

Опыт применения контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациента с успешно прооперированной злокачественной опухолью почечного трансплантата

Наблюдение из практики и краткий обзор литературы

Н.И. Белавина^{1*}, Р.Н. Трушкин¹, Е.С. Иванова¹, Л.Ю. Артюхина¹, А.Е. Лубенников¹, Д.Ф. Кантимеров¹, О.В. Манченко¹, В.В. Варясин¹, Е.С. Столяревич^{1,2,3}, Э.Э. Бережная¹, И.К. Максимов¹, Ю.А. Кесарева¹, В.Н. Сморщок¹, Н.Ф. Фролова¹, Н.Н. Ветшева⁴

¹ ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

² Кафедра нефрологии, ФПДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

³ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182, Москва, Щукинская ул., д. 1, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Россия

Для цитирования: Белавина Н.И., Трушкин Р.Н., Иванова Е.С. и соавт. Опыт применения контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациента с успешно прооперированной злокачественной опухолью почечного трансплантата. Нефрология и диализ. 2021; 23(3):414-424. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-414-424

The experience in applying the contrast-enhanced ultrasonography in successfully operated patient with malignant tumor of kidney transplant

Case Study and Review of Literature

N.I. Belavina¹, R.N. Trushkin¹, E.S. Ivanova¹, L.U. Artyukhina¹, A.E. Lubennikov¹, D.F. Kantimerov¹, O.V. Manchenko¹, V.V. Varyasin¹, E.S. Stolyarevich^{1,2,3}, E.E. Berezhnaia¹, I.K. Maksimov¹, I.A. Kesareva¹, V.N. Smorshchok¹, N.F. Frolova¹, N.N. Vetsheva⁴

¹ Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya str., bld. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

³ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

⁴ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Schepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

Адрес для переписки: Белавина Наталья Ивановна
e-mail: natbelavina@mail.ru

Corresponding author: Dr. Belavina Natalya
e-mail: natbelavina@mail.ru

* <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

For citation: Belavina N.I., Trushkin R.N., Ivanova E.S. et al. The experience in applying the contrast-enhanced ultrasonography in successfully operated patient with malignant tumor of kidney transplant. *Nephrology and Dialysis*. 2021; 23(3):414-424. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-414-424

Ключевые слова: почечный трансплантат, почечно-клеточный рак, ультразвуковое исследование с контрастным усилением, парциальная нефрэктомия, нефрон-сохраняющая стратегия

Резюме

Риск развития злокачественных новообразований у реципиентов почечного трансплантата (ПТ) примерно в два раза превышает таковой по сравнению с общей популяцией. Частота встречаемости почечно-клеточного рака (ПКР) у реципиентов ПТ составляет 0,6%, ПКР чаще развивается в собственных почках пациентов (0,7% в нативных *vs* 0,2% в аллографте). Отмечается ряд особенностей распределения гистопатологических вариантов ПКР среди пациентов с ПТ в виде снижения частоты встречаемости светлоклеточной карциномы (СКК) и более широкого распространения папиллярного варианта ПКР по сравнению с общей популяцией. СКК является наиболее агрессивным вариантом ПКР в плане метастазирования и имеет худший прогноз. Большинство злокачественных опухолей в ПТ бессимптомны и выявляются случайно. Золотым стандартом неинвазивной диагностики ПКР считается проведение МСКТ с контрастным усилением (КУ). Начиная с 2000-х годов активно внедряется методика ультразвукового исследования с КУ (КУУЗИ) почечного аллографта, которая демонстрирует диагностические возможности, сопоставимые с мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) с КУ. Статья содержит краткий обзор возможностей метода КУУЗИ в диагностике патологии ПТ, излагается ряд технологических и практических аспектов применения КУУЗИ в реальной клинической практике. Представлено клиническое наблюдение диагностики и успешного хирургического лечения ПКР у пациента с сохранной функцией аллографта. Демонстрирован паттерн перфузии «быстрого накопления» и «быстрого вымывания» контрастного вещества при проведении КУУЗИ у пациента с гистологически подтвержденной СКК. Пациенту была проведена лапароскопическая резекция опухоли, функция ПТ после хирургического вмешательства не пострадала.

Представленный случай является описанием первого в РФ применения метода КУУЗИ у пациента с ПКР аллографта и позволяет познакомить широкую аудиторию клиницистов с возможностями данной методики, выступающей в качестве диагностического звена в рамках нефрон-сберегающей стратегии.

Abstract

The risk of neoplasms development among kidney transplant (KT) recipients is twice higher than in the general population. The frequency of renal cell carcinoma (RCC) occurrence in KT recipients is about 0,6%. RCC more often develops in the native kidney than in KT (0,7% *vs* 0,2%). Several histopathological features in KT recipients were noted: reduced frequency of clear cell carcinoma (CCC) and wider distribution of papillary cell carcinoma in comparison with the general population. CCC is the most aggressive type of RCC in terms of metastasis and worst prognosis. The majority of KT tumors are asymptomatic and detected by accident. Presently, contrast-enhanced multispiral computed tomography (CEMCT) is considered to be the gold standard of noninvasive diagnostics of RCC. Since the 2000s, contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) has been actively implemented. This technique demonstrates results comparable to CEMCT. The article contains a brief overview of CEUS diagnostic capabilities in cases of RCC and highlights some technological and practical aspects of CEUS application in real clinical practice. The clinical case of diagnostics and successful surgical intervention in the patient with RCC and preserved KT function is presented. The perfusion pattern of rapid contrast media wash-in and wash-out during CEUS in a patient with histologically verified CCC was demonstrated. The patient underwent laparoscopic resection of the KT tumor. The diagnosis of CCC was finally verified by the results of histological examination. KT function was not affected during and after the surgery. To the best of our knowledge, this clinical case is the first description of CEUS application in a KT recipient with CCC in the Russian Federation. The presented data allows introduction the capabilities of CEUS as a diagnostic link in nephron-sparing strategy to a wide audience of clinicians.

Key words: kidney transplant, renal cell carcinoma, contrast-enhanced sonography, partial nephrectomy, nephron-sparing strategy

Введение

В настоящее время аллотрансплантация почки (АТП) считается оптимальной модальностью заместительной почечной терапии (ЗПТ) с точки зрения увеличения продолжительности жизни пациентов, улучшения ее качества и снижения рисков сердечно-сосудистых событий [1]. Тем не менее, риск развития злокачественных новообразований после АТП возрастает по меньшей мере в два раза по сравнению с общей популяцией [2, 3]. Онкологические заболевания, наряду с инфекционными и сердечно-сосудистыми, занимают одну из ведущих позиций, определяющих заболеваемость и смертность пациентов с почечным трансплантатом (ПТ) [3].

После АТП значительно увеличиваются риски развития достаточно редких опухолевых процессов, таких как саркома Капоши (в 300 раз выше, чем в общей популяции), немеланомный рак кожи (в 2-40 раз выше), посттрансплантационные лимфо-пролиферативные заболевания (в 4-16 раз выше), рак вульвы, рак губы, анальная карцинома, гепатоцеллюлярный рак [4]. Имеет место умеренное увеличение рисков развития колоректального рака и рака легких (в 1,5-2 раза). При этом, частота встречаемости рака молочной железы и предстательной железы сопоставимы с общей популяцией [4, 5]. Среди факторов риска развития злокачественных образований необходимо учитывать мужской пол, возраст донора и реципиента, длительность гемодиализа (ГД) до АТП, увеличение доли трансплантаций трупных почек [6-8]. Высокая частота встречаемости рака *de novo* или его рецидива у реципиентов ПТ связана с персистенцией онкогенных вирусов, особенностями иммуносупрессивной терапии и измененным Т-клеточным иммунитетом [4, 9]. Следует принимать во внимание возможность переноса опухолевых клеток донора в организм реципиента вместе с ренальным трансплантатом вследствие недиагностированного или находящегося в ремиссии онкозаболевания. Инициация иммуносупрессивной терапии может привести к «пробуждению» спящих метастазов и реактивации таких заболеваний как рак легких, меланома, лимфома [10]. В случае обнаружения опухоли в ПТ необходимо дообследование донора (в случае АТП от живого донора) или парного реципиента (в случае АТП от умершего донора) для исключения развития онкологического процесса в контралатеральной почке [11].

По данным крупного метаанализа (1988-2018 гг.), частота встречаемости почечно-клеточного рака (ПКР) у реципиентов ПТ составляет 0,6%, ПКР чаще развивается в собственных почках пациентов (0,7% в нативных vs 0,2% в аллографте) [12]. Следует отметить, что частота встречаемости ПКР в диализной популяции значительно превышает таковую в общей (0,3% vs 0,005%) и напрямую зависит от продолжительности лечения ГД [8, 13]. Считается, что увели-

чение возраста доноров в ближайшей перспективе приведет к увеличению количества ПКР [6].

Существует три основных наиболее часто встречаемых типа ПКР: светлоклеточный, папиллярный и хромофобный [14]. Отмечается ряд особенностей распределения гистопатологических вариантов ПКР среди пациентов с ПТ в виде снижения частоты встречаемости светлоклеточной карциномы (СКК) 38-46% (в общей популяции 75-80%) и более широкого распространения папиллярного варианта ПКР – 42-55% (в общей популяции 10-15%) [7, 15]. СКК является наиболее агрессивным вариантом ПКР в плане метастазирования и имеет худший прогноз (5-летняя выживаемость 44-69%) [16]. Папиллярный рак, будучи менее агрессивным, зачастую носит мультифокальный характер, что затрудняет проведение нефрон-сохраняющих хирургических вмешательств [17].

По данным метаанализа J. Griffith et al., порядка 82% злокачественных опухолей в ПТ бессимптомны. В случае симптомного течения, основными клиническими проявлениями являются гематурия (30%), острое почечное повреждение (25%) и болевой синдром (20%) [7]. Большинство новообразований ПТ диагностируются случайно при проведении планового ультразвукового исследования (УЗИ) аллографта, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненных по другим показаниям [7]. Несмотря на то, что почти 80% злокачественных образований ПТ выявляются именно при проведении рутинного УЗИ [5], чувствительность и специфичность метода в диагностике образований почек невелика (46% и 12%, соответственно) [18]. Золотым стандартом неинвазивной диагностики ПКР считают проведение МСКТ с контрастным усилением (КУ). Эффективность МСКТ с КУ в диагностике опухолей почек высока (чувствительность 88% – ИКР 81-94%, специфичность 75% – ИКР 51-90%) и сопоставима с МРТ с КУ (чувствительность 87,5% – ИКР 75,25-100%, специфичность 89% – ИКР 75-96%), комбинация этих двух методов не добавляет дифференциально-диагностической ценности [19]. Начиная с 2000-х годов, активно внедряется методика УЗИ с КУ (КУУЗИ) почечного аллографта. КУУЗИ, не теряя достоинств классического УЗИ, демонстрирует диагностические возможности, сопоставимые с МСКТ с КУ. Метод обладает высокой чувствительностью – 93% (ИКР 88,75-98,25%) в диагностике образований почек, со специфичностью 72,5% (ИКР 54-97%). В настоящее время сочетание МСКТ с КУ плюс КУУЗИ или МРТ с КУ плюс КУУЗИ представляется оптимальным подходом в дифференциальной диагностике неясных новообразований почек [19]. Подходы к инструментальной диагностике новообразований ПТ не отличаются от таковых в нативных почках [20].

До недавнего времени отмена иммуносупрессии и трансплантатэктомия были двумя наиболее распространенными формами терапевтических и хирургических вмешательств. По данным метаанализа Xiao D. et al. в общей сложности 67% пациентам с ПКР (период до 2012 г.) проводилась трансплантатэктомия после отмены иммуносупрессии [21]. В настоящий момент общепризнанной является концепция нефрон-сберегающей стратегии, направленной на максимальное сохранение функции ПТ. Оптимальным нефрон-сберегающим хирургическим подходом, особенно на стадии T1a (образование ≤ 4 см), считают проведение малоинвазивного оперативного пособия в виде парциальной нефрэктомии, радиочастотной абляции (РЧА) или криоабляции (КрА) опухоли трансплантата [6, 17, 22-24]. Накапливается опыт проведения нефрон-сохраняющих оперативных вмешательств у пациентов со злокачественными образованиями ПТ, в том числе в нашей клинике [25, 26]. Дальнейшее ведение пациентов предполагает модификацию иммуносупрессивной терапии в виде коррекции дозы ингибиторов кальциневрина и применения mTOR-ингибиторов (эверолимуса или сиролимуса), поскольку препараты данной группы в иммуносупрессивных дозах оказывают прямое противоопухолевое действие и улучшают выживаемость пациентов с ПКР аллографта [7, 27].

Клиническое наблюдение

Пациент З., 1977 г. р. С 2012 г. стал отмечать повышение цифр АД до 180/100 мм рт.ст., постоянную гипотензивную терапию не принимал. В октябре 2014 г. отметил ухудшение самочувствия в виде прогрессирующей слабости, при обследовании в ГКБ № 52 выявлена терминальная почечная недостаточность, по жизненным показаниям начато лечение ГД. Выполнена биопсия почки, диагностирована тромботическая микроангиопатия (ТМА), по результатам дообследования выставлен диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). Проводились сеансы плазмообмена с замещением свежзамороженной плазмой, начато лечение экулизумабом. Через 6 месяцев, учитывая сохраняющуюся диализ-потребную почечную недостаточность без тенденции к улучшению функции ПТ, отсутствие гематологических признаков активности ТМА, терапия экулизумабом прекращена. Продолжено лечение программным ГД.

02.10.2017 выполнена операция АТП в НИИЦ ГиИО им. ак. В.И. Шумакова. Функция трансплантата немедленная. Иммуносупрессивная терапия: такролимус, преднизолон, микофенолата мофетил, интраоперационно возобновлена терапия экулизумабом. При выписке креатинин 145 мкмоль/л, мочевины 17,5 ммоль/л, гемоглобин 90 г/л, тромбоциты 240 тыс. В дальнейшем креатинин крови сохранялся на уровне 120-140 мкмоль/л.

В конце 2019 г. во время госпитализации для планового введения экулизумаба при выполнении УЗИ впервые выявлено очаговое образование ПТ. Для уточнения его характера проведено КУУЗИ.

Данные комплексного УЗИ представлены на Рис. 1. В паренхиме средней трети ПТ визуализируется округлое образование размером 2,6×2,5 см с ровным контуром, неоднородной, преимущественно солидной структуры (Рис. 1А), в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) (Рис. 1В) кровотока в ПТ прослеживается до капсулы, представлен артериальным и венозным компонентом, ангиоархитектоника правильная, в проекции образования – нарушена, режим ЦДК «подчеркивает» визуализацию образования, определяется смешанный кровоток – отчетливый по периферии (перинодулярный) и умеренный интранодулярный. Рис. 1С демонстрирует медулярную фазу контрастирования (полное контрастирование коркового и мозгового вещества паренхимы ПТ), отчетливо определяется образование ПТ, визуально несколько интенсивнее «пропитанное» контрастным препаратом (КП), виден слабый ободок гиперконтрастирования, соответствующий псевдокапсуле опухоли. При количественном анализе распределения УЗ КП (кривая «время-интенсивность») (Рис. 1D), пиковая интенсивность (PI, peak intensity) контрастирования опухоли составила «-32 dB» (максимальное значение по оси абсцисс, измеряется в децибелах), пиковая интенсивность контрастирования интактной паренхимы «-46 dB»; время достижения пика контрастирования опухоли (TTP, time to peak intensity) достигнуто на 21 сек после введения контрастного вещества, время достижения пика контрастирования интактной паренхимы – на 22 сек. Таким образом, результаты данных КУУЗИ соответствовали более интенсивному и быстрому накоплению контраста образованием.

Пациенту было выполнено МСКТ ПТ с КУ, результаты которого подтвердили данные КУУЗИ. На Рис. 2 представлена серия изображений гиперваскулярного объемного образования средней трети ренального трансплантата.

При нативном исследовании (Рис. 2А) на фоне однородной паренхимы выражена соединительнотканная разделительная борозда, паренхима выглядит однородной. В позднюю артериальную фазу (Рис. 2В) в паренхиме средней трети ПТ определяется гиперваскулярное объемное образование неоднородной структуры, активно накапливающее контрастное вещество. Рис. 2С демонстрирует нефрогенную фазу контрастирования, в которой становятся более отчетливо видны низкоплотные включения в структуре образования (микрокисты/участки некроза). В экскреторную фазу контрастирования (Рис. 2D) видно, что образование тесно прилежит к средней группе чашечек, несколько деформируя их, убедительных признаков инвазии не вы-

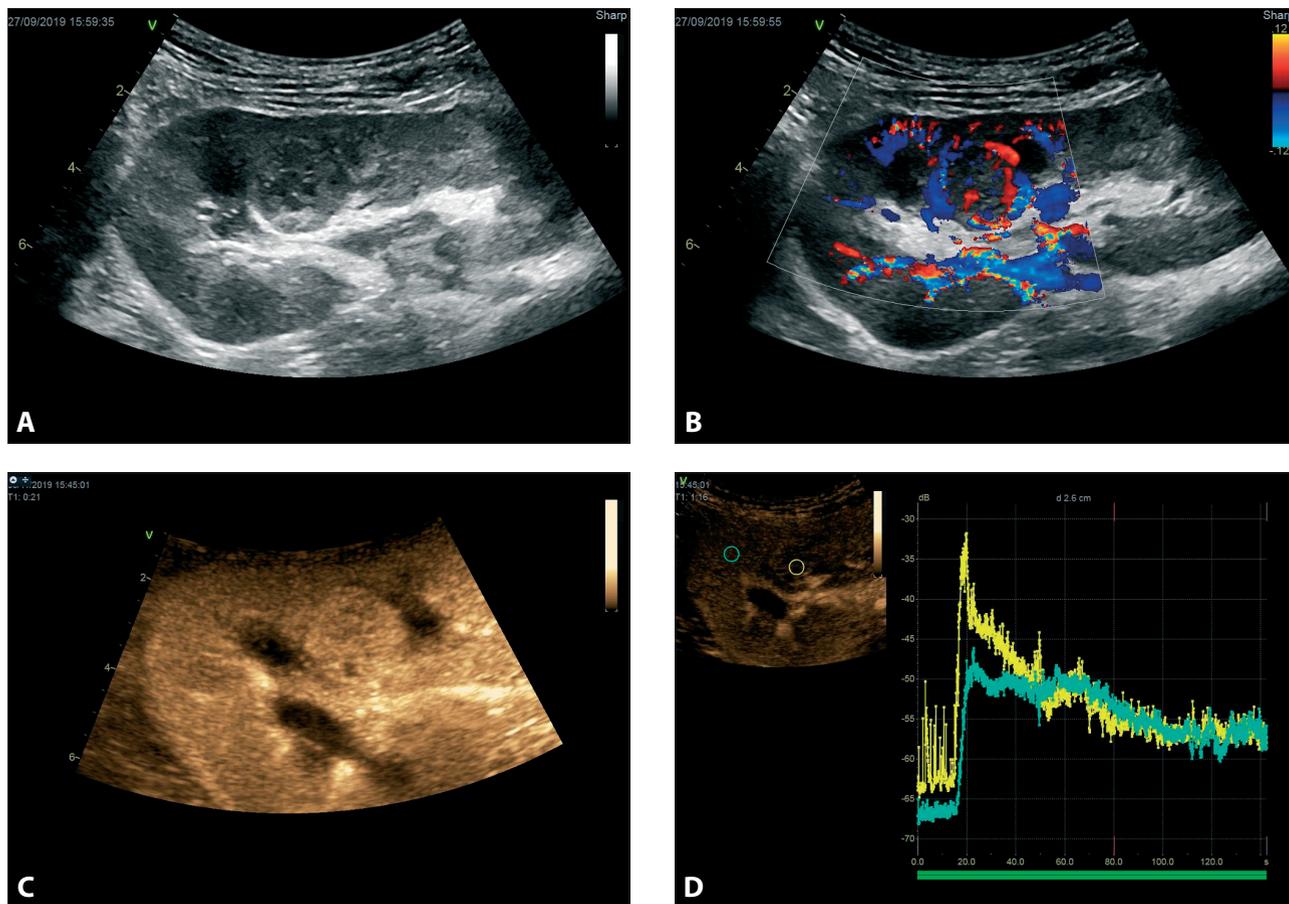


Рис. 1. Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) почечного трансплантата; **A.** Режим «серой» шкалы (В-режим); **B.** Режим цветового доплеровского картирования; **C.** УЗИ с контрастным усилением, медуллярная фаза (визуальный пик интенсивности контрастирования); **D.** Кривая «время-интенсивность», зоны интереса (ROI – region of interest) определены как «ROI желтый» – опухоль, «ROI зеленый» – интактный участок паренхимы ПТ.

Fig. 1. Comprehensive ultrasonography (US) of kidney transplant; **A.** «Gray» scale mode (B-mode); **B.** Color Doppler mapping; **C.** Contrast-enhanced US, medullary phase (visual peak of contrast intensity); **D.** «Time-intensity» curve, regions of interest (ROI) are defined as: yellow ROI – tumor, green ROI – intact parenchyma.

явлено, виден фрагмент мочеточника ПТ и фрагмент мочевого пузыря, заполненные контрастным препаратом.

В январе 2020 г. выполнена биопсия образования ПТ, выявлен светлоклеточный рак почечного трансплантата (G1), интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 2 ст. (Рис. 3).

Проведена коррекция иммуносупрессивной терапии – отменен микофенолата мофетил, продолжена двухкомпонентная иммуносупрессивная терапия (такролимус, преднизолон). После оперативного лечения предполагалось назначение эверолимуса. Пациенту планировалась орган-сохраняющее хирургическое вмешательство – резекция ПТ, однако, первоначально, в связи с отказом пациента от оперативного лечения, а в последствии – в связи с перепрофилированием стационара в учреждение для лечения пациентов с COVID-19, операция была отложена. В течение 2020 г. функция трансплантата почки оставалась стабильной (уровень креатинина крови 113-128 мкмоль/л).

В марте 2021 г. пациент госпитализирован в ГКБ № 52 для проведения резекции опухоли аллографта. Перед операцией была проведена ПЭТ-КТ, по результатам которой данных за метастазирование не получено.

31.03.2021 проведена лапароскопическая резекция опухоли ПТ.

Ход операции: после обработки операционного поля раствором йодопирона, под эндотрахеальным наркозом, после введения иглы Вереша параумбиликально в верхне-правой точке Калька, брюшная полость наполнена CO₂, наложен карбоксиперитонеум. Там же введен троакал 10 мм, выполнена обзорная лапароскопия, в правой подвздошной ямке определяется трансплантированная почка. Под видеоконтролем в брюшную полость введено 3 дополнительных троакара (10 мм в мезогастрии слева и по срединной линии над лоном, 5 мм в правом гипогастрии). При помощи аппарата Harmonic мобилизована слепая кишка. С техническими трудностями выделена общая правая подвздошная артерия, наложен эндоскопический сосудистый зажим. При помощи интракорпораль-

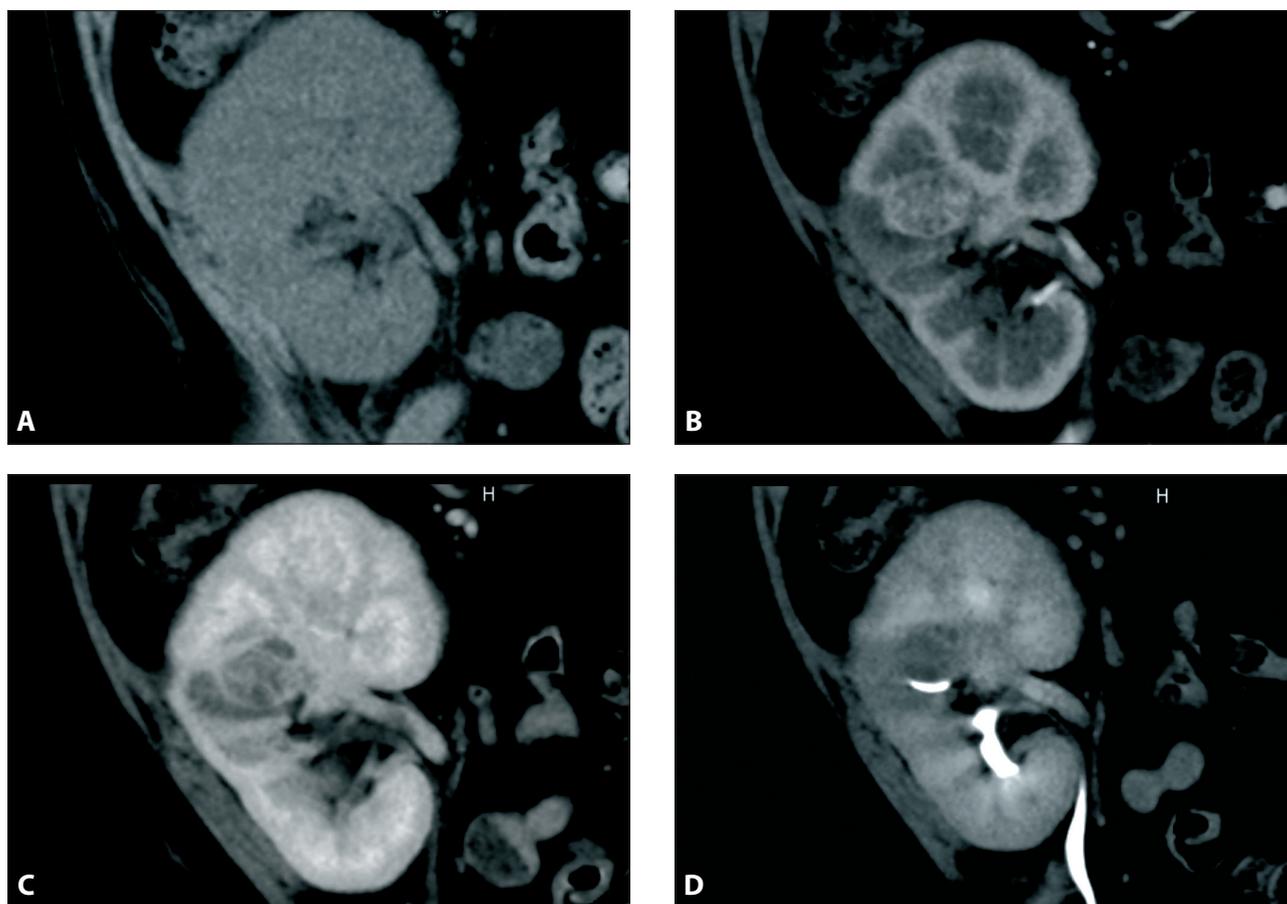


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография почечного трансплантата с в/в контрастированием и последующими мультипланарными реконструкциями изображений; **А.** Нативное исследование; **В.** Поздняя артериальная фаза; **С.** Нефрогенная фаза контрастирования; **Д.** Экскреторная фаза.

Fig. 2. Contrast-enhanced multispiral computed tomography of kidney transplant with subsequent multiplanar image reconstruction; **A.** Native phase; **B.** Late arterial phase; **C.** Nephrogenic phase; **D.** Excretory phase.

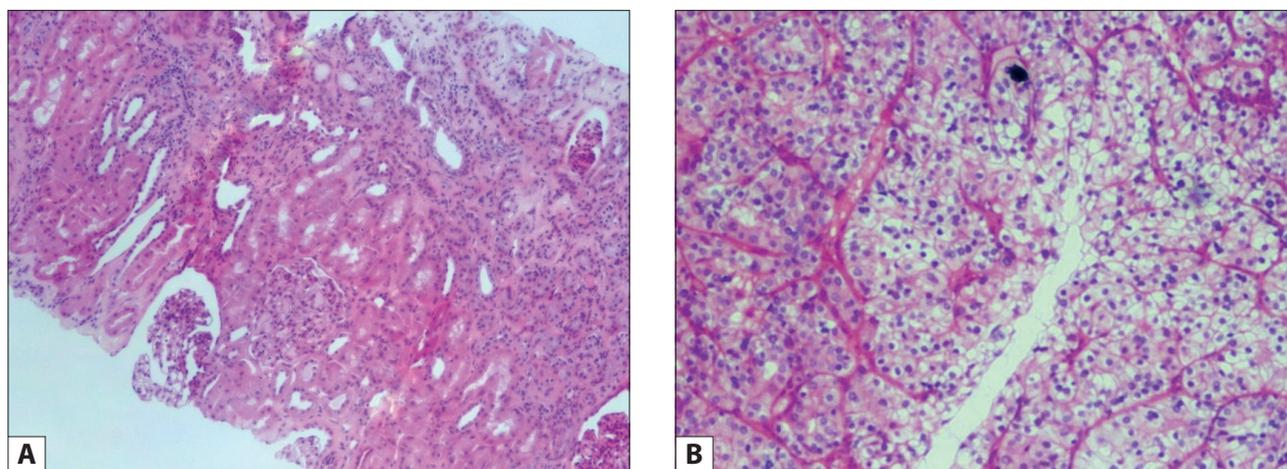


Рис. 3. А. Сохранная почечная паренхима: фокальный гломерулосклероз, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев. Окраска гематоксилин и эозин. x 100; **В.** фрагмент ткани опухоли, состоящей из клеток со светлой цитоплазмой и мелкими, гиперхромными ядрами. Окраска гематоксилин и эозин. x 200.

Fig. 3. A. Focal global glomerulosclerosis, moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy. H&E stain x 100. **B.** Clear cell renal cell carcinoma. The tumor is composed of uniform cell with clear cytoplasm and small, uniform round nuclei. H&E stain x 200.

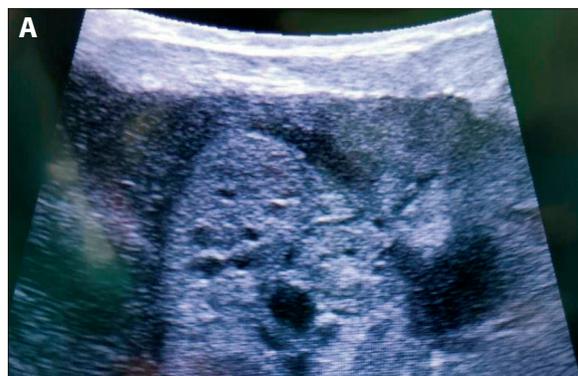
Рис. 4. Интраоперационное ультразвуковое исследование почечного трансплантата (ПТ).

А. В толще паренхимы визуализируется образование размером 2,6х2,6 см с ровным контуром, неоднородной кистозно-солидной структуры, не выходящее за пределы ПТ;
В. Лапароскопический ультразвуковой датчик (внешний вид), позволяющий проводить исследование во время лапароскопической операции.

Fig. 4. Intraoperative ultrasonography of kidney transplant (KT).

A. The heterogeneous, smooth contour, cystic-solid mass 2.6x2.6 cm, not going beyond KT;

B. Intraoperative ultrasound probe, used during laparoscopic surgery.



ного УЗ датчика определена локализация опухоли почки (Рис. 4А, 4В), намечена зона резекции. Острым путем произведена энуклеорезекция опухоли. Зона резекции ушита непрерывным, двурядным, 8-образным швом нитью V-lock. Края резекции сопоставлены. Зажим с артерии снят. Экспозиция 15 мин. Кровотечения нет. Зажим и опухоль удалены. В малый таз через порт в правом мезогастрii установлен страховой дренаж. Троякары удалены. Послойное ушивание ран. Швы на кожу. Асептическая повязка.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 6-е сутки пациент был выписан домой.

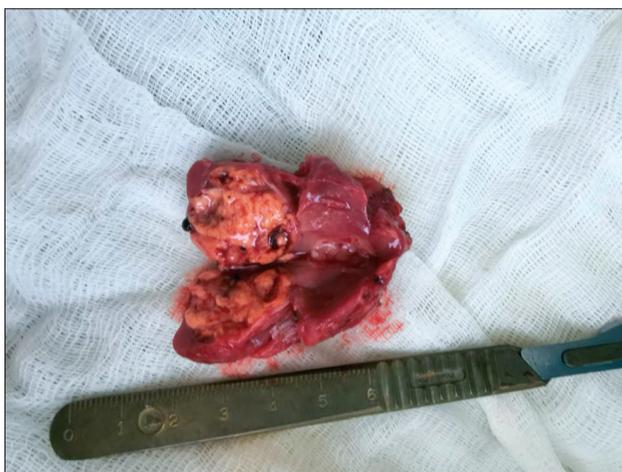


Рис. 5. Макропрепарат фрагмента почечного трансплантата с опухолью.

Fig. 5. The slice of kidney transplant with tumor (macropreparation).

При выписке креатинин крови 128 мкмоль/л. Через месяц после оперативного лечения к проводимой иммуносупрессивной терапии такролимусом и преднизолоном добавлен эверолимус, функция трансплантата стабильная (креатинин крови 127 мкмоль/л).

Данные патоморфологического исследования (макропрепарат) (Рис. 5): в лабораторию доставлен фрагмент почки размером 4,0×3,0×2,5 см, на разрезе которого определяется округлое образование размером 2,5×2,5×2,0 см серо-желтого цвета без отчетливой капсулы с единичными очаговыми кровоизлияниями.

При гистологическом исследовании опухолевое образование имеет преимущественно солидное строение с включением мелких кист и представлено клетками со светлой цитоплазмой без ядрышек в гиперхромных ядрах (Рис. 6А). В опухолевой ткани определяются очаги некрозов и кровоизлияний разной давности (Рис. 6В). Образование имеет капсулу, местами с наличием опухолевых клеток (Рис. 6С). По периферии ткань почки с картиной фокального глобального гломерулосклероза, оставшиеся клубочки выглядят неизменными, в строме формирующий интерстициальный фиброз с неспецифической инфильтрацией без явлений тубулиты. Признаки отторжения отсутствуют (Рис. 6D).

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность реализации нефрон-сберегающей стратегии у пациента с верифицированным ПКР в отсутствие дисфункции ренального трансплантата. Очевидно, что выживаемость ПТ определяется

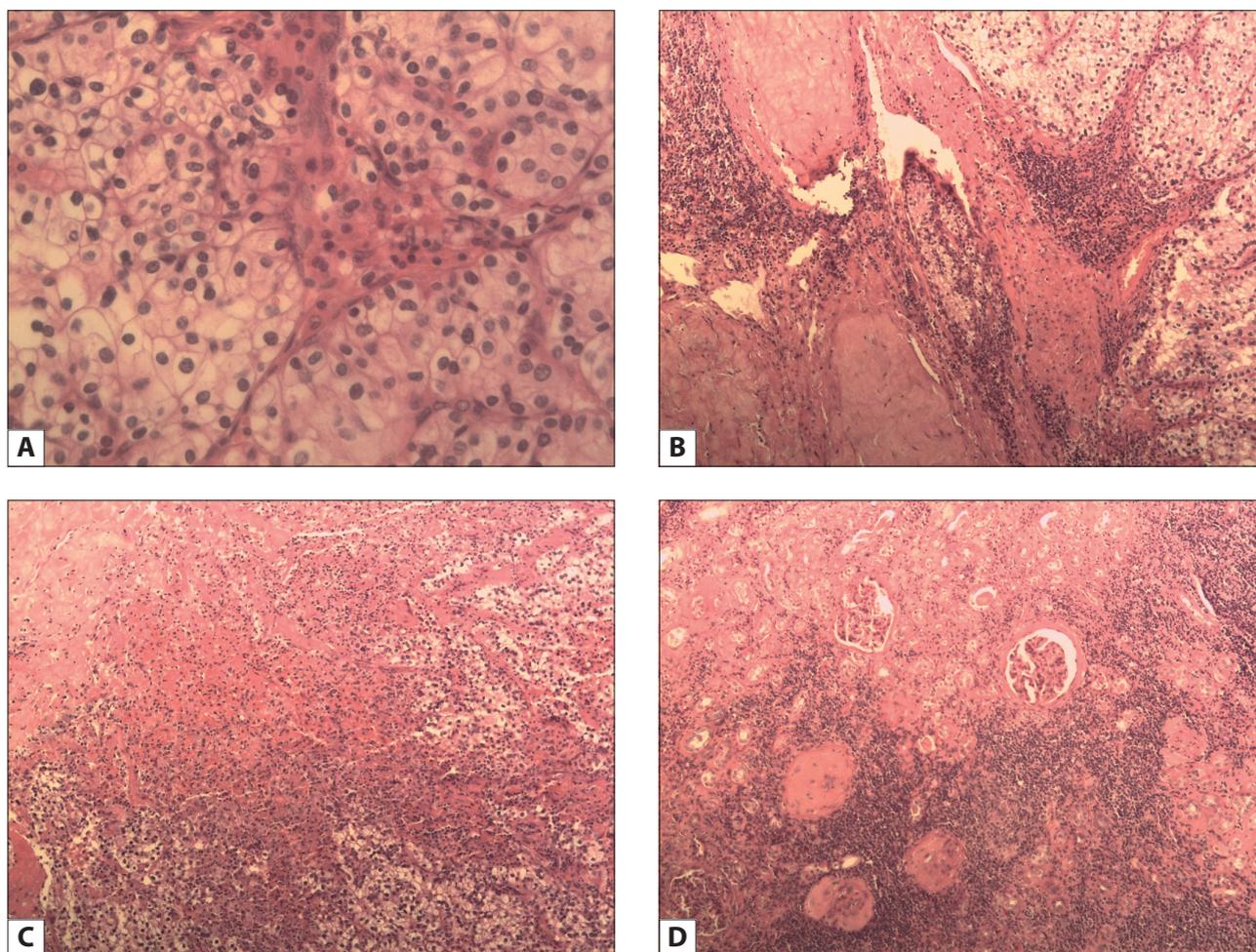


Рис. 6. Гистологическое исследование опухолевого образования в почечном трансплантате. **А.** Опухолевое образование.

Клетки со светлой цитоплазмой без ядрышек в гиперхромных ядрах. Окраска гематоксилином и эозином. x 200;

В. Опухолевое образование. Очаг некроза опухолевой ткани с явлениями организации. Окраска гематоксилином и эозином. x 100;

С. Прорастание капсулы опухоли с очаговой мононуклеарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. x 100;

Д. ПТ. Глобальный нефросклероз стромы с мононуклеарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. x 100.

Fig. 6. A. Clear cell renal cell carcinoma. The tumor is composed of uniform cell with clear cytoplasm and small, uniform round nuclei without nucleoli. H&E stain x 200. **B.** Clear cell renal cell carcinoma: area of necrosis and fibrosis H&E stain x 100. **C.** Clear cell renal cell carcinoma. tumor mass invades renal capsule. H&E stain x 100. **D.** Kidney allograft: Global glomerulosclerosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy with patchy interstitial infiltration H&E stain x 100.

целостностью подхода: от максимально безопасных инструментальных методов обследования к проведению малоинвазивных вмешательств. Представленный случай позволяет познакомить широкую аудиторию клиницистов с возможностями контраст-усиленной сонографии, выступающей в качестве диагностического звена в рамках данной стратегии.

В основе метода КУУЗИ заложен технологический механизм визуализации, который принципиально отличается от других КУ методик. Единственный сертифицированный к настоящему моменту в РФ УЗ КП Соновью (Bracco, Италия) представляет из себя микропузырьки газа (гексафторида серы) в специальной оболочке из фосфолипидов. Реологические свойства микропузырьков не отличаются от эритроцитов, они способны проникать в капилляры, увеличивая эхогенность крови в 500-1000 раз.

После введения препарата процедура занимает 3-4 мин, в дальнейшем газ выводится через легкие в течение 20-30 мин, а оболочка метаболизируется печенью [28, 29]. Таким образом, УЗ КП не проникает в почечный интерстиций, оставаясь исключительно в сосудистом русле, что обеспечивает оценку микроперфузии ПТ, превосходящую возможности других контрастных методик. Поскольку почка не участвует в метаболизме и выделении препарата (нет экскреторной фазы исследования), метод не используется для оценки состояния мочевыводящей системы. КУУЗИ демонстрирует высокий уровень безопасности, исключаются потенциальный вред воздействия ионизирующего излучения и аллергические реакции на йод-содержащие контрастные средства [30]. Применение современных гадолиний-содержащих КП существенно снижает вероятность

развития нефрогенного системного фиброза при проведении МРТ у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП [31], однако МРТ с КУ остается финансово затратным методом, противопоказан пациентам при наличии металлических имплантов и кардиостимуляторов, а также у пациентов, страдающих клаустрофобией. КУУЗИ лишено данных недостатков. При необходимости детализации результатов возможно повторное введение УЗ КП в рамках одного исследования, в том числе – непосредственно у постели больного [28, 30].

В 2017 г. были опубликованы обновленные рекомендации Европейской федерации ассоциаций ультразвука в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB) по применению КУУЗИ при внепеченочных локализациях [32]. Согласно данным рекомендациям, при обследовании почек или ренального трансплантата считается целесообразным проведение КУУЗИ: 1) для диагностики ишемических поражений (выявление инфарктов); 2) для дифференциальной диагностики опухолевых образований и анатомических структур, имитирующих опухоль (так называемые «псевдотуморы»); 3) для оценки сложных кист по классификации Bosniak (КУУЗИ позволяет охарактеризовать кистозные образования почек как доброкачественные или злокачественные с той же точностью, что и КТ с КУ и широко используется для этапного наблюдения за сложными доброкачественными кистами); 4) для идентификации абсцессов при осложненном течении пиелонефрита, а также для их последующего мониторинга.

Широко изучаются возможности КУУЗИ в диагностике солидных образований почек и ПТ. В случае обнаружения образования, в режиме пост-процессинга проводится качественный и количественный анализ архивированных данных. Качественный анализ представляет собой визуальную оценку однородности контрастирования опухоли, интенсивности ее контрастирования по сравнению с паренхимой, времени поступления КП в опухоль и его вымывания по сравнению с паренхимой (раньше, одновременно или позже) [28]. Результаты качественного анализа операторозависимы и, зачастую, ограничены возможностями зрительного анализатора исследователя. Количественный анализ подразумевает сравнение параметров кривых «время-интенсивность», отражающих процесс контрастирования определенных зон интереса (ROI), в случае наличия образования – зоны опухоли и зоны интактного фрагмента паренхимы ПТ. Рассчитываются количественные временные параметры и параметры, характеризующие объемный кровоток зон интереса (в нашем наблюдении – PI и TTP) [28].

КУУЗИ, несомненно, улучшает визуализацию границ опухоли и ее топографию, особенно в случаях спорных результатов классического УЗИ, од-

нако в настоящий момент паттерны перфузии, специфичные для определенных гистопатологических вариантов ПКР, окончательно не определены [32]. Известно, что СКК имеет повышенную васкуляризацию, в то время как папиллярный и хромофобный варианты ПКР гипо- или аваскулярны. Эта особенность широко используется для дифференциальной диагностики образований при проведении МСКТ или МРТ с КУ, гиперконтрастирование опухоли считают сильным предиктором для СКК [33]. Большинство исследователей применяют подобный подход при оценке результатов КУУЗИ опухолевых образований нативных почек и почечного аллографта [34-38]. В представленном наблюдении при проведении КУУЗИ наблюдалось более интенсивное контрастирование опухоли по сравнению с паренхимой, контрастирование образования носило умеренно неоднородный характер, что определялось наличием зон некроза. Количественный анализ подтвердил активную васкуляризацию образования, результаты КУУЗИ совпали с данными МСКТ с КУ, наличие СКК было верифицировано гистологическим исследованием.

Заключение

К настоящему моменту накоплен солидный зарубежный опыт применения КУУЗИ в диагностике кистозных и солидных образований нативных почек и ПТ. По мере анализа результатов, метод занимает свою нишу в ряду современных визуализирующих методик. Согласно результатам анализа отечественной периодической литературы, представленное наблюдение является первым российским опытом применения КУУЗИ у пациента с ПКР ренального трансплантата. Особенностью наблюдения является комплексное использование КУУЗИ и КУ МСКТ для подтверждения наличия и уточнения характера опухолевого образования ПТ, а также успешное проведение лапароскопической парциальной трансплантатэктомии, позволившей сохранить функцию аллографта и качество жизни пациента.

Авторы выражают благодарность Ключковой Н.Н. за помощь в техническом оформлении статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. *Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P et al. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. Clin. Kidney J. 2018;11:389-393. doi: 10.1093/ckj/sfx117.*

2. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1891-901. doi: 10.1001/jama.2011.1592. PMID: 22045767; PMCID: PMC3310893.
3. Tessari G, Naldi L, Boschiero L et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2013 Jan;13(1):214-21. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04294.x. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23057816.
4. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Aug;14(8):508-520. doi: 10.1038/s41581-018-0022-6. PMID: 29802400.
5. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther*. 2000 Apr;7(2):147-56. doi: 10.1053/rr.2000.5269. PMID: 10782732.
6. Warren H, Olsburgh J. Management of Renal Cell Carcinoma and Other Renal Masses in the Kidney Graft. *Curr Urol Rep*. 2020 Feb 11;21(1):8. doi: 10.1007/s11934-020-0959-4. PMID: 32048068.
7. Griffith JJ, Amin KA, Waingankar N et al. Solid Renal Masses in Transplanted Allograft Kidneys: A Closer Look at the Epidemiology and Management. *Am J Transplant*. 2017 Nov;17(11):2775-2781. doi: 10.1111/ajt.14366. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28544435.
8. Wong G, Turner RM, Chapman JR et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):114-21. doi: 10.1097/TP.0b013e31827743b4. PMID: 23222892.
9. Ploussard G, Chambade D, Meria P, Gaudez F et al. Desgrandchamps F, Mongiat-Artus P. Biopsy-confirmed de novo renal cell carcinoma (RCC) in renal grafts: a single-centre management experience in a 2396 recipient cohort. *BJU Int*. 2012 Jan;109(2):195-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10315.x. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21810160.
10. Desai R, Collett D, Watson CJ et al. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation*. 2012 Dec 27;94(12):1200-7. doi: 10.1097/TP.0b013e318272df41. PMID: 23269448.
11. Diller R, Senninger N. Treatment options and outcome for renal cell tumors in the transplanted kidney. *Int J Artif Organs*. 2008 Oct;31(10):867-74. doi: 10.1177/039139880803101002. PMID: 19009504.
12. Chewcharat A, Thongprayoon C, Bathini T et al. Incidence and Mortality of Renal Cell Carcinoma after Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Apr 17;8(4):530. doi: 10.3390/jcm8040530. PMID: 30999706; PMCID: PMC6517974.
13. Kompotiatis P, Thongprayoon C, Manohar S et al. Association between urologic malignancies and end-stage renal disease: A meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2019 Jan;24(1):65-73. doi: 10.1111/nep.13209. PMID: 29236344.
14. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):93-105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26935559.
15. Tillou X, Doerfler A, Collon S et al. "Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie (CTAFU)". De novo kidney graft tumors: results from a multicentric retrospective national study. *Am J Transplant*. 2012 Dec;12(12):3308-15. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04248.x. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22959020.
16. Chevillon JC, Lohse CM, Zincke H et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003 May;27(5):612-24. doi: 10.1097/00000478-200305000-00005. PMID: 12717246.
17. Tillou X, Guleryuz K, Doerfler A et al. members of the Renal Transplantation Committee of the French Urological Association (CTAFU). Nephron sparing surgery for De Novo kidney graft tumor: results from a multicenter national study. *Am J Transplant*. 2014 Sep;14(9):2120-5. doi: 10.1111/ajt.12788. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24984974.
18. Quiaia E, Bertolotto M, Cioffi V et al. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Oct;191(4):1239-49. doi: 10.2214/AJR.07.3546. PMID: 18806171.
19. Vogel C, Ziegelmüller B, Ljungberg B et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Apr;17(2):e345-e355. doi: 10.1016/j.clgc.2018.07.024. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30528378.
20. Harvey CJ, Alsafi A, Kuzmich S et al. Role of US Contrast Agents in the Assessment of Indeterminate Solid and Cystic Lesions in Native and Transplant Kidneys. *Radiographics*. 2015 Sep-Oct;35(5):1419-30. doi: 10.1148/rg.2015140222. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26273994.
21. Xiao D, Craig JC, Chapman JR et al. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant*. 2013 Oct;13(10):2645-52. doi: 10.1111/ajt.12430. Epub 2013 Aug 26. PMID: 24034231.
22. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jun;15(6):804-834. doi: 10.6004/jnccn.2017.0100. PMID: 28596261.
23. Motta G, Ferrareso M, Lamperti L et al. Treatment options for localised renal cell carcinoma of the transplanted kidney. *World J Transplant*. 2020 Jun 29;10(6):147-161. doi: 10.5500/wjt.v10.i6.147. PMID: 32742948; PMCID: PMC7360528.
24. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol*. 2019 May;75(5):799-810. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011. Epub 2019 Feb 23. PMID: 30803729.
25. Вторенко В.И., Трушкин Р.Н., Лубенников А.Е., Колесников Н.О. Лапароскопическая резекция трансплантационной почки по поводу почечно-клеточного рака T1aN0M0 E Урология 2017(1): 71-75 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.71-75>
26. Базаев В.В., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В. и соавт. Успешное лечение рака функционирующего почечного трансплантата. *Нефрология и диализ* 2015. 17(4): 459-466
27. Bazayev V.V., Prokopenko E.I., Vatazin A.V. et al. Suc-

successful treatment of carcinoma in functioning renal transplant. *Nephrology and dialysis* 2015. 17(4): 459-466.

27. *Rousseau B, Guillemin A, Duvoix C et al.* Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma. *Int J Cancer*. 2019 Feb 15;144(4):886-896. doi: 10.1002/ijc.31769. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30155929.

28. Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. От простого к сложному / Под общ. ред. Н.А. Сенча. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 296 с.: ил. ISBN 978-5-00030-862-2.

29. *Bădulescu MR, Socaciu MA, Moisoiu T et al.* Current status of imaging diagnosis in the transplanted kidney. A review of the literature with a special focus on contrast-enhanced ultrasonography. *Med Pharm Rep*. 2020 Apr;93(2):133-144. doi: 10.15386/mpr-1536. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32478319; PMCID: PMC7243885.

30. *Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB et al.* How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open*. 2018 Jan;4(1):E2-E15. doi: 10.1055/s-0043-123931. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29423461; PMCID: PMC5802984.

31. *Пятченков М.О., Румянцев А.И., Захаров М.В. и соавт.* Безопасность магнитно-резонансных контрастных исследований у пациентов с нарушением выделительной функции почек. *Нефрология и диализ*. 2021 23(1): 19-31. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-1-19-31

Pyatchenkov M.O., Rumyantsev A.Sh., Zakharov M.V. et al. Safety of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with renal function impairment. *Nephrology and dialysis*. 2021 23(1): 19-31. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-1-19-31.

32. *Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH et al.* The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-

Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2018 Apr;39(2):e2-e44. English. doi: 10.1055/a-0586-1107. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29510439.

33. *Allgood E, Raman SS.* Image Interpretation: Practical Tri- age of Benign from Malignant Renal Masses. *Radiol Clin North Am*. 2020 Sep;58(5):875-884. doi: 10.1016/j.rcl.2020.06.002. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32792120.

34. *Kazmierski BJ, Sharbidre KG, Robbin ML, Grant EG.* Contrast-Enhanced Ultrasound for the Evaluation of Renal Transplants. *J Ultrasound Med*. 2020 Dec;39(12):2457-2468. doi: 10.1002/jum.15339. Epub 2020 May 15. PMID: 32412688.

35. *Xu ZF, Xu HX, Xie XY et al.* Renal cell carcinoma: real-time contrast-enhanced ultrasound findings. *Abdom Imaging*. 2010 Dec;35(6):750-6. doi: 10.1007/s00261-009-9583-y. PMID: 19844755.

36. *Соловьев Я.А., Митина Л.А., Митькова М.А.* Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей почек. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2018 (4): 46-64.

Solover Ya.A., Mitina L.A., Mitkova M.D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in differential diagnosis of benign and malignant renal tumors. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018 (4): 46-64.

37. *Lu Q, Xue LY, Huang BJ et al.* Histotype differentiation of hypo-echoic renal tumors on CEUS: usefulness of enhancement homogeneity and intensity. *Abdom Imaging*. 2015 Aug;40(6):1675-83. doi: 10.1007/s00261-014-0340-5. PMID: 25549784.

38. *Xue LY, Lu Q, Huang BJ et al.* Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma with contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016 Oct 5;63(4):361-371. doi: 10.3233/CH-152024. PMID: 26598999.

Дата получения статьи: 08.07.2021

Дата принятия к печати: 29.08.2021

Submitted: 08.07.2021

Accepted: 29.08.2021