transplantation in sensitive patients: analysis of risks and benefits / M.P. Ribeiro, T.V. Sandes-Freitas, K.H. Sato, M.A. Ribeiro Junior et al. // J Bras Nefrol. -2016. Vol. 38,  $\mathbb{N}$  1. P. 82-89.
- 109. Effect of N-acetylcysteine and vitamin C on kidney allograft function biomarkers interleukin-18 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin / Z. Sahraei, J. Salamzadeh, M. Nafar Iran J. Kidney Dis. 2015. Vol. 9, N 1. P. 56-62.
- 110. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study / G.C. Oniscu, A.A. Schalkwijk, R.J. Johnson, H. Brown et al. // BMJ. 2003. Vol. 327, № 7426. P. 1261.

- 111. Evaluation of renal function from 99mTc-MAG3 renography without blood sampling / Y. Inoue, T. Ohtake, I. Yokoyama, K. Yoshikawa et al. // J. Nucl. Med. 1999. Vol. 40. P. 793–798.
- 112. Evaluation of renal transplant scintigraphy and resistance index performed within 2 days after transplantation in predicting long-term graft function / B. Yazici, A. Oral, C. Gokalp, A. et al. // Clin. Nucl. Med. -2015. Vol. 40, N7. P. 548-552.
- 113. Evaluation of the effects of recipient/donor gender on early/late postoperative renal graft functions by renal scintigraphy / S. Ayaz, E.A. Gencoglu, G. Moray, M.Y. Gozukara, M. Haberal // Exp Clin Transplant. − 2014. − Vol. 12, № 6. − P. 510-514.
- 114. Farghaly, H.R.S. Technetium-99m dimercaptosuccinic acid scan in evaluation of renal cortical scarring: Is it mandatory to do single photon emission computerized to-mography? / S.H.R. Farghaly, M.H.M. Sayed // Indian J. Nucl. Med. -2015. Vol. 30,  $Nolemath{\underline{0}} 1. -$  P. 26-30.
- 115. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study / K. Budde, F. Lehner, C. Sommerer, P. Reinke at al. // Am. J. Transplant. -2015. Vol. 15, N 1. P. 119-128.
- 116. Focal acute tubular necrosis in a renal allograft / K.C. Mange, A. Scheff, K. Brayman, D. Mozley et al. // Transplantation. 1997. Vol. 27; 64, № 10. P. 1490-1492.
- 117. Halloran, P.F. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence / P.F. Halloran, A. Melk, C. Barth // J. Am. Soc. Nephrol. -1999. No. -10. -1999.
- 118. Haribaran, S. Long-term kidney transplant survival / S. Haribaran // Am. J. Kidney Dis. 2001. Vol. 38, № 16. P. 44-50.
- 119. Howie, A.J. Reflux nephropathy in transplants / A.J. Howie, L.J. Buist, M.G. Coulthard // Pediatr Nephrol. -2002. Vol. 17,  $Noldsymbol{o}$  7. P. 485-490.
- 120. H-Y as a minor histocompatibility antigen in kidney transplantation: a retrospective cohort study / A. Gratwohl, B. Döhler, M. Stern, G. Opelz // Lancet. 2008. Vol. 372, № 9632. P. 49-53.

- 121. Immune Tolerance Network ST507 Study Group. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans / K.A. Newell, A. Asare, A.D. Kirk, T.D. Gisler et al. // J. Clin. Invest. − 2010. − Vol. 120, № 6. − P. 1836-1847.
- 122. Improved formulas for the estimation of renal depth in adults / A. Taylor, C. Lewis, A. Giacometti, E.C. Hall et al. // J. Nucl. Med. − 1993. − Vol. 34, № 10. − P. 1766-1769.
- 123. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988-1996 / S. Hariharan, C.P. Johnson, B.A. Bresnahan, S.E. Taranto et al. // N. Engl. J. Med. -2000. -№ 342. -P. 605-612.
- 124. International scientific committee of radionuclides in nephrourology (ISCORN) consensus on renal transit time measurements / E. Durand, M.D. Blaufox, K.E. Britton, O. Carlsen et al. // Semin. Nucl. Med. -2008. Vol. 38, N 1. P. 82-102.
- 125. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology / K. Solez, R.A. Axelsen, H. Benediktsson, J.F. Burdick et al. // Kidney Int. 1993. Vol. 44. P. 411-422.
- 126. Itoh, K. 99mTc-MAG3: review of pharmacokinetics, clinical application to renal diseases and quantification of renal function / K. Itoh // Ann. Nucl. Med. -2001. Vol. 15,  $N_{\odot}$  3. P. 179-190.
- 127. Fluorodeoxyglucose F(18) positron emission tomography coupled with computed tomography in suspected acute renal allograft rejection / P. Lovinfosse, L. Weekers, C. Bonvoisin, C. Bovy et al. // Am. J. Transplant. 2016. Vol. 16, № 1. P. 310-316.
- 128. Jung, S.J. Prediction of cortical defect using C-reactive protein and urine sodium to potassium ratio in infants with febrile urinary tract infection / S.J. Jung, J.H. Lee // Yonsei Med. J. -2016. Vol. 57, N 1. P. 103-110.
- 129. Kidney allografts and remaining contralateral donor kidneys before and after transplantation: assessment by quantitative (99m)Tc-DMSA SPECT / E. Even-Sapir, M. Gutman, H. Lerman, E. Kaplan et al. // J. Nucl. Med. − 2002. − Vol. 43, № 5. − P. 584-588.

- 130. Kidney transplant working group of the Canadian society of transplantation. Canadian society of transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation / G. Knoll, S. Cockfield, T. Blydt-Hansen, D. Baran et al. // CMAJ. -2005. Vol. 173, N 10. P. 1181-1184.
- 131. Kuyvenhoven, J.D. Optimal time window for measurement of renal output parameters / J.D. Kuyvenhoven, H.R. Ham, A. Piepsz // Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 2002. Vol. 5, № 2. P. 105-108.
- 132. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux / P.J. Dupont, E. Psimenou, R. Lord, J.R. Buscombe et al. // Transplantation. − 2007. − Vol. 84, № 3. − P. 351-355.
- 133. Levinsky, N.G. Pathophysiology of acute renal failure / N.G. Levinsky // N. Engl. J. Med. 1977. Vol. 296. P. 1453-1458.
- 134. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study / O. Aubert, N. Kamar, D. Vernerey et al. // BMJ. -2015. Vol.31, N 351. P. 3557.
- 135. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function / A.O. Ojo, J.A. Hanson, R.A. Wolfe, A.B. Leichtman et al. // Kidney Int. − 2000. − Vol. 57, № 1. − P. 307-313.
- 136. MAG3 renal transplant tomography SPECT with a non-SPECT agent / N. Neubauer, L. Johnson, M. Lemmers, B. Petri et al. // Clin Nucl Med. -1996. Vol. 21,  $Noldsymbol{0}$  1. P. 11-14.
- 137. MAG3 renogram deconvolution in kidney transplantation: utility of the measurement of initial tracer uptake / M.T. Bajén, R. Puchal, A. González, J.M. Grinyó et al. // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38, № 8. P. 1295-1299.
- 138. Magnetic resonance imaging in the complications of kidney transplantation / M. Onniboni, M. De Filippo, R. Averna, L. Coco et al. // Radiol Med. -2013. Vol. 118,  $N_{\odot}$  5. P. 837-850.
- 139. Mason, J. Disparity between surface and deep nephron function early after renal ischemia / J. Mason, J. Welsch, T. Takabatake // Kidney Int. 1983. Vol. 24. P. 27-36.

- 140. Monitoring renal function: a prospective study comparing camera-based technetium-99m mercaptoacetyltriglycine clearance and creatinine clearance / R. Halkar, A. Taylor, A. Manatunga, M.M. Issa et al. // Urology. 2007. Vol. 69, № 3. P. 426-430.
- 141. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group / D. Mayer, J. Dmitrevski, J.P. Squifflet, T. Besse et al. // Transplantation. -1997. Vol.64, Nole 3. P. 436-443.
- 142. Multicenter trial validation of a camera based method to measure Tc-99m mercaptoacetyltriglycine or Tc-99m MAG3 clearance / A. Taylor, A. Manatunga, K. Morton, L. Reese et al. // Radiology. 1997. Vol. 204. P. 47–54.
- 143. Nankivell, B.J. The natural history of chronic allograft nephropathy / B.J. Nankivell, R.J. Borrows, C.I. Fung // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 2326-2333.
- 144. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging / P. Marckmann, L. Skov, K. Rossen, A. Dupont et al. // J. Am. Soc. Nephrol. − 2006. − № 17. − P. 2359–2362.
- 145. Obstructive nephropathy: comparison between parenchymal transit time index and frusemide diuresis / K.E. Britton, M.K. Nawaz, H.N. Whitfield, C.C. Nimmon et al. // Br. J. Urol. − 1987. − Vol.2 № 59. − P. 121-132.
- 146. Othman, S. Renal cortical imaging in children: 99mTc MAG3 versus 99mTc DMSA / S. Othman, A. Al-Hawas, R. Al-Maqtari // Clin. Nucl. Med. 2012. Vol. 37 № 4. P. 351-355.
- 147. Page kidney following renal allograft biopsy early recognition and treatment / K.K. Maurya, H.S. Bhat, G. Mathew, G. Kumar // Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011.  $N_2$  22, Vol. 5 P.1012-1013.
- 148. Pascual, M. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation / M. Pascual, T. Theruvath, T. Kawai et al. // N. Engl. J. Med. 2002. № 346. P. 580-590.
- 149. Patel, K.N. Comparison between Doppler ultrasound resistive index, serum creatinine, and histopathologic changes in patients with kidney transplant dysfunction in ear-

- ly posttransplantation period: A single center study with review of literature / K.N. Patel, N.A. Patel, S.P. Gandhi // Saudi. J. Kidney Dis. Transpl. 2016. Vol. 27, № 3. P. 533-538.
- 150. Perrella, R. Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and review of the literature / R. Perrella, A. Duerincky, F. Tessler et al. // Am J Kidney Dis. -1990. N 15. P.544 550.
- 151. Piepsz, A. Pediatric applications of renal nuclear medicine / A. Piepsz, H.R. Ham // Semin. Nucl. Med. 2006. Vol. 36, № 1. P. 16-35.
- 152. Post-transplant lymphocele: an unusual cause of acute urinary retention mimicking urethral injury / E.C. Hwang, T.V. Kang, Y.S. Koh, J.C. Kim et al. // Int J Urol. -2006. Vol. 13, N4. P. 468-470.
- 153. Posttransplant renal function in the first year predicts longterm kidney transplant survival / S. Hariharan, M. McBride, W.S. Cherikh, C.B. Tolleris et al. // Kidney Int. 2002. Vol. 62. P. 311–318.
- 154. Prediction of renal transplant survival from early postoperative radioisotope studies / C.D. Russell, H. Yang, R.S. Gaston, S.L. Hudson // J. Nucl. Med. 2000. № 41. P. 1332-1336.
- 155. Procedure guideline for renal cortical scintigraphy in children / G.A. Mandell, D.F. Eggli, D.L. Gilday, S. Heyman et al. //J. Nucl. Med. − 1997. − Vol. 38, № 10. − P. 1644-1646.
- 156. Quantitative scintigraphic parameters for the assessment of renal transplant patients / el T.A. Maghraby, van B.L. Eck-Smit, de J.W. Fijter, E.K. Pauwels //Eur J Radiol. 1998. Vol. 28,  $\mathbb{N}$  3. P. 256-269.
- 157. Radionuclide Investigations of urinary tract in the era of multimodality imaging / A. Boubaker, J.O. Prior, J.Y. Meuwly, A. Bischof-Delaloye // J. Nucl. Med. -2006. Vol. 47,  $Nolemath{?}$  11. P. 1819-1836.
- 158. Radmehr, A. Serial resistive index and pulsatility index for diagnosing renal complications in the early posttransplant phase: improving diagnostic efficacy by considering maximum values / A. Radmehr, A.B. Jandaghi, A.P.H. Taheri, M.

- Shakiba // Experimental and clinical transplantation. 2008. Vol. 6, № 2. P. 161-167.
- 159. Rao, K.V. Acute graft rejection in the late survivors of renal transplantation / K.V. Rao, B.L. Kasiske, P.M. Bloom. –Transplant. 1989. № 47. P. 290-292.
- 160. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplantant recipients. American Society of Transplantation / B.L. Kasiske, M.A. Vazquez, W.E. Harmon, R.S. Brown et al. // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Suppl. 15. P. 1-86.
- 161. Renal allograft accumulation of technetium-99m sulfur colloid as a predictor of graft rejection / B. Einollahi, P. Bakhtiari, N. Simforoosh, R. Amirjalali et al // Transplant Proc. 2005. Vol. 37, № 7. P. 2973-2975.
- 162. Renal artery stenosis evaluation: diagnostic performance of gadobenate dimeglumine-enhanced MR angiography comparison with DSA / G. Soulez, M. Pasowicz, G. Benea, L. Grazioli et al. // Radiology. 2008. № 247. P. 273–285.
- 163. Renal clearance of technetium-99m-MAG3: normal values / C.D. Russell, Y. Li, H.N. Kahraman, E.V. Dubovsky // J. Nucl. Med. 1995. Vol. 36. P. 706-708.
- 164. Renal ischemia: does sex matter? / M.P. Hutchens, J. Dunlap, P.D. Hurn, P.O. Jarnberg // Anesth Analg. 2008. Vol. 107, № 1. P. 239-249.
- 165. Renal transplantation parenchymal complications: what Doppler ultrasound can and cannot do / A. Granata, P. Di Nicolò, V.R. Scarfia, M. Insalaco, P. Lentini, M. Veroux, P. Fatuzzo, F Fiorini // J. Ultrasound. 2014. Vol. 29; 18, № 2. P. 109-116.
- 166. Renal transplant: nonenhanced renal MR angiography with magnetization-prepared steady-state free precession / X. Liu, N. Berg, J. Sheehan, X. Bi et al. // Clin Nucl Med. -2009. Vol. 251, N 2. P. 535-542.
- 167. Renal transplant imaging using magnetic resonance angiography with a nonnephrotoxic contrast agent / M.R. Bashir, T.A. Jaffe, T.V. Brennan, U.D. Patel et al. // Transplantation. -2003. Vol. 96, N 1. P. 91-96.
- 168. Renal transplant nuclear tomography using Tc-99m MAG3 / N.J. Neubauer, L.J. Johnson, M.J. Lemmers, B.B. Haas et al. // Clin Nucl Med. 1996. Vol. 21, № 11. P. 851-854.

- 169. Renal uptake of 99mTc-dimercaptosuccinic acid is dependent on normal proximal tubule receptor-mediated endocytosis / K. Weyer, R. Nielsen, S.V. Petersen, E.I. Christensen et al. // J. Nucl. Med. -2013. Vol. 54, N 1. P. 159-165.
- 170. Report of the radionuclides in nephrology committee for evolution of transplanted kidney (review of techniques) / E.V. Dubovsky, C.D. Russell, A. Bischof-Delaloye, B. Bubeck et al. // Seminars in Nuclear Medicine. − 1999. − Vol. XXIX, № 2. − P. 175-188.
- 171. Report of the radionuclides in nephrourology committee on renal clearance / M.D. Blaufox, M. Aurell, B. Bubeck, E. Fommei et al. // J. Nucl. Med. 1996. Vol. 37, № 11. P. 1883-1890.
- 172. Reversed diastolic flow in the renal transplant: perioperative implications versus transplants older than 1 month / M.E. Lockhart, C.G. Wells, D.E. Morgan, N.S. Fineberg et al. // Am. J. Roentgenol. 2008. Vol. 190, № 3. P. 650-655.
- 173. Risk factors for malignancy in Japanese renal transplant recipients / T. Imao, N.Ichimaru, S.Takahara, Y.Kokado et al. // Cancer. 2007. Vol. 109, № 10. P. 2109-2115.
- 174. Risk management of renal biopsy: 1387 cases over 30 years in a single centre / P. Stratta, C. Canavese, M. Magengo et al. // Eur J Clin Invest. 2007. № 37. P. 954-963.
- 175. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double blind, placebo-controlled study of efficacy and safety / M.W. van den Hoogen, E.G. Kamburova, M.C. Baas et al. // Am. J. Transplant. 2015. Vol. 15, № 2. P. 407-416.
- 176. Role of Tc-99m DMSA scintigraphy in the diagnosis of culture negative pyelonephritis / E.N. Levtchenko, C. Lahy, J. Lévy, H.R. Ham et al. // Pediatr. Nephrol. 2001. Vol. 16, № 6. P. 503-506.
- 177. Russell, C.D. Measurement of renal function with Tc-99m MAG3 in children and adults / C.D. Russell, A.T. Jr. Taylor, E.V. Dubovsky // J. Nucl. Med. 1996. Vol. 37. P. 588-593.

- 178. Rydahl, C. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a gadolinium-containing magnetic resonance contrast agent / C. Rydahl, H.S. Thomsen, P. Marckmann // Invest. Radiol. -2008. N 43. P. 141-144.
- 179. Sayegh, M.H. Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection / M.H. Sayegh // Kidney Int.  $-1999. N_{\odot} 56. P. 1967-1979.$
- 180. Shrestha, B.M. Strategies for reducing the renal transplant waiting list: a review / B.M. Shrestha // Exp. Clin. Transplant. 2009. Vol.7, № 3. P. 173-179.
- 181. Szabo, Z. Radiopharmaceuticals for renal positron emission tomography imaging / Z. Szabo, J. Xia, W.B. Mathews // Semin. Nucl. Med. − 2008. − Vol. 38, № 1. − P. 20-31.
- 182. Taylor, A.T. Computer-assisted diagnosis in renal nuclear medicine: rationale, methodology, and interpretative criteria for diuretic renography / A.T. Taylor, E.V. Garcia // Semin. Nucl. Med. -2014. Vol. 44, N 2. P. 146-158.
- 183. Taylor, A.T. Radionuclides in nephrourology, part 1: radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices / A.T. Taylor // J. Nucl. Med. -2014. Vol. 55, No. 4. P. 608-615.
- 184. Taylor, A.T. Radionuclides in nephrourology, part 2: pitfalls and diagnostic applications / A.T. Taylor // J. Nucl. Med. -2014. Vol. 55, N 5. P. 786-798.
- 185. Technetium-99m-MAG3 scintigraphy in acute renal failure after transplantation: a marker of viability and prognosis / M. Tulchinsky, T.J. Dietrich, D.F. Eggli, H.C. Yang // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38,  $N_2$  3. P. 475-478.
- 186. Technetium-99m sulfur colloid accumulation as a predictor of acute renal transplant rejection / S.F.Massengill, D.R.Pena, W.E.Drane, R.S.Fennell et al. // Transplantation. -1992. Vol. 54, N = 6. P. 969-973.
- 187. The effect of mammalian target of rapamycin inhibition on T helper type 17 and regulatory T cell differentiation in vitro and in vivo in kidney transplant recipients / K.W. Kim, B.H. Chung, B.M. Kim, M.L. Cho et al. // Immunology. -2015. -Vol. 144, Nole 1. -P. 68-78.

- 188. The significance of a defect on DMSA scan in children with renal transplants / C. Hutchinson, M. Beckett, P. Kiratli, I. Gordon et al. // Pediatr Transplant. -2003. Vol. 7, No. 6. P. 441-445.
- 189. Tranjugular renal biopsy. Our experience with 67 cases / I. Rychlik, I.J. Petrty, V. Tesar, A. Stejskalova et al. // Kidney blood press res. 2001. № 24. P. 207-212.
- 190. Transvenous renal transplant biopsy via a transfemoral approach / A. Schmid, J. Jacobi, M.A. Kuefner, M. Lell et al. // Am. J. Transplant. 2013 Vol. 13, № 5. P.: 1262-1271.
- 191. Tublin, M.E. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? / M.E. Tublin, R.O. Bude, J. F. Platt // AJR Am J Roentgenol. -2003 Vol. 180, N = 4. -P. 885-92.
- 192. Usefulness of the resistive index for the evaluation of transplanted kidneys // C.S. Choi, S. Lee, J.S. Kim , Y.C. Lee et al. / Transplant Proc. 1998. Vol. 30,  $\mathbb{N}$  7. P. 3074-3075.
- 193. Use of early postoperative MAG3 renal scan to predict long-term outcomes of renal transplants / U.J. Park, H.T. Kim, W.H. Cho, M.Y. Kim et al. // Exp. Clin. Transplant. -2013. Vol. 11, № 2. P. 118-121.
- 194. Utility of serial Doppler ultrasound scans for the diagnosis of acute rejection in renal allografts / A.K. Sharma, R. Rustom, A. Evans, D. Donnolly et al. // Transpl. Int.  $2004. N_{\odot} 17. P. 138-144.$
- 195. Validation of renal output efficiency as an objective quantitative parameter in the evaluation of upper urinary tract obstruction / T. Chaiwatanarat, A.K. Padhy, J.B. Bomanji, C.C. Nimmon et al. // J. Nucl. Med. − 1993. − Vol.5, № 34. − P. 845-848.
- 196. Validity of the mean parenchymal transit time as a screening test for the detection of functional renal artery stenosis in hypertensive patients / A.A. Nahhas, A.J. Marcus, J. Bomanji, C.C. Nimmon et al. // Nucl. Med. Commun. 1989. Vol. 10, N0 11. P. 807-815.
- 197. Vesnina, Zh.V. Evaluation of nephroprotective efficacy of hypoxic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery / Zh.V. Vesnina, Y.B. Lish-

- manov, E.A. Alexandrova, E.A. Nesterov // Cardiorenal medicine. 2016. Vol. 6,  $\mathbb{N}_{2}$  4. P. 328-336.
- 198. Williams, D.L. Teaching editorial: improvement in quantitative data analyses by numerical deconvolution techniques / D.L. Williams // J. Nucl. Med. 1979. Vol. 20,  $N_{\odot}$  6 P. 568-57.
- 199. 99mTc-DMSA imaging with tomography in renal transplant recipients with as normal lower urinary tracts / H.S. Cairns, S. Spencer, A.J. Hilson, C.J. Rudge et al. // Nephrol Dial Transplant. − 1994. − Vol. 9, № 8. − P. 1157-1161.