

Биохимический и радионуклидный мониторинг функции единственной почки у больных метастатическим почечно-клеточным раком на фоне иммунотерапии

М.С. Саяпина¹, С.Г. Аверинова¹, Т.В. Захарова¹, А.В. Кашкадаева¹, С.В. Ширяев¹, М.В. Полуэктова², О.А. Воробьева²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Сведения об авторах:

*Саяпина М.С. – аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: maria.sayapina@mail.ru
Sayapina M.S. – postgraduate student of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: maria.sayapina@mail.ru*

Аверинова С.Г. – врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: v1rid@ronc.ru

Averinova S.G. – radiologist at the Laboratory of Radioisotope Diagnostics of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: v1rid@ronc.ru

Захарова Т.В. – к.м.н., врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: zacharova@rambler.ru

Zacharova T.V. – PhD., radiologist at the Laboratory of Radioisotope Diagnostics of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: zacharova@rambler.ru

Кашкадаева А.В. – к.б.н., инженер лаборатории радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: torid@ronc.ru

Kashkadaeva A.V. – PhD., engineer at the Laboratory of Radioisotope Diagnostics of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: torid@ronc.ru

Ширяев С.В. – д.м.н., зав. лабораторией радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: seshiryayev@yandex.ru

Shiryayev S.V. – Dr. Sc., head of the Laboratory of Radioisotope Diagnostics of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: seshiryayev@yandex.ru

Полуэктова М.В. – к.б.н., зав. отделением лабораторной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru

Poluectova M.V. – PhD., head of the Department of Laboratory Diagnostics at A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru

Воробьева О.А. – врач клинической лабораторной диагностики отделения лабораторной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: olenek.olya@yandex.ru

Vorob'eva O.A. – clinical laboratory diagnostician of the Department of Laboratory Diagnostics at A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: olenek.olya@yandex.ru

По данным литературы описаны случаи протеинурии необратимой почечной недостаточности на фоне иммунотерапии и таргетной терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), приводящие к редукции и/или отмене препарата, что может отразиться на объективном ответе [1-4]. Все больные с мПКР после нефрэктомии должны быть отнесены к группе повышенного риска развития хронической болезни почек (ХБП).

Клиренс эндогенного креатинина до последних лет был самым

широко распространенным методом для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в клинической практике. Однако в условиях умеренной и выраженной почечной недостаточности значения СКФ, рассчитанной по клиренсу эндогенного креатинина, значительно завышены, поскольку в условиях почечной недостаточности и уремии почка начинает секретировать креатинин проксимальными канальцами [5,6].

Для оценки СКФ широко внедрены в практику формулы MDRD, Кокрофта-Голта, СКД-ЕРІ, МСQ и другие. В настоящее время есть дан-

ные, позволяющие утверждать, что скрининг-диагностика ХБП должна проводиться только на базе одновременной оценки СКФ и альбуминурии/протеинурии, что позволяет оценить прогноз и риск сердечно-сосудистых осложнений [7].

Классификация KDIGO, как, впрочем, RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease) и AKIN (acute kidney injury network), основанные на уровне креатинина сыворотки крови и величины диуреза, позволяют вовремя диагностировать острое почечное повреждение, имеют прогностическое значение, но не позволяют учитывать при-

чины возникновения почечного повреждения и соответственно не всегда помогают определить профилактическую и лечебную тактику [8,9]. В связи с этим крайне актуален поиск наиболее точных биомаркеров, позволяющих диагностировать ХБП на ранней стадии и установить причину развития. На данный момент изучен целый ряд биомаркеров, ассоциированных с нефротоксичностью, но одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) к регулярному использованию в практике только KIM-1 (kidney injury molecule-1), альбумин, общий белок, β 2-микроглобулин, цистатин С, кластерин и TFF3 (trefoil factor 3) [10,11].

Отмечено, что темп прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) пропорционален скорости склерозирования почечной паренхимы, – фундаментальной составляющей патогенеза ХПН [6]. Наиболее заметную роль в этом процессе играет трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). Сигнальные пути данного фактора роста (Smad, p38, Erk1/2, PI3K, JNK и др.) могут привести к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу с помощью нескольких патологических процессов [12]. Повышение активности TGF- β стимулирует клеточную пролиферацию и накопление компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как коллагены I, III и IV типа, ламинин, клеточной и плазменной формы фибронектина, что способствует развитию гломерулосклероза [12].

Гемодинамические последствия гломерулярной гипертрофии, вызванной потерей почечной массы, тесно переплетены с механизмами продолжающегося в почках воспаления и фиброза через взаимодействие ангиотензина II, TGF- β и других факторов роста. Наряду с гемодинамическими эффектами, в пер-

вую очередь системным вазоконстрикторным действием, передающимся и на клубочковые капилляры, ангиотензину II присущи и так называемые негемодинамические, в том числе способность индуцировать дисфункции эндотелия, а также усиливать локально-почечную экспрессию TGF- β . Негемодинамической составляющей действия ангиотензина II отводят приоритетную роль в усилении протеинурии, и именно поэтому препараты, блокирующие его образование (ингибиторы АПФ) или взаимодействие с рецепторами 1-ого типа (блокаторы рецепторов ангиотензина II), обладают заметными антипротеинурическими свойствами [6].

Интерес представляет изучение концентрации IL-17 в сыворотке крови, обладающий сильными провоспалительными свойствами и индуцирующий тяжелую аутоиммунную патологию, в том числе и нефриты [13,14].

В последние годы широкое распространение получили в качестве веществ-маркеров гломерулотропные радиофармакологические препараты, меченные радиоизотопами, позволяющие определить СКФ [15]. Диагностическая значимость почечного очищения от нефротропных веществ (^{99m}Tc -МАГ₃, ^{123}I -гип-пуран, ^{99m}Tc -ДТРА) тесно коррелирует с клиренсом инулина [16-18]. Однако исследования СКФ с помощью радиоактивных изотопов используются при наличии специальных радиологических лабораторий [19,20]. В лаборатории радиоизотопной диагностики ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН» разработана и более 15 лет применяется в детской и взрослой клинике системная экспертиза нефроурологического состояния на базе комплексной реносцинтиграфии (СЭНС-КР) [19,21-23]. СЭНС-КР – это высокая технология, реализованная в разработке автоматизированного рабочего места (АРМ) врача-радионейроуролога (руко-

водитель проекта – А.П. Алехин) (рис. 1).

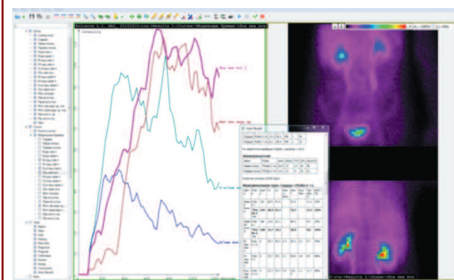


Рис. 1. Автоматизированное рабочее место, реализующее технологию СЭНС-КР на персональном компьютере путем обработки DICOM-файлов КР, получаемых на современной 2-детекторной гамма-камере.

СЭНС-КР разработана для оперативной оценки функциональных резервов мочевыделительной системы и риска почечной недостаточности. Метод КР обеспечивает не только контроль за уровнем концентрирования в паренхиме, но и раннее выявление относительного застоя в паренхиме, ее отека, уростазов в отделах чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и нижних мочевыводящих путях, то есть на всех функциональных структурных уровнях. Такие биохимические показатели функции почек, как креатинин и мочевины сыворотки крови, отражают уже довольно грубые морфологические изменения в почечной паренхиме и становятся диагностически значимыми, когда нефункционирующими уже оказываются 50-70% массы действующих нефронов (МДН) почки [19].

При планировании настоящего исследования предполагалось, что комплексный мониторинг функции почки по данным биохимических и радионуклидных (РН) методов позволит диагностировать факторы риска почечной недостаточности (ПН) на ранней стадии, дифференцировать структурное повреждение почки от функционального, определить их связь с токсичностью и эффективностью иммунотерапии у больных с мПКР и своевременно назначить сопутствующую терапию. ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2017 г. в данное исследование был включен 41 пациент мПКР, подвергшийся нефрэктомии. 18 пациентов получали лечение интерфероном (ИНФ- α), 23 пациента – ниволумабом (в рамках программы расширенного доступа BMS (компания «Бристол-Майерс Сквибб»); все пациенты подписывали информированное согласие). Из 18 пациентов, принимающих ИНФ- α , 16 пациентов (88,8%) получали его в 1-ой линии. В группе ниволумаба 12 пациентов (52%) получали ниволумаб во 2-ой линии, 11 пациентов (48%) – в 3-й и более. Медиана возраста – 56 лет. Всем пациентам до начала лечения и в процессе лечения проводились биохимический анализ крови, общий анализ мочи, проба Реберга.

До лечения и через 2 месяца от начала приема препарата определяли содержание исследуемых белков согласно стандартной методике, в сыворотке крови, полученной после центрифугирования крови со скоростью 1000 об/мин, 4°C в течение 10 мин (центрифуга PC-6, Россия). Сыворотку разливали по 300-400 мкл в 2 пластиковые пробирки и хранили при минус 80°C до проведения анализа. Иммуноферментные исследования проводили на базе лаборатории биохимии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и отделения лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителей IL-17-ELISA (eBioscience, США), TGF- β 1-ELISA (eBioscience, США), EPO-ELISA (Biometrica, США).

Комплексную реносцинтиграфию (КР) проводили на двух-детекторной гамма-камере (E-com, Siemens) с одновременной записью в двух проекциях, что дало возможность изучить всю систему почечного очищения, начиная с сердечного кровотока и заканчивая моче-

вым пузырем. Диагностическая имитация почечного очищения от нефротропных веществ начинается с внутривенного введения ^{99m}Tc -технефора. Это российский препарат из группы дифосфонатов, проявляет себя по гемодинамике как гломерулотропный препарат, концентрируясь в нефронах в основном посредством фильтрации, с частичным подключением секреции. По качеству визуализации (даже при слабой функции почек) ^{99m}Tc -технефор сопоставим с тубулотропными ^{99m}Tc -MAG3 или ^{123}I -гиппураном, значительно превосходя традиционный гломерулотропный ^{99m}Tc -ДТРА [21]. Обработку данных, записанных в двух проекциях, проводят по результатам двух-фазной регистрации: этап первый – 21-минутный (1 мин – ангиофаза) базовый тест с введением меченого вещества; этап второй – отсроченный (после 25 мин перерыва) 21-минутный досмотр (иногда 7-минутный тест) без введения радиофармпрепарата (РФП), но на фоне щадящей водной нагрузки (200-300 мл) и/или спазмолитического (реже диуретического) препарата. Опорожнение мочевого пузыря пациентом перед базовым исследованием и досмотром является обязательной функциональной пробой. При КР удалось добиться самых низких лучевых нагрузок на пациентов и персонал. При КР взрослым вводят внутривенно 74 МБк ^{99m}Tc -технефора (эффективная эквивалентная доза 0,6 мЗв), реже ^{99m}Tc -технемага; детям вводят РФП с учетом возраста и веса. При исследовании в один день почек и костной системы взрослым вводят 370-555 МБк ^{99m}Tc -технефора (эффективная эквивалентная доза 3,0-4,5 мЗв). При интерпретации данных КР применена концентрационно-скоростная модель мочевого выделения и технология СЭНС-КР, разработанная в лаборатории радиоизотопной диагностики РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Доказано, что уровень концентрирования и гломеруло-, и тубулотропного радио-

фармпрепарата в паренхиме является хорошо воспроизводимым показателем концентрационной функции почки [21,24]. Статистический анализ результатов проведен с помощью блока программ «Statistica 13.0» непараметрическим методом Спирмена (R_{sp} – коэффициент корреляции, незначимым считался результат при $p \geq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 2015 по 2017 г. в данное исследование был включен 41 пациент мПКР после нефрэктомии. Учитывая большее количество предшествующих линий терапии, в группе ниволумаба выше риск развития тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Так, частота развития ХБП 3 стадии на момент лечения составила 35% в группе ниволумаба и 17% в группе ИНФ- α .

Воспалительное поражение почечного тубулоинтерстиция всегда клинически характеризуется нарушением концентрационной и нередко фильтрационной функции почек. Изменения почечных клубочков возможны, но носят вторичный характер [7]. Вследствие этого при радионуклидном исследовании концентрируется сниженное содержание РФП, что определяет основополагающее положение в комплексной ренографии, – «концентрационную функцию» как суммарный результат всех процессов в ренальной паренхиме [25]. В СЭНС-КР разработан алгоритм, определяющий уровень компенсации и риск дестабилизации суммарной функции почек в градациях шкалы FSS (Functional Systems Scores), суммарного прогностического индекса функционального состояния и устойчивости системы мочевого выделения. Соотношение различных степеней градации клинического параметра, – ХБП согласно KDOQI и KDIGO, и РН показателя, – суммарный прогностический индекс (FSS)

по данным КР с нефротропными РФП (^{99m}Tc-технефором, ^{99m}Tc-DTPA, ^{99m}Tc-технемагом, ^{99m}Tc-MAG3), представлено в таблице 1.

Темп необратимого ухудшения функции почек при большинстве вариантов ТИН значительно медленнее, чем при других хронических прогрессирующих нефропатиях. В нашем исследовании только у 1 (2,4%) пациента после двух введений ниволумаба развилась острая почечная недостаточность (ОПН). Следует отметить, что это единственный больной, у которого исходно РН-оценка суммарной функции почки была самой низкой, FSS = 3b (значительно сниженной степени). Устранение причины имеет решающее значение при ведении больного с ТИН. В данном конкретном случае у пациента, вероятно, развился канальцевый некроз еще на фоне предшествующей терапии эверолимусом (в течение двух лет), но на момент начала терапии ниволумабом СКФ, рассчитанная по фор-

муле MDRD, составляла 41 мл/мин. В связи с развитием ОПН лечение ниволумабом было прекращено. Аутоиммунная природа ОПН была исключена. Пациент переведен на диализ.

Следует учитывать наличие сопутствующих факторов, способных усиливать выраженность поражения почек: хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет (СД) 2 типа; нарушение обмена мочевой кислоты. У пожилых больных возможно сочетание нескольких форм поражения почек («мультиморбидность»), например анальгетической, уратной, диабетической нефропатий, а также ишемической болезни почек (ИБП) и хронического пиелонефрита [6]. В нашем исследовании артериальная гипертония (АГ) была отмечена у 15 (36,5%) пациентов, СД 2 типа – у 4 (9,7%), мочевиная инфекция – у 4 (9,7%), мочекаменная болезнь – у 2 (4,8%), ожирение – у 2 (4,8%) пациентов.

Анализ биохимических и радионуклидных показателей на фоне иммунотерапии

При анализе показателей биохимического анализа крови (креатинин, мочевиная), суточной пробы Реберга, общего белка в моче и суммарных и парциальных РН показателей выявлена их взаимосвязь, что подтверждает диагностическую значимость обоих методов, – биохимического и КР (табл. 2). Проанализированы 97 клинических наблюдений (в процессе мониторинга), составляющих группы пациентов после нефрэктомии на фоне терапии ИНФ-α и ниволумабом.

Также была отмечена статистически значимая зависимость между оценкой суммарной СКФ по 24-часовой пробе Реберга и РН показателями, – D, % (скорость выведения РФП из паренхимы на уровне «кора-мозговой слой») и GB20 (20-минутный уровень концентрирования РФП в мочевом пузыре при базовом тесте КР) (рис. 2).

Таблица 1. Соотношение градации ХБП и FSS – радионуклидной оценки суммарной функции почек

Стадия ХБП	Характеристика функции почек	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Характеристика FSS	Градация индекса FSS
1	Высокая и оптимальная	>90	Status-1 высокий уровень, незначительно снижена (устойчивая или условно-устойчивая компенсация)	1a
2	Незначительно сниженная	60-89	Status-2 умеренно снижена (условно-устойчивая компенсация, переходо-неустойчивый уровень компенсации)	2b
3a	Умеренно сниженная	45-59		2a
3b	Существенно сниженная	30-44	Status-3 снижена от умеренной до значительной степени (неустойчивая компенсация или декомпенсация)	2b
4	Резко сниженная	15-29		3a
5	Терминальная почечная недостаточность	<15	Декомпенсация	3b
				4

Таблица 2. Соотношение между биохимическими показателями и радионуклидными показателями при мониторинге функции системы мочевого выделения

N=97	Уровень креатинина в плазме крови (112,3±24,4 мкмоль/л)	Уровень мочевины в плазме крови (7,3±2,4 ммоль/л)
RK – уровень компенсации	R_{Sp} = +0,3, p<0,01	Тенденция → R _{Sp} = +0,2 (p>0,05)
FSS – суммарный прогностический индекс системы мочевого выделения	R_{Sp} = +0,3, p<0,005	p>0,05
G_{ren} – измеренный уровень концентрации ^{99m} Tc-технефора в паренхиме почки	R_{Sp} = -0,3, p<0,001	R_{Sp} = -0,3, p<0,01
A [сек] – артериальный показатель ренальной паренхимы	p>0,05	p>0,05
IF_{ost} – скоростной индекс устья мочеточника (при досмотре)	R_{Sp} = -0,3, p<0,01	p>0,05

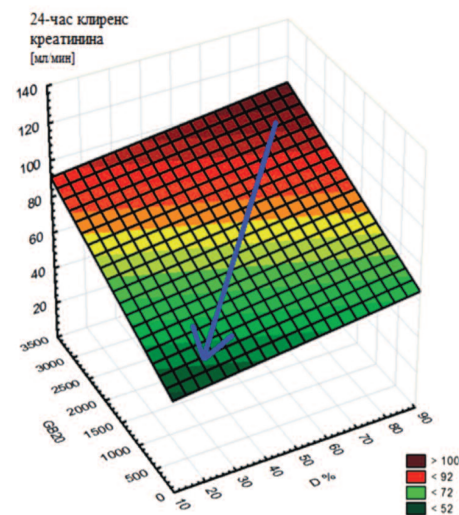


Рис. 2. Линейно сглаженная 3D-поверхность, демонстрирующая зависимость между СКФ по пробе Реберга и РН показателями, – D и GB₂₀. Синяя стрелка демонстрирует развитие ХТИН и нарастание риска ПН, сопровождаемое снижением скорости выведения мочи в ренальной паренхиме (D), уровня концентрации меченой мочи, поступившей в мочевой пузырь за 20 мин базового теста КР (GB₂₀) и СКФ, оцененной по методу Реберга (R_{Sp} = +0,4, p<0,01).

Нарастание протеинурии, вплоть до нефротического уровня, определяется прежде всего утратой селективности гломерулярной

базальной мембраной и прогрессирующей подоцитарной дисфункцией. Это нарушение сопровождается также неадекватной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, типичной для многих вариантов нефротического синдрома и приводящей к усугубляющей отек ретенции натрия и осмотически связанной воды в дополнение к развившейся резистентности соответствующих сегментов нефрона к натрийуретическим пептидам [6]. Типичная для нефротического синдрома гиперкоагуляция определяется прежде всего активацией сывороточного и эндотелиального звена гемостаза, что обуславливает увеличение риска венозных тромбозов и тромбоэмболий. Это явление находит свое отражение при КР, демонстрируя зависимость между протеинурией и показателями гемодинамики паренхимы почки, – А [сек] (скорость ренальной перфузии крови, меченной РФП, артериальный показатель ренальной паренхимы) и V [%] (скорость выведения по венозным коллекторам почки крови, меченной РФП, венозный показатель ренальной паренхимы) (рис. 3).

В плане поиска диагностиче-

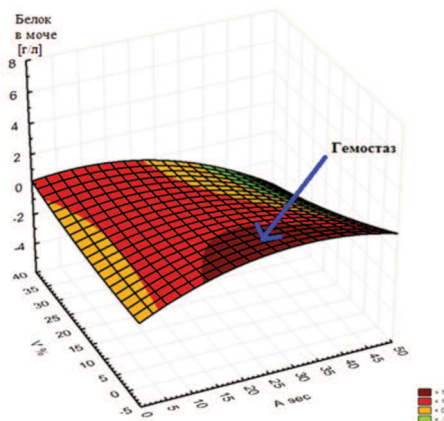


Рис. 3. 3D-поверхность (spline-сглаживание), демонстрирующая зависимость между протеинурией и показателями гемодинамики паренхимы почки, – А [сек] и V [%]. Синяя стрелка указывает на область соответствующую выраженному гемостазу (показатели A-V), наблюдаемому при нарастании протеинурии на фоне развития ХТИН и возможной инфекции мочеполовых путей (ИМП)

ских маркеров ранних стадий нарушения почечной функции нами были проанализированы в сыровотке крови у 40 пациентов мПКР

Таблица 3. Соотношение данных ИФА и РН показателей

N=40 (до начала терапии)	TGF-β		IL-17A	
	До терапии	Через 2 мес	До терапии	Через 2 мес
D, % - скорость выведения ^{99m} Tc-технефора из паренхимы (на уровне «кора-мозговой слой»)	Тенденция → R _{sp} = -0,3 (p>0,05)	Тенденция → R _{sp} = -0,3 (p>0,05)	R _{sp} = -0,3 p<0,05	R _{sp} = -0,5 p>0,005
Rnfsс - визуальный признак нефросклероза (склероз междолевых артерий почки)	R _{sp} = +0,5 p<0,05	p>0,05	p>0,05	R _{sp} = -0,3 p<0,05 (полиурия?)

до начала иммунотерапии (ИНФ и ниволумаб) и через 2 мес после трансформирующий фактор роста β (TGF-β) как фактор склероза почечной паренхимы и IL-17, обладающий сильными провоспалительными свойствами и индуцирующий тяжелую аутоиммунную патологию, включая нефриты. На фоне иммунотерапии с включением ИНФ-α и ниволумаба был отмечен достоверный прирост IL-17A с 0±4,29 до 0,166±1,714 пг/мл (p<0,0005) и тенденция к росту TGF-β с 11,3±12,4 до 13±10,1 нг/мл (p=0,1) (рис.4).

В ходе исследования удалось

сопоставить значения TGF-β и IL-17 с РН показателями, – Rnfsс, устойчивым признаком нефросклероза (предположительно, склероза междолевых артерий почки), и D, скоростью выведения ^{99m}Tc-технефора из паренхимы (на уровне «кора-мозговой слой»), соответственно (табл. 3).

Таким образом, увеличение концентрации TGF-β коррелирует с Rnfsс при КР, что подтверждает диагностическую значимость Rnfsс как визуального радионуклидного признака «нефросклероза», оценка которого проводилась согласно градации (табл. 4). При этом, в группе ниволумаба яв-

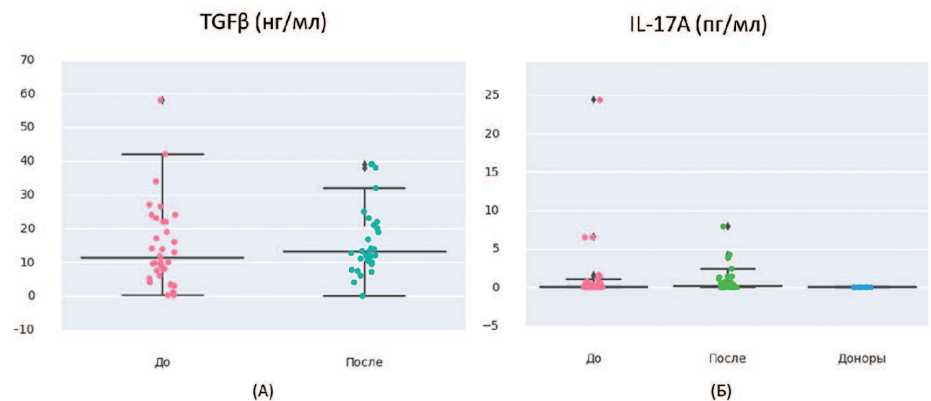


Рис. 4. А) Содержание TGF-β в сыровотке крови 40 пациентов мПКР до начала иммунотерапии с включением ИНФ-α и ниволумаба и через 2 мес. Б) Содержание IL-17A в сыровотке крови 40 пациентов мПКР до начала иммунотерапии с включением ИНФ-α и ниволумаба и через 2 мес. (в сравнении с показателями контрольной группы, n=10)

Таблица 4. Шкала оценки РН визуального признака «нефросклероза» в баллах

Rnfsс – визуальный признак «нефросклероза»	Баллы	Характерные скintiграммы	
		Левая почка	Правая почка
		Базовый тест (слева) - досмотр (справа)	Базовый тест (слева) - досмотр (справа)
Нет (?)	0		
Противоречивая картина начальных изменений	0,5		
Недостаточно уверенный признак «нефросклероза»	1		
Картина необратимого «нефросклероза»	2		

Таблица 5. Влияние биохимических и РН показателей на прогноз риска ПН на фоне иммунотерапии

До начала иммунотерапии	Прирост уровня креатинина в плазме крови в 1,2 раза ($\pm 0,4$)	Прирост уровня мочевины в плазме крови в 1,6 раза ($\pm 0,6$)
Показатели лабораторных анализов крови и мочи (n=40)		
Креатинин в плазме крови	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Мочевина в плазме крови	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Белок в моче	Тенденция \rightarrow $R_{Sp} = +0,3$ ($p > 0,05$)	$R_{Sp} = +0,5$, $p < 0,05$
TGF- $\beta 1$ в плазме крови	Тенденция \rightarrow $R_{Sp} = +0,3$ ($p > 0,05$)	Тенденция \rightarrow $R_{Sp} = +0,3$ ($p > 0,05$)
IL-17 в плазме крови	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$
Показатели комплексной реносцинтиграфии с ^{99m}Tc -технефором (n=31)		
FSS – суммарный прогностический индекс системы мочевого выведения	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$	$p > 0,05$
G _{eff} – эффективный показатель концентрационной функции почки	$R_{Sp} = -0,4$, $p < 0,05$	$p > 0,05$
D, % - скорость выведения ^{99m}Tc -технефора из паренхимы	$p > 0,05$	$R_{Sp} = -0,5$, $p < 0,005$
T _{ev} [МИН] – время начала эвакуаторного выведения меченой мочи из чашечно-лоханочной системы почки	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$	$R_{Sp} = +0,5$, $p < 0,01$
T _{pelv} [МИН] – время начала выведения меченой мочи из почечной лоханки	Тенденция \rightarrow $R_{Sp} = +0,3$ ($p > 0,05$)	$R_{Sp} = +0,5$, $p < 0,005$
Rnfsc – визуальный признак нефросклероза	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$	$p > 0,05$

ления нефросклероза были значительно более выраженными по сравнению с группой ИНФ-а, что может быть обусловлено наличием большего количества предшествующих линий таргетной терапии.

В то же время, повышенное значение IL-17 как до начала иммунотерапии, так и через 2 мес. соответствовало снижению скорости выведения РФП из паренхимы (D) в связи с нарастанием отека интерстиция, что подтверждает важность цитокина IL-17 в патогенезе аутоиммунных нефритов.

Следует отметить, что данные биохимические и РН маркеры позволяют не только установить нарушения почечной функции на ранней стадии, но еще и дифференцировать причину развития данной патологии – нефросклероз или аутоиммунное состояние, что имеет чрезвычайно важное значение в определении тактики лечения ХБП.

Также в группе ИНФ-а с помощью ИФА был оценен уровень эндогенного эритропоэтина у 15 пациентов мПКР после нефрэктомии до начала лечения. Полученные данные имели достоверную корреляцию с креатинином до начала лечения ($R_{Sp} = -0,6$, $p < 0,05$). Так, сниженное значение эритропоэтина

соответствовало повышенной концентрации креатинина, что не противоречит патофизиологическим основам функции почек (рис. 5).

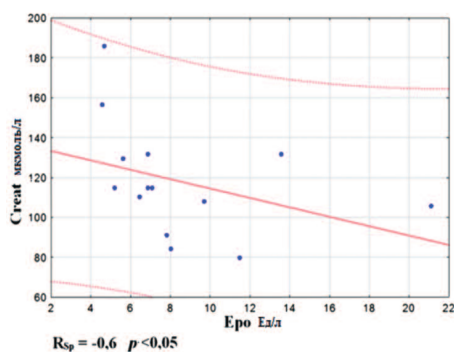


Рис. 5. Корреляция между эритропоэтином (Еро) и креатинином (С_{creat}) в сыворотке крови у пациентов мПКР до начала лечения ИНФ-а (n=15).

Прогностическое значение лабораторно-диагностических и биохимических показателей

На первом этапе мы оценили влияние РН и биохимических показателей на риск развития ПН, определяемый по приросту креатинина и мочевины на фоне иммунотерапии ИНФ-а и ниволумабом. Данные непараметрического корреляционного анализа для показателей, потенциально значимых при прогнозе риска ПН, представлены в таблице 5. Установлены статистически значимые корреляции между приростом креатинина и IL-17, FSS,

Geff, Rnfsc (рис. 6), а также между приростом мочевины и белка в

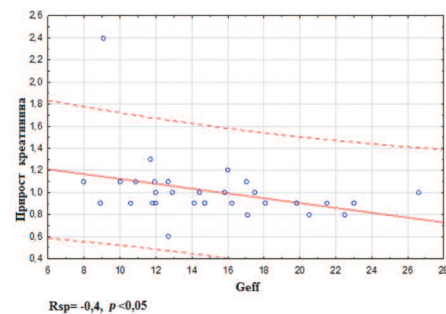


Рис. 6. Корреляция между приростом уровня креатинина в 1,2 раза ($\pm 0,4$) на фоне иммунотерапии и G_{eff} до начала терапии

моче, IL-17, D, T_{ev}, T_{pelv} (рис. 7). Таким образом, исходное значение IL-17 в сыворотке крови может являться ранним предикторным маркером развития ПН при ХБП на фоне иммунотерапии, в то время как сывороточные значения креатинина и мочевины не дали статистически значимых результатов в плане прогноза ПН.

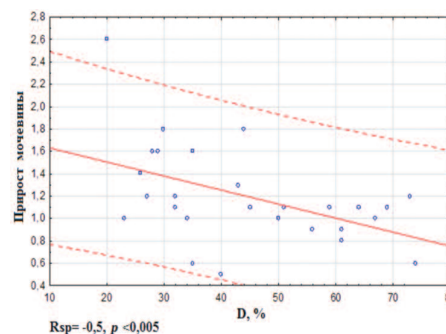


Рис. 7. Корреляция между приростом уровня мочевины в 1,6 раза ($\pm 0,6$) на фоне иммунотерапии и D, % до начала терапии

Также была отмечена корреляция между РН признаком нефросклероза (Rnfsc) и приростом креатинина. Так, несмотря на отсутствие статистически значимой корреляции между сывороточным TGF- $\beta 1$ и приростом креатинина, но учитывая корреляцию между TGF- $\beta 1$ и Rnfsc ($p < 0,005$), TGF- $\beta 1$ можно рассматривать в качестве относительного фактора риска развития ПН на фоне иммунотерапии у больных мПКР, подвергшихся нефрэктомии.

На следующем этапе мы оценили влияние биохимических и РН показателей на эффективность

иммунотерапии, оцененную согласно критериям RECIST (табл. 6).

Как оказалось, полученные данные КР несут прогностическую

значимость не только относительно риска развития ПН, но и эффективности иммунотерапии у больных мПКР после нефрэктомии. Следует

отметить, что большая часть коррелирующих получена за счет статистически значимых связей в группе ИНФ- α . Таким образом, у больных мПКР с лучшими функциональными параметрами почки лучше прогноз относительно эффективности иммунотерапии.

Таблица 6. Влияние биохимических и РН показателей на эффективность иммунотерапии

До начала иммунотерапии	Эффект лечения
<i>Показатели лабораторных анализов крови и мочи</i>	
Уровень креатинина в плазме крови Уровень мочевины в плазме крови Белок в моче TGF- β 1 IL-17	$p > 0,05$
<i>Показатели комплексной реносцинтиграфии с ^{99m}Tc-технефором</i>	
FSS – суммарный прогностический индекс системы мочевого выделения	R_{Sp} = -0,4, p<0,05
G_{eff} – эффективный показатель концентрационной функции почки	R_{Sp} = +0,3, p<0,05
T_{ev} [МИН] – время начала эвакуаторного выведения меченой мочи из чашечно-лоханочной системы почки	R_{Sp} = -0,4, p<0,05
T_{relv} [МИН] – время начала выведения меченой мочи из почечной лоханки	R_{Sp} = -0,3, p<0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всем больным мПКР после нефрэктомии до начала лечения рекомендован биохимический контроль, а также радионуклидный (СЭНС-КР) для определения риска развития ПН на ранней стадии, а также прогноза основного заболевания и своевременной коррекции терапии с целью повышения ответа на иммунотерапию. ■

Ключевые слова: мПКР, иммунотерапия, ХБП, комплексная реносцинтиграфия, IL-17, TGF- β 1.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, immunotherapy, chronic kidney disease, complex renography, IL-17, TGF- β 1.

Резюме:

Цель исследования: изучить эффективность комплексного контроля функции почек по данным биохимического и радионуклидного (РН) методов; оценить диагностическую значимость биомаркеров хронической болезни почек (ХБП) на ранней стадии, определить их связь с РН показателями и эффективностью иммунотерапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР).

Материалы и методы: в период с 2015 по 2017 г. в данное исследование был включен 41 пациент мПКР, подвергшийся нефрэктомии. 18 пациентов получали лечение интерфероном (ИНФ- α), 23 пациента – ниволумаб (в рамках программы расширенного доступа BMS). Медиана возраста – 56 лет. Всем пациентам до начала лечения и в процессе лечения проводились биохимический анализ крови, общий анализ мочи, проба Реберга, а также иммуноферментный анализ до начала лечения и через 2 мес. для определения сывороточных показателей, – IL-17, TGF- β и эритропоэтина. Для всех больных применялся контроль функции почек и уродинамики на базе комплексной реносцинтиграфии (КР) с применением 2-детекторной гамма-камеры и одновременной записью данных в 2 проекциях. Внутривенно вводили 74 МБк ^{99m}Tc -технефора, российского препарата из группы дифосфонатов, имеющего гломерулотропные свойства. Эффективная эквивалентная доза облучения при КР была минимальной, – 0,6 мЗв. При интерпретации данных КР применена концентрационно-скоростная модель мочевого выделения и оригинальная технология системной экспертизы нефроурологического состояния на базе комплексной реносцинтиграфии (СЭНС-КР).

Результаты исследования: частота развития ХБП 3ст. на момент лечения составила 35% в группе ниволумаба и 17% в группе ИНФ- α . Терминальная стадия болезни почек на фоне иммунотерапии, потребовавшая проведение диализа, зарегистрирована у 1 пациента (2,4%). Выявлены статистически значимые корреляции между биохимическими показателями с включением IL-17, TGF- β и РН, – D, скорость выведения ^{99m}Tc -технефора из паренхимы, и Rnfc, устойчивый признак нефросклероза (предположительно, склероза межлобных артерий почки), соответственно. Установлена достоверная связь параметров комплексного функционального мониторинга с прогнозом риска почечной недостаточности (ПН) и эффективностью иммунотерапии при мПКР.

Summary:

Biochemical and radionuclide monitoring of single kidney function in patients with metastatic renal cell carcinoma in the setting of immunotherapy

M.S. Sayapina¹, S.G. Averinova¹, T.B. Zakharova¹, A.V. Kashkadayeva¹, S.V. Shiryaev¹, M.V. Poluektova², O.A. Vorobyeva²

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation,

² A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Study objective: to study the effectiveness of complex monitoring of the kidney function, based on biochemical and radionuclide (RN) methods; to assess the diagnostic value of biomarkers of chronic kidney disease (CKD) at an early stage, to determine their association with RN parameters and efficacy of immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).

Materials and methods: this study included 41 mRCC patients after nephrectomy within the period from 2015 to 2017. 18 patients were treated with interferon (IFN- α), 23 patients were treated with nivolumab (as part of the Bristol-Myers Squibb (BMS) expanded access program). The median age was 56 years. Before the initiation of treatment and 2 months after, all patients underwent blood chemistry, urinalysis, Rehberg test and ELISA to determine serum levels of IL-17, TGF- β , and erythropoietin. The monitoring of the renal function and urodynamics by complex renal scintigraphy (CRS) was used for all patients using a dual-detector gamma camera and simultaneous data recording in 2 projections. 74 MBq of ^{99m}Tc -technephore, a Russian product from the bisphosphonates group, having glomerulotropic properties, was intravenously administered. The effective equivalent dose for CRS was minimal, – 0,6 mSv. The interpretation of CRS data used a concentration-rate model of urinary excretion and the original SENS CRS technology.

Study results: the incidence of stage-3 CKD at the time of the treatment was 35% in the nivolumab group and 17% in the IFN- α group. End-stage renal disease that required dialysis during immunotherapy was documented in 1 patient (2.4%). Statistically significant correlations were established between biochemical parameters with inclusion of IL-17, TGF- β , and RN, – D, excretion rate of ^{99m}Tc -technephore from the parenchyma and Rnfc, a stable sign of nephrosclerosis (presumably, sclerosis of interlobar renal arteries), respectively. A significant correlation was established between the parameters of the complex functional monitoring with the prognosis for the risk of renal failure (RF) and efficacy of immunotherapy in mRCC.

Выводы: у больных мПКР с лучшими функциональными параметрами почки лучше прогноз относительно эффективности иммунотерапии. Всем больным мПКР, подвергшимся нефрэктомии, до начала лечения рекомендован биохимический и радионуклидный контроль для определения риска развития ПН на ранней стадии, а также прогноза основного заболевания и своевременной коррекции терапии с целью повышения ответа на иммунотерапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conclusions: patients with mRCC with better kidney function parameters have a better prognosis regarding the effectiveness of immunotherapy. All mRCC patients after nephrectomy were recommended, prior to the treatment initiation, to undergo biochemical monitoring with inclusion of TGF- β 1 and IL-17, as well as radionuclide monitoring (CRS) to determine the RF risk at an early stage and to establish the prognosis for the underlying disease and timely adjust the treatment in order to improve their response to immunotherapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Khan G, Golshayan A, Elson P, Wood L, Garcia J, Bukowski R, Rini B. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell. *Ann Oncol* 2010;21(8):1618-22. doi: 10.1093/annonc/mdp603.
- Takahashi D, Nagahama K, Tsuura Y, Tanaka H, Tamura T. Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol* 2012;16(2):310-315
- Selby P, Kohn J, Raymond J, Judson I, McElwain T. Nephrotic syndrome during treatment with interferon. *Br Med J* 1985;290(6476):1180.
- Ha SH, Park JH, Jang HR, Huh W, Lim HY, Kim YG, et al. Increased risk of everolimus-associated acute kidney injury in cancer patients with impaired kidney function. *BMC Cancer* 2014;14:906. doi: 10.1186/1471-2407-14-906.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72(3):247-259.
- Нефрология. [под ред. Е.М. Шилова] – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. 696 с.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-R212.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
- Любимова Н.В., Кумыкова Ж.Х., Кушлинский Н.Е. Аверина С.Г., Кашкадаева А.В. Биохимические показатели в диагностике нефротоксичности противоопухолевой химиотерапии у детей. *Вопросы онкологии* 1997; 43(4): 448-453.
- Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, Papaluca M, Ozer JS, Webb CP, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol* 2010;28(5):455-62. doi: 10.1038/nbt.1625.
- Loeffler I, Wolf G. Transforming growth factor- β and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 1:i37-i45. doi: 10.1093/ndt/gft267
- Peliçari Kde O, Postal M, Sinicato NA, Peres FA, Fernandes PT, Marini R, et al. Serum interleukin-17 levels are associated with nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(5):313-7. doi: 10.6061/clinics/2015(05)01.
- Waite JC, Skokos D. Th17 Response and inflammatory autoimmune diseases. *Int J Inflamm* 2012;2012:819467. doi: 10.1155/2012/819467.
- Durand E, Prigent A. The basics of renal imaging and functional studies. *Q J Nucl Med*. 2002;46(4):249-67.
- Esteves FP, Halkar RK, Issa MM, Grant S, Taylor A. Comparison of camera-based 99mTc-MAG3 and 24-hour creatinine clearances for evaluation of kidney function. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Sep;187(3):W316-9.
- Prigent A. Monitoring Renal Function and Limitation of Renal Function Tests. *Semin Nucl Med* 2008;38(1):32-46.
- Gates GF. Filtration fraction and its implication for radionuclide renography using diethylenetriaminepentaacetic acid and erceptoacetyl-glycine. *Clin Nucl Med* 2004;29(4):231-7.
- Радионуклидные исследования функции почек и уродинамики в онкологии [под ред. М.И. Давыдова, Б.И. Долгушина]. М.: Практическая медицина, 2007. 296с.
- He W, Fischman AJ. Nuclear Imaging in the Genitourinary Tract: Recent Advances and Future Directions. *Radiol Clin North Am* 2008;46(1):25-43, v. doi: 10.1016/j.rcl.2008.01.006.
- Кашкадаева А.В., Аверина С.Г., Алехин А.П., Ширяев С.В., Дмитриева Г.Д., Захарова Т.В., и др. Диагностика факторов риска почечной недостаточности на базе концентрационно-скоростного подхода к анализу результатов комплексной реносцинтиграфии в онкологической практике. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2013; 3: 47-62.
- Кашкадаева А.В., Аверина С.Г., Дмитриева Г.Д. и др. Способ радионуклидной диагностики функции мочевого выделительной системы. Патент Российской Федерации № 2001113119 (приоритет от 17 мая 2001г.) утвержден 3 июля 2002 г.
- Averinova S.G., Kashkadaeva A.V., Shiryayev S.V., Nechipai A.M. and Dmitrieva G.D. Nephrourological Monitoring Technology Based on Functional Radionuclide Tests: Functions of an Automated Workplace. *Biomedical Engineering*. 1999; 33: 115-127. doi: 10.1007/BF02386159
- Rutland M, Que L, Hassan IM. "FUR" – one size suits all. *Eur J Nucl Med* 2000;27(11):1708-13.
- Arthur C. Guiton & John E. Hall. The Textbook of Medical Physiology. Elsevier Inc., 2006, New York, USA. eBook ISBN: 9781437700602

REFERENCES (6, 10, 19, 21, 22)

- Nefrologiya. [Editor Shilov E. M.] [The Textbook of Nephrology]. GEOTAR-Media Publ., Moscow, 2014 (In Russian).
- Lyubimova N.V., Kумыkova Zh.H., Kushlinskiy N.E. Averinova S.G., Kashkadaeva A.V. Biohimiicheskie pokazateli v diagnosticheske nefrotoksichnosti protivopuholevoy himioterapii u detey [Biochemical indices in the diagnosis of nephrotoxicity of antitumor chemotherapy in children]. *Voprosy onkologii* 1997;43(4): 448-453 (in Russian).
- M.I. Davyidov, B.I. Dolgushin. Radionuklidnyie issledovaniya funktsii pochek i urodinamiki v onkologii [Radionuclide studies of kidney function and urodynamics in oncology]. М.: Prakticheskaya meditsina Moscow, 2007. 296 p. (In Russian).
- Kashkadaeva A.V., Averinova S.G., Alehin A.P., Shiryayev S.V., Dmitrieva G.D., Zaharova T.V., i dr. Diagnostika faktorov riska pochechnoy nedostatochnosti na baze kotsentratsionno-skorostnogo podhoda k analizu rezultatov kompleksnoy renostsintigrafii v onkologicheskoy praktike [The method of diagnosis of the risk factors for renal failure based on "concentration-rate" approach to the analysis of the complex renoscintigraphy data]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki* [2013; 3: 47-62. (in Russian)
- Kashkadaeva A.V., Averinova S.G., Dmitrieva G.D. i dr. Sposob radionuklidnoy diagnostiki funktsii mochevydelitel'noy sistemy [Method of radionuclide diagnosis of urinary system function]. Patent Rossiyskoy Federatsii # 2001113119 (prioritet ot 17 maya 2001g.) utverzhen 3 iyulya 2002 g. (in Russian)