

DOI: 10.33741/0435-1991.42.15

ПРОВЕДЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВОГНИЩЕВИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ЗА ДОПОМОГОЮ РАДІОНУКЛІДНИХ МЕТОДІВ «IN VIVO» ТА «IN VITRO»

Миронова О. В.¹, Романенко Г. О.¹, Мазур А. Г.¹,
Горяїнова Н. В.², Макаренко А. В.³

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Київ, Україна

² ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ, Україна

³ Відділення радіонуклідної діагностики КМКЛ № 1, Київ, Україна

Резюме

Мета. Провести порівняльний аналіз радіонуклідних методів «in vivo» та «in vitro» для диференційної діагностики вогнищевих уражень печінки, а саме при злоякісній лімфомі, гепатоцелюлярній карциномі, метастатичному ураженні, гемангіомі і вогнищевій вузликовій гіперплазії печінки.

Матеріали і методи. Обстежено радіонуклідними методами «in vivo» та «in vitro» 122 пацієнта (66 чоловіків і 56 жінок) віком 29-77 років зі злоякісною лімфомою печінки, гепатоцелюлярною карциномою, метастатичним ураженням печінки, гемангіомою та вогнищевою вузликовою гіперплазією печінки. Дослідження «in vivo» представлено статичною гепатосцинтиграфією, яка виконувалась на сцинтиляційній гамма-камері ОФЕКТ-1, яка оснащена ЕВМ, в 3-х проєкціях – прямій, правій бічній та задній. В якості радіофармацевтичного препарату використовували ^{99m}Tc-колоїд із розрахунку 1МБк/кг ваги пацієнта. Метод не потребував особливої підготовки хворих. Для проведення «in vitro» діагностики пухлинних маркерів альфа-фетопротейна, раково-емріонального антигена, специфічного антигена 19-9, бета-2 мікроглобуліна і тимідинкінази використовували радіоімунологічний аналіз на радіоімунологічному лічильнику «Гамма-12» за допомогою відповідних наборів фірми «Immunotech» (Чехія). Пацієнти попередньо проходили УЗД печінки, де у всіх були виявлені як поодинокі так і множинні вузли неоднорідної структури від 1,0 см до 6,0 см в діаметрі, з нерівними чіткими контурами, підвищеної ехогенності з гіпо- або гіперехогенними включеннями.

Результати. Сцинтиграфічна картина при різних вогнищевих ураженнях печінки не мала специфічних ознак, характерних для тієї чи іншої патології. Поодинокі вузли ураження печінки (гепатоцелюлярна карцинома, лімфома, поодинокі метастази, гемангіома) виглядали на сцинтифоті як «дефект накопичення» препарату в одному із сегментів печінки, майже не відрізняючись один від одного. Множинне вогнищеве ураження печінки (метастази або вогнищева вузликова

гіперплазія) на сцинтифото виглядали «холодними зонами», не маючи характерних ознак для тієї чи іншої патології. Таким чином, використовувати цей радіонуклідний метод для проведення диференційної діагностики вогнищевих уражень печінки не є доцільним. Що стосується визначення пухлинних маркерів, то були отримані інші результати. Значно підвищені їх рівні спостерігались у пацієнтів зі злоякісними ураженнями печінки (гепатоцелюлярній карциномі, лімфомі, метастазах). При доброякісних процесах їх рівні якщо і були збільшені, то знаходились в межах граничних. Слід відмітити, що двом пацієнтам на підставі УЗД був встановлений діагноз первинної злоякісної пухлини печінки і призначені додаткові променеві методи дослідження (рентгенівська комп'ютерна томографія з контрастуванням та магнітно-резонансна томографія). Але виявлені зміни в печінці за допомогою цих методів ні підтвердили ні спростували попередній діагноз УЗД. Сцинтиграфічні зміни в печінці теж тільки вказували на її вогнищеве ураження. Але після визначення пухлинних маркерів було виявлено, що їх рівні були не те що в межах граничних значень, а і зовсім не підвищені. При подальшому ретельному дослідженні цих пацієнтів іншими лабораторними методами діагноз первинна пухлина печінки був скасований.

Висновки. Таким чином, після УЗД печінки, якщо були виявлені вогнищеві зміни в перенкімі з підозрою на злоякісне новоутворення, подальше призначення рентгенівської комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії не є доцільним. Більш інформативним буде визначення пухлинних маркерів альфа-фетопротеїна, раково-емріонального антигена, специфічного антигена 19-9, бета-2 мікроглобуліна і тимідинкінази, які є головними саме при злоякісних ураженнях печінки (первинних і вторинних). Сама методика проведення аналізу (радіоімунологічний чи імуноферментний) не впливає на результати значень. Якщо їх рівні будуть значно підвищені, то ураження печінки має злоякісний характер, якщо знаходяться в межах норми або граничних значень - то процес доброякісний або запального генезу.

Ключові слова: статична гепатосцинтиграфія, вогнищеві ураження, лімфома печінки, гепатоцелюлярна карцинома, метастази в печінку, гемангіома печінки, вогнищева вузликова гіперплазія печінки, радіоімунологічний аналіз, пухлинні маркери, альфа-фетопротеїн, раково-емріональний антиген, специфічний антиген 19-9, бета-2 мікроглобулін, тимідинкіназа.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

PERFORMANCE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS
OF FOCAL LESIONS OF THE LIVER USING RADIONUCLIDE METHODS
«IN VIVO» AND «IN VITRO»

Myronova O. V.¹, Romanenko G. O.¹, Mazur A. H.¹,
Goryainova N. V.², Makarenko A. V.³

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine

³ Department of radionuclide diagnostics of KMKL No. 18, Kyiv, Ukraine

Abstract

Aim. To conduct a comparative analysis of «in vivo» and «in vitro» radionuclide methods for the differential diagnosis of focal liver lesions, namely, malignant lymphoma, hepatocellular carcinoma, metastatic lesion, hemangioma, and focal 123

Materials and methods. 122 patients (66 men and 56 women) aged 29-77 years with malignant liver lymphoma, hepatocellular carcinoma, metastatic liver damage, hemangioma and focal nodular hyperplasia of the liver were examined by radionuclide methods «in vivo» and «in vitro». The «in vivo» research is represented by static hepatoscintigraphy, which was performed on a scintillation gamma camera SPECT-1, which is equipped with EVM, in 3 projections - direct, right lateral and posterior. As a radiopharmaceutical preparation, ^{99m}Ts colloid was used at the rate of 1 MBq/kg of the patient's weight. The method did not require special training of the patients. For in vitro diagnosis of tumor markers alpha-fetoprotein, cancer-embryonic antigen, specific antigen 19-9, beta-2 microglobulin and thymidine kinase, radioimmunological analysis was used on the radioimmunological counter «Gamma-12» with the help of appropriate kits from the company «Immunotech» (Czech Republic). The patients previously underwent ultrasound of the liver, where all of them were found to have both single and multiple nodes of heterogeneous structure from 1.0 cm to 6.0 cm in diameter, with uneven clear contours, increased echogenicity with hypo- or hyperechoic inclusions.

Results. The scintigraphic picture of various focal lesions of the liver did not have specific signs characteristic of one or another pathology. Single nodular lesions of the liver (hepatocellular carcinoma, lymphoma, single metastases, hemangioma) appeared on the scintiphoto as an «accumulation defect» of the drug in one of the liver segments, almost indistinguishable from each other. Multiple focal lesions of the liver (metastases or focal nodular hyperplasia) on the scintiphoto looked like «cold zones» without characteristic signs of one or another pathology. Thus, it is not appropriate to use this radionuclide method for differential diagnosis of focal liver lesions. As for the determination of tumor markers, other results were obtained. Significantly increased levels were observed in patients with malignant liver lesions (hepatocellular carcinoma, lymphoma, metastases). If their levels were increased during benign processes, they were within the limits. It should be noted that two patients were diagnosed with a primary malignant liver tumor on the basis of ultrasound and were prescribed

additional radiological research methods (X-ray computed tomography with contrast and magnetic resonance imaging). But the detected changes in the liver using these methods neither confirmed nor refuted the previous ultrasound diagnosis. Scintigraphic changes in the liver also only indicated its focal lesion. But after determining the tumor markers, it was found that their levels were not just within the limit values, but not elevated at all. Upon further thorough examination of these patients by other laboratory methods, the diagnosis of primary liver tumor was canceled.

Conclusions. *Thus, after ultrasound of the liver, if focal changes in the parenchyma were detected with suspicion of a malignant neoplasm, further appointment of X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging is not appropriate. It will be more informative to determine the tumor markers of alpha-fetoprotein, cancer-embryonic antigen, specific antigen 19-9, beta-2 microglobulin and thymidine kinase, which are the main ones in malignant liver lesions (primary and secondary). The analysis method itself (radioimmunological or immunoenzymatic) does not affect the results of the values. If their levels are significantly increased, then the liver damage has a malignant nature, if they are within the normal or limit values, then the process is benign or of an inflammatory origin.*

Keywords: *static hepatoscintigraphy, focal lesions, liver lymphoma, hepatocellular carcinoma, liver metastases, liver hemangioma, focal nodular hyperplasia of the liver, radioimmunological analysis, tumor markers, alpha-fetoprotein, cancer-embryonic antigen, specific antigen 19-9, beta-2 microglobulin, thymidine kinase.*

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Аналіз сучасних наукових публікацій свідчить про застосування в клінічних умовах комплексу різних променевих методів дослідження печінки. Це УЗД, рентгенівська комп'ютерна томографія (РКТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), радіонуклідні методи «in vivo» (однофотонна емісійна томографія – ОФЕКТ та позитронна емісійна томографія – ПЕТ) та «in vitro». Кожен з них має свої переваги та недоліки в виявленні печінкової патології [1, 2].

Але слід дотримуватися основних правил в променевій діагностиці.

1. Не нашкодити (це стосується методів з використанням іонізуючого випромінювання – рентгенологічних та радіонуклідних «in vivo»), так звана «Image Gently» (безпечна візуалізація). Тільки коли метод дослідження з радіаційним навантаженням необхідний для діагностики, тоді він повинен бути використаний, що виражено в принципі ALARA (від англ. As Low As Reasonably Achievable - настільки мало, наскільки це можливо) [4, 5].

2. Починати треба з більш доступних методів променевої діагностики (УЗД, цифрової рентгенографії або -скопії), а при недостатній інформації, отриманій методами першого рівня діагностики, переходити до більш складних та малодоступних методів (РКТ, МРТ, ОФЕКТ, ПЕТ) [5].

Мета. Провести порівняльний аналіз радіонуклідних методів «in vivo» та «in vitro» для диференційної діагностики вогнищевих уражень печінки, а саме при злоякісній лімфомі, гепатоцелюлярній карциномі, метастатичному ураженні, гемангіомі і вогнищевій вузликовій гіперплазії печінки.

Матеріали і методи

В відділенні радіонуклідної діагностики КМКЛ №14 (після реорганізації КМКЛ №18), яке розташоване на базі кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця, була проведена статична гепатогсцинтиграфія (СГС) та визначення пухлинних маркерів (ПМ) альфа-фетопroteїна (АФп), раково-емріонального антигена (РЕА), специфічного антигена 19-9 (СА 19-9), бета-2 мікроглобуліна (β2М) і тимідинкінази (ТК) методом радіоімуннологічного аналізу (РІА) 122 пацієнтам (66 чоловікам і 56 жінкам) віком 29–77 років з різною вогнищевою патологією печінки (табл. 1).

Всі пацієнти попередньо проходили УЗД печінки. У всіх були виявлені вузли неоднорідної структури від 1,0 см до 6,0 см як поодинокі, так і множинні, з нерівними чіткими контурами, зниженої або підвищеної ехогенності з гіпо-, гіперехогенними включеннями.

Таблиця 1. Розподіл хворих по нозологічній формі захворювання печінки

Нозологічна форма захворювання	Кількість хворих	
	Абс.	%
Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)	26	21,3
Метастатичне ураження печінки (МТС)	36	29,5
Лімфома печінки	29	23,8
Гемангіома печінки	17	13,9
Вогнищева вузликова гіперплазія печінки	14	11,5
Разом:	122	100

СГС виконувалась на сцинтиляційній гамма-камері ОФЕКТ-1 з ЕВМ оснащенням через 30 хвилин після в/в введення РФП ^{99m}Tc -колоїда, колоїдні частки якого довгий час затримуються в системі мононуклеарних фагоцитів печінки і інших органів ретикулоендотеліальної системи (РЕС),

що давало чітке зображення органу. Розрахунок дози 1 МБк/кг ваги пацієнта. Променеве навантаження не перевищувало 1 мЗв.



Рисунок 1. Гамма-камера «ОФЕКТ-1» та проведення СГС

Підготовки пацієнта було не потрібно, дослідження проводили в положенні «стоячи» зі сторони живота, правого боку і спини, або в положенні «лежачи» в тих же 3-х позиціях (рис. 1).

Нормальна печінка накопичує РФП рівномірно, з плавним переходом кольорів від максимального до мінімального відтінку, що відображується на кольоровій шкалі на скінтиграмах. Контури її чіткі, рівні, без западин і випинань. В прямій проекції має трикутну форму з гіпотенузою по краю правого підребер'я, в правій бічній овоїдну форму, в задній проекції ліва доля печінки перекривається хребтом, тому оцінку захоплення РФП клітинами РЕС оцінюють по прямій проекції. Селезінка в нормі не візуалізується, може бути видна в задній проекції (рис. 2).

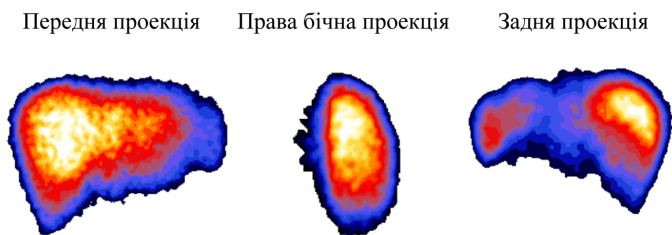


Рисунок 2. Сцинтиграми печінки в нормі

СГС дозволяла отримати інформацію щодо:

- положення печінки і взаєморозташування з іншими органами;
- анатомічних особливостей печінки (розмір, форма, контури);
- характер ураження (дифузний, вогнищевий);
- розповсюдженість вогнищового ураження;
- виявити синдром портальної гіпертензії.

РІА проводився на гамма-лічильнику «Гамма-12». Кров брали в день проведення СГС. Сироватка зберігалася при $t < -18^{\circ}\text{C}$ не більше 6 місяців. Для визначення АФП, РЕА, СА 19-9, $\beta 2\text{М}$, ТК використовували набори фірми «Immunotech» (Чехія) (рис. 3).



Рисунок 3. «Гамма-12» та інструкція до набору для визначення АФП (як приклад).

Пухлинні маркери – специфічні молекули, які виробляються безпосередньо пухлинними клітинами чи нормальними клітинами у відповідь зростання злоякісного новоутворення.

- **АФП** – глікопротеїн (ембріональний білок), який виробляється в ембріональному жовтковому мішку, печінці і епітелію кишечника плоду. Молекулярна маса білка близько 70 000 дальтонів, період напіврозпаду 5–7 днів. В організмі плода АФП виконує функції альбуміну дорослої людини: здійснює транспорт деяких речовин, необхідних для розвитку плода, пов’язує естрогени, обмежуючи їх вплив на організм, що розвивається, захищає від негативного впливу імунної системи матері, вказує на стан плоду під час вагітності. Для дорослої людини є онкомаркером, в організмі якої він відсутній або виявляється в мінімальних кількостях. Помірне підвищення його рівня може бути викликано патологією печінки, а значне – низькодиференційованою пухлиною. Це пов’язано з набуттям деяких ракових новоутворень властивостей ембріональних тканин і здатністю до синтезу білків, які характерні для ранніх етапів розвитку організму. Різке підвищення АФП переважно виявляється при раку печінки та статевих залоз. При ГЦК підвищення АФП у 95% хворих можна виявити на 1–3 місяці раніше за клінічні прояви захворювання. Розміри та інтенсивність росту пухлини, стадія процесу і ступінь злоякісності не пропорційні кількості цього ПМ в крові. МТС печінки (при раку молочної залози, прямої та сигмоподібної кишки, легень) теж дає підвищення АФП в сироватці крові [3, 5, 7, 11]. Основними показаннями для визначення АФП в сироватці крові є:

- виявлення гепатоцелюлярної карциноми [8];
- виявлення тератобластоми яєчка;
- проведення диференційної діагностики низькодиференційованих пухлин інших локалізацій;
- діагностики метастазів пухлин різних локалізацій в печінку;
- оцінки ефективності лікування.

Значення в міжнародних одиницях (МО) на мл:

норма 0–5,0 МО/мл;

граничні значення: 5,0–10,0 МО/мл;

патологічні значення: $\geq 10,0$ МО/мл.

РЕА - глікопротеїн, який у здорової людини в дуже малих кількостях виробляється у клітинах органів травлення. Назва цього онкомаркера (раково-ембріональний антиген) частково відбиває його біологічну природу. «Раковий» відноситься до його використання для діагностики раку. Визначення «ембріональний» пов’язане з фізіологічними функціями

РЕА під час внутрішньоутробного розвитку людини. Слово «антиген» вказує на можливість його ідентифікації в біологічних середовищах за допомогою зв'язування антигену з антитілом, тоді як в організмі він не виявляє будь-яких антигенних властивостей. Визначення рівня РЕА використовується для ранньої діагностики, спостереження за перебігом захворювання та контролю за результатами лікування в першу чергу раку товстої і прямої кишки. Первинні значення РЕА при цих захворюваннях дуже великі. Але після успішної операції з видалення всього обсягу пухлинної тканини рівень РЕА повертається до норми максимум протягом двох місяців. Надалі регулярні аналізи допомагають контролювати стан пацієнта після лікування. Виявлення підвищеного рівня РЕА на ранніх термінах дозволяє вчасно виявити рецидив захворювання [6, 13].

Крім того, РЕА може підвищуватися при раку шлунку, підшлункової, молочної залози, легень, простати, яєчників, метастазах в печінку. Підвищення РЕА характерно не тільки для злоякісного процесу – його продукція може посилюватися при різних запальних, аутоімунних, доброякісних захворюваннях внутрішніх органів, при регулярному палінні і вживанні алкоголю [3, 12].

Норми для РЕА:

Значення норми: 0–5,0 нг/мл. Для людей, що не палять : <3,8 нг/мл;

для людей, що палять: <5,5 нг/мл.

граничні значення: 5,0–8,0 нг/мл;

патологічні значення: $\geq 8,0$ нг/мл;

онкопатологія – > 20 нг /мл;

Підвищення значень:

- колоректальні карциноми;
- рак легень;
- метастази злоякісних пухлин у печінку, кісткову тканину;
- рак молочної залози;
- карциноми підшлункової залози;
- пухлини простати, яєчників.

При соматичній патології рівень РЕА рідко перевищує 10 нг/мл, а при клінічному поліпшенні нормалізується. При злоякісному ж процесі його рівень неухильно зростає протягом усього періоду захворювання. Основними показаннями для визначення РЕА в сироватці крові є:

- діагностика та моніторинг лікування злоякісної пухлини;
- підтвердження успіху оперативного лікування злоякісних пухлин;
- оцінка ефективності консервативної терапії злоякісних пухлин;
- раннього виявлення рецидивів раку після завершення лікування.

CA19-9 – глікопротеїн муцинового типу (модифікований антиген Lewis) з молекулярною масою 500 кД. Продукується епітеліальними клітинами травного тракту плода. У дорослих людей у мінімальній концентрації присутній у крові, плевральному ексудаті, асцитичній та спинно-мозковій рідині. Біологічний період напіврозпаду 5 днів. При виникненні пухлини в печінці, підшлунковій залозі або шлунку CA 19-9 утворюється її клітинами, тому це перш за все онкомаркер раку цих органів. Після PEA він є другим по важливості маркером карциноми підшлункової залози, підвищуючись у 70–80% пацієнтів. Але найчастіше використовується для контролю ефективності лікування. Здатність до продукування CA19-9 пов'язана з групою крові людини: у пацієнтів з рідкісною групою Lewis (a-/b-) він не виробляється. CA19-9 екскретується винятково з жовчю, у зв'язку з чим навіть незначний холестаз може бути причиною його суттєвого підвищення. Підвищення рівня CA 19-9 спостерігається у хворих на первинний рак печінки та при метастазах в печінці пухлин інших локалізацій [3, 12, 15]. Основними показаннями для визначення CA 19-9 в сироватці крові є:

- як додатковий критерій в діагностиці первинного раку печінки;
- як додатковий критерій в діагностиці раку підшлункової залози, жовчного міхура та жовчних шляхів;
- контроль за ефективністю лікування раку підшлункової залози та виявлення рецидивів захворювання;
- отримання інформації про поширеність пухлинного процесу, наявність віддалених метастазів при раку підшлункової залози;
- диференційної діагностики раку підшлункової залози з іншими захворюваннями, такими як панкреатит, гепатит;

У практично здорових людей з нормальним вмістом білірубіну концентрація CA19-9 в сироватці крові складає 0–30 МО/мл. При підвищеному вмісті білірубіну та лужної фосфатази його рівень може підвищуватися до 100 МО/мл [3].

Значення норми 0–30,0 МО/мл;

граничні значення: 30,0–40,0 МО/мл;

патологічні значення: $\geq 40,0$ МО/мл.

$\beta 2M$ – це білок, який є на поверхні більшості клітин людського організму. Він виробляється переважно лімфатичною системою, а фільтрується з крові нирками. Його концентрація у крові підвищується при активному рості лімфатичних клітин, тому його визначають при підозрі на лейкомію, лімфоми або мієломну хворобу. В процесі курсу лікування тест на $\beta 2M$ може використовуватись для оцінки його

ефективності. Зниження показника вказує на успішність лікування, а підвищення чи відсутність змін у концентрації – привід для перегляду програми терапії. Важливо враховувати, що рівень $\beta 2\text{M}$ може підвищуватись при хворобах нирок, ряді інфекційних та запальних процесах. Тому потрібно виключити ці захворювання, перш ніж робити припущення про наявність онкології. При наявних ознаках ниркових захворювань підвищений рівень $\beta 2\text{M}$ в крові та знижений рівень його у сечі свідчать про те, що причина розладу пов'язана з дисфункцією капсул ниркового клубочка. Якщо ж рівень $\beta 2\text{M}$ низький у крові та, навпаки, високий у сечі, то цілком імовірно, що причина патології полягає у пошкодженні ниркових каналців [9, 14].

Підвищений рівень $\beta 2\text{M}$ вказує на наявність проблеми, проте не дозволяє діагностувати будь-яку хворобу. Асоціація значень цього пухлинного маркера з масою пухлини і значне підвищення їх при її зростанні може використовуватись в прогностичному значенні, відображаючи активність хвороби. Збільшення вмісту $\beta 2\text{M}$ в цереброспінальній рідині при таких захворюваннях, як лейкомія або ВІЛ/СНІД, свідчить про те, що хвороба торкнулася центральної нервової системи. Основними показаннями для визначення $\beta 2\text{M}$ в сироватці крові є:

- первинна діагностика лейкомії, лімфоми чи мієломи [9, 14];
- визначення стадії та прогнозу;
- оцінки ефективності лікування;
- діагностики хвороб нирок, оцінки ступеня пошкодження нирок;
- оцінки приживлення нирки після трансплантації;
- для обстеження пацієнтів з трансплантованими нирками з метою виявлення ознак відторгнення, а також для моніторингу пацієнтів, які контактували з високими концентраціями кадмію і ртуті.

Низькі показники $\beta 2\text{M}$ в крові вважаються нормою, так, як і невиявлення його в сечі та цереброспінальній рідині.

Значення норми 0–2,5 нг/мл;

граничні значення: 2,5–3,5 нг/мл;

патологічні значення: $\geq 3,5$ нг/мл.

ТК – внутрішньоклітинний фермент, що каталізує перетворення тимідину на тимідинмонофосфат (ТМФ) у присутності аденозинтрифосфату (АТФ). У ході кількох стадій ТМФ перетворюється на тимідинтрифосфат і включається до складу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Оскільки тимідин може включатись у ДНК тільки у фосфорильованій формі, ТК відіграє ключову роль у процесі метаболізму тимідину у клітині [9]. Синтез ТМФ з монофосфату дезоксиуридину зазвичай каталізується

тимідилатсинтетазою у присутності фолієвої кислоти та вітаміну В12. ТК на відміну від тимідилатсинтетази використовує як субстрату або екзогенний тимідин, що надходить з їжею, або ендогенний тимідин, що утворюється внаслідок метаболічних процесів. Тому її називають «alvage» ензимом – клітинним ферментом, що у «рятувальному» шляху синтезу ДНК. У клітинах еукаріотів існує дві ізоформи ТК: ТК1 і ТК2. ТК1 - основний ензим біосинтезу тимідилат по «запасному» шляху. Саме вона підтримує баланс концентрацій усіх дезоксирибонуклеотидів необхідних реплікації ДНК. Фермент ТК2 стабільно присутній у всіх фазах поділу клітини.

Сироваткова ТК, будучи клітинним ферментом, значно підвищується у разі безпосереднього контакту малігнізованих клітин з такими біологічними рідинами як кров, лімфа, серозні випоти, тому найбільше змінюється концентрація ТК при системних захворюваннях крові. Поруч дослідників показано, що підвищена концентрація сироваткової ТК має прогностичну інформацію і передбачає високий ризик пухлинної прогресії. Дослідження призначають для контролю лікування та спостереження за злоякісним захворюванням, головним чином гематологічні злоякісні утворення. Захворювання печінки та нирок, що впливають на метаболізм онкомаркерів, можуть змінювати результати аналізу [3, 9, 10].

Рівень тимідинкінази підвищується у 10 разів при вірусних захворюваннях. Підвищені рівні у хворих із злоякісними пухлинними захворюваннями:

- злоякісні захворювання крові (лімфоми) [10];
- бронхогенна карцинома;
- рак молочної залози;
- рак прямої та сигмоподібної кишки;
- рак сечового міхура;
- рак простати.

Значення норми 0–5,0 МО/мл;

граничні значення: 5,0–10,0 МО/мл;

патологічні значення: $\geq 10,0$ МО/мл.

Результати та їх обговорення

Після проведення СГС 122 хворим, було встановлено, що поодинокі вузлові ураження печінки (незалежно від нозології) мали майже однакову скінтиграфічну картину, а саме – спостерігалась поодинокі зона «дефекту накопичення» препарату в будь-якому сегменті печінки (симптом прострілу). Тому цей променевий метод не може використовуватись для проведення диференційної діагностики вогнищового ураження печінки (рис. 4, 5).



Рисунок 4. Гепатосцинтиграми при злоякісній лімфомі печінки

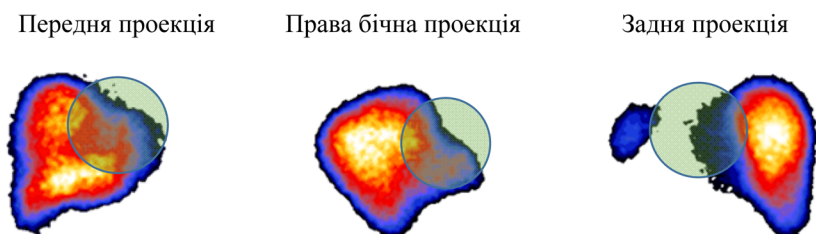


Рисунок 5. Гепатосцинтиграми при гепатоцелюлярній карциномі

Теж саме ми спостерігали і при множинному вогнищевому ураженні печінки. МТС в печінку і вогнищева вузликова гіперплазія на скінтифото мали схожу картину (багато ділянок відсутності накопичення РФП – «холодні зони») (рис. 6).

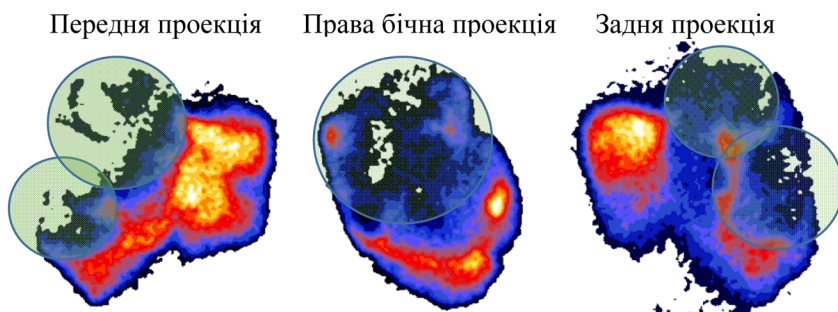


Рисунок 6. Гепатосцинтиграми при множинному вогнищевому ураженні (МТС)

Таким чином, СГС не має диференційного значення в вогнищевій патології печінки, але підтверджує наявність цього (цих) уражень та їх кількість і дозволяє вирахувати кількість функціонуючої паренхіми.

Що стосується пухлинних маркерів, які визначались всім досліджуваним, то була отримана наступна інформація. При ГЦК найбільше підвищення спостерігалось АФП (майже в 12 разів в порівнянні з верхньою межею норми) та РЕА (майже в 3 рази в порівнянні з верхньою межею норми). Рівні СА 19-9 були теж збільшені, але не в такому ступені як АФП та РЕА (в 2 рази більше норми). Концентрації $\beta 2\text{M}$ та ТК досягали верхньої межі граничних значень (табл. 2). Все це спонукає зробити висновок, що при ГЦК достовірними ПМ є в першу чергу АФП, потім РЕА та СА 19-9.

Таблиця 2. Порівняння значень ПМ при вогнищевій патології печінки

№	Нозологічна форма вогнищового ураження печінки	Середні значення пухлинних маркерів				
		АФП (МО/мл) норма 0–5,0; граничні значення: 5,0–10,0; патологічні значення: $\geq 10,0$.	РЕА (нг/мл) норма 0–5,0; граничні значення: 5,0–8,0; патологічні значення: $\geq 8,0$.	СА 19-9 (МО/мл) норма 0–30,0; граничні значення: 30,0–40,0; патологічні значення: $\geq 40,0$.	$\beta 2\text{M}$ (Мг/л) норма 0–1,5; граничні значення: 1,5–2,5; патологічні значення: $\geq 2,5$.	ТК (МО/л) норма 0–5,0; граничні значення: 5,0–10,0; патологічні значення: $\geq 10,0$.
1	Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)	59,9 $\pm$ 6,9	14,6 $\pm$ 2,0	59,5 $\pm$ 6,1	2,4 $\pm$ 0,9	9,5 $\pm$ 1,9
2	Метастатичне ураження печінки (МТС)	24,7 $\pm$ 3,8	9,5 $\pm$ 1,2	45,4 $\pm$ 3,8	1,9 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,8
3	Лімфома печінки	20,5 $\pm$ 3,1	19,9 $\pm$ 2,2	62,2 $\pm$ 5,8	24,8 $\pm$ 3,4	49,6 $\pm$ 7,9
4	Гемангіома печінки	9,6 $\pm$ 1,3	5,5 $\pm$ 0,7	33,5 $\pm$ 3,3	1,7 $\pm$ 0,2	4,9 $\pm$ 2,2
5	Вогнищева вузликова гіперплазія печінки	10,0 $\pm$ 1,5	6,0 $\pm$ 0,7	31,7 $\pm$ 2,7	1,6 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 1,1

МТС ураження печінки теж давало збільшення рівнів ПМ АФП (майже в 5 разів в порівнянні з верхньою межею норми), РЕА (в 2 рази більше норми) та СА 19-9 (в 1,5 раза більше норми). Але не такі великі, як при ГЦК. Значення $\beta 2\text{M}$ та ТК не перевищували граничні.

Що стосується злоякісного ураження печінки лімфомою, то дана патологія супроводжувалась значним підвищенням всіх ПМ: в першу чергу $\beta 2\text{M}$ та ТК – майже в 10 разів вище верхньої межі норми; АФП та РЕА – в 4 рази більше норми; СА 19-9 – в 2 рази вище верхньої межі норми.

При доброякісних вогнищевих ураженнях печінки (гемангіомі та вузликівій гіперплазії) значення всіх ПМ знаходились в межах граничних значень, але не в межах норми.

Хворі з ураженнями печінки та значно підвищеними рівнями $\beta 2\text{M}$ та ТК були направлені на консультацію до гематолога у ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», де в результаті проведення обстеження їм було встановлено діагноз «В-клітинна лімфома».

Слід відмітити, що двома пацієнтам на підставі УЗД був встановлений попередній діагноз первинної злоякісної пухлини печінки і призначені додаткові променеві методи дослідження, а саме РКТ з контрастуванням та МРТ. Але виявлені зміни в печінці за допомогою цих методів ані підтвердили, ані спростували попередній діагноз УЗД. Сцинтиграфічні зміни в печінці теж відповідали тільки вогнищевому ураженню. Після визначення пухлинних маркерів було встановлено, що їх показники відповідали нормальним значенням. При подальшому ретельному обстеженні цих пацієнтів іншими лабораторними та інструментальними методами діагноз первинної пухлини печінки був скасований.

Висновки

1. Діагностика «*in vivo*», а саме СГС при вогнищевому ураженні печінки захворюваннями різної нозології не є специфічною та інформативною в встановленні первинного діагнозу або для проведення диференційної діагностики.

2. Діагностика «*in vitro*» при вогнищевому ураженні печінки навпаки, може використовуватись для проведення диференційної діагностики таких уражень.

3. Після первинного УЗД печінки, при відповідній клінічній картині, якщо були виявлені вогнищеві зміни в паренхімі з підозрою на злоякісний процес, подальше проведення РКТ або МРТ не завжди є доцільним. Такі

дослідження інформативні вже при підтвердженому діагнозі злоякісних уражень печінки для виявлення ступеню розповсюдженості процесу та залученні в патологічний процес оточуючих органів і тканин.

4. Після УЗД слід призначити визначення пухлинних маркерів АФП, РЕА, СА 19-9, β 2М та ТК, які відносяться до головних маркерів саме при злоякісному ураженні печінки (як первинного так і вторинного генезу). Методика проведення аналізу (радіоімунологічний чи імуноферментний) не впливає на результати значень.

5. Якщо спостерігається максимальне збільшення АФП, помірне збільшення РЕА і ще менше СА 19-9 - то це скоріш за все ГЦК. β 2М та ТК при цьому в межах граничних.

6. Висока концентрація всіх ПМ, в першу чергу β 2М і ТК, потім АФП, РЕА та СА 19-9 спостерігається при лімфомі печінки.

7. МТС ураження печінки (можливо вже є попередній діагноз) теж дає зростання АФП, РЕА і СА 19-9, але не в такому ступені, як при ГЦК. Значення β 2М і ТК можуть бути в нормі або не перевищувати граничні.

8. Якщо ураження печінки є доброякісним процесом, вище перераховані ПМ підвищуються, але незначно і завжди знаходяться в межах граничних.

Література

1. Chapelle T., Op De Beeck B., Huyghe I., Francque S., Driessen A., Roeyen G. et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? HPB (Oxford). 2016; 18 (6): 494–503.
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice (DeVita) (2 Volume Set) 8th Edition. 2019.
3. IMMUNOTECH // Beckman coulter company // Опухолевые маркеры и их обследование. – 2008. – 28 р.
4. Radvanyi Pierre, Villain Jacques. The discovery of radioactivity. Comptes

Reference

1. Chapelle T., Op De Beeck B., Huyghe I., Francque S., Driessen A., Roeyen G. et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? HPB (Oxford). 2016; 18 (6): 494–503.
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice (DeVita) (2 Volume Set) 8th Edition. 2019.
3. IMMUNOTECH // Beckman coulter company // Tumor markers and their examination.- 2008. – 28 p.
4. Radvanyi Pierre, Villain Jacques. The discovery of radioactivity. Comptes

- Rendus Physique. 2017 Nov; 18(9–10): 544–550.
doi: 10.1016/j.crhy.2017.10.008
5. Rassam F., Zhang T., Cieslak K. P., Lavini C., Stoker J., Bennink R.J. et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. *Eur. Radiol.* 2019; 29(9): 5063–72. ISSN: 2253-5969. 8.02.2023. 10:193-202
 6. Tandon P, Garcia-Tsao G. Прогностичні показники при гепатоцелюлярній карциномі: систематичний огляд 72 досліджень. *Печінка інт.* 2009; 29(4): 502–510.
 7. Цюй Ю., Цзэн Дж., Цзэн Дж. Маркер, пов'язаний із запаленням, NrLR дозволяє прогнозувати перебіг ГЦК у пацієнтів із негативною відповіддю на АФП після радикальної резекції. *Журнал гепатоцелюлярної карциноми.* 2021.
 8. Галле П. Р., Ферстер Ф., Кудо М. и др. Биология и значение альфа-фетопротеина при гепатоцеллюлярной карциноме. *Печень инт.* 2019; 39(12): 2214–2229.
 9. Дослідження тимідинкінази і $\beta 2$ -мікроглобуліну в якості прогностичних факторів при гострій лімфобластній лейкемії / М. М. Ткаченко, А. Г. Мазур, О. В. Миронова, Н. В. Горяїнова // XV конгрес СФУЛТ: матеріали, 16–18 жовтня 2014 р., Чернівці–Київ–Чикаго, 2014. С. 321.
 10. Исследование тимидинкиназы при неоплазиях / Е. В. Миронова, А. Г. Мазур, Н. В. Горяинова, Н. Н. Третьак // Научный вестник НМУ ім. О. О. Богомольця. – 2010. – № 1. – С. 180–188.
 - Rendus Physique. 2017 Nov; 18(9–10): 544–550.
doi: 10.1016/j.crhy.2017.10.008
 5. Rassam F., Zhang T., Cieslak K.P., Lavini C., Stoker J., Bennink R.J. et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. *Eur. Radiol.* 2019; 29(9): 5063–72. ISSN: 2253-5969. 8.02.2023. 10:193-202.
 6. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review 72 studies. *Cookie int.* 2009; 29(4): 502–510.
 7. Qu Yu., Zeng J., Zeng J. Marker, inflamed lesions, NrLR predictive of HCC overshoot in patients with negative AFP after radical resection. *Journal of hepatocellular carcinoma.* 2021.
 8. Halle P.R., Foerster F., Kudo M. et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver int.* 2019; 39(12): 2214–2229.
 9. Studies of thymidine kinase and $\beta 2$ -microglobulin as prognostic factors in hostile lymphoblastic leukemia / M.M. Tkachenko, A.G. Mazur, O.V. Mironova, N.V. Goryainova // XV Congress of SFULT: materials, 16–18 July 2014, Chernivtsi–Kiev–Chicago, 2014. P. 321.
 10. The study of thymidine kinase in neoplasia / E.V. Mironova, A.G. Mazur, N.V. Goryainova, N.N. Tretyak // Scientific Bulletin of NMU im. O.O. Bogomolets. – 2010. – No. 1. – S. 180–188.

11. Линь К., Хуан К., Цзэн Дж. и др. Клінічне значення альфа-фетопро-теїна при альфа-фетопротеїн-нега-тивній гепатоцелюлярній карцино-мі, після її видалення. Dig Dis Sci. 2021;66(12):4545–4556.
12. Стариков А. В., Третьак Н. М., Го-ряїнова Н. В., Баронська Л. В., Кисе-льова О. А. Токсичні ураження печі-нки у хворих на злоякісні захво-рювання системи крові після про-ведення високодозової хіміотерапії. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2015; 38: 458–459.
13. Форнер А., Рейг М., Брукс Дж. Гепатоцелюлярна карцинома. Ланцет. 2018; 391(10127): 1301–1314.
14. Характеристика β 2-мікроглобуліну і його діагностичне значення в онко-гематології / А. Г. Мазур, М. М. Тка-ченко, О. В. Миронова, Н. В. Горяї-нова // Науковий вісник НМУ ім. О. О. Богомольця. – 2011. – № 1–2. – С. 172–175.
15. Шерлок Ш., Дули Дж. Захворюван-ня печінки і жовчних шляхів. Sci. 2019;37(10):4423–4436.
11. Lin K, Huang K, Zeng J, et al. Clinical significance of alpha-feto- protein in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma after the end of life. Dig Dis Sci. 2021;66(12):4545–4556.
12. Starikov A.V., Tretyak N.M., Goryai- nova N.V., Baronska L.V., Kiselo- va O.A. Toxic damage to the liver in patients with ill-healthy diseases of the blood system after high-dose chemotherapy. Hematology and blood transfusion: an interdisciplinary collec- tion. 2015; 38:458–459.
13. Forner A, Reig M, Brooks J. Hepa- tocellular carcinoma. Lancet. 2018; 391(10127): 1301–1314.
14. Characteristics of β 2-microglobulin and its diagnostic value in oncohe- matology / A.G. Mazur, M.M. Tka- chenko, O.V. Myronova, N.V. Goryai- nov // Scientific Bulletin of the NMU named after O.O. Bogomolets. – 2011. – No. 1–2. – PP. 172–175.
15. Sherlock Sh., Duly J. Diseases of the liver and biliary tract. Sci. 2019;37(10):4423–4436.

Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: goryainovan@gmail.com