 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

**Камінська Альбіна Леонідівна**

УДК: 618.19 – 006.6 – 085 – 06 + 616.61 – 073.75

**БАГАТОЦІЛЬОВА СЦИНТИГРАФІЯ В ОЦІНЦІ СТУПЕНЮ УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.23 – променева діагностика та променева терапія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | доктор медичних наук  **Солодянникова Оксана Іванівна,**  Національний інститут раку, м. Київ  керівник відділу променевої діагностики, радіаційної онкології та ядерної медицини |
| **Офіційні опоненти:** | доктор медичних наук, професор  **Іванкова Валентина Степанівна,** Національний інститут раку, м. Київ завідувач відділення радіаційної онкології |
|  | доктор медичних наук  **Макеєв Сергій Сергійович,**  ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України», м. Київ  завідувач лабораторією радіонуклідної діагностики |

Захист відбудеться «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 року о \_\_\_\_\_\_ годині

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д .26.560.01 в Національному інституті раку

за адресою: 03022, м. Київ-22, вул. Ломоносова, 33/43.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного інституту раку (03022, м. Київ-22, вул. Ломоносова, 33/43)

Автореферат розісланий «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради С.О. Родзаєвський

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність** **теми.** Провідне місце в структурі онкологічної патології жінок займає рак молочної залози (РМЗ), що робить його актуальною медичною і соціальною проблемою для більшості країн світу. Відзначається ріст захворюваності на РМЗ як в Україні, так і у більшості економічно розвинутих країн. Захворюваність на РМЗ у 2006 році в Україні склала 63,7 випадки на 100000 жіночого населення, а смертність від даного захворювання – 31,1 на 100000 жіночого населення [Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 9, 2008]. Впродовж останніх десятиліть захворюваність на РМЗ зростає у більшості країн світу щорічно приблизно на 3%. [Старінський В.В., 2002 ]

Основною причиною летальності даної категорії хворих є розвиток рецидивів захворювання і віддалених метастазів у кістки та інші органи [Наумов Г.В., 1991; Тюлядин С.А., 2004; Ergun E.L, 2006]. Можливості хірургічного і променевого лікування цієї категорії хворих обмежені, тому удосконалення методів адекватної медикаментозної, а саме хіміотерапії (ХТ) і гормонотерапії, є актуальною проблемою клінічної онкології [Дремова Н.Б., Литвинова Т.М., 2000; Szopinski K.T. еt al., 2000; [Mackey J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Mackey%20J%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). еt al., 2009].

У лікуванні хворих на РМЗ розроблені чіткі принципи хіміотерапії, проте побічні ефекти при її проведенні не дозволяють у ряді випадків дотримуватись схем лікування як відносно дози цитостатиків, так і кількості курсів. Вид та інтенсивність токсичних проявів при проведені ХТ залежить від ряду факторів – дози препарату, режиму його застосування, попереднього лікування, загального стану хворого та функції окремих органів [Булкіна З.П., 1991; Durivage H.J., Burnhan N.L., 1991]. Основними об’єктами токсичного впливу цитостатиків на організм вважають кістковий мозок, паренхіму печінки та нирок, слизову шлунково-кишкового тракту [Ejlersen B. еt al., 2002; Денисов Л.Е., Одинцов С.В., 2003]. Токсичні ефекти мають дозо-залежний та кумулятивний характер. Крім того, при комбінованій ХТ слід враховувати, що деякі сполучення хіміопрепаратів більш токсичні для тих чи інших органів. В першу чергу це стосується нирок [Rossi R. еt al., 1994; Грушка А. В. та співавт., 1995; A. Chagpar, 2004]. У зв’язку з цим, важливого наукового і практичного значення набуває пошук шляхів усунення або зменшення токсичного впливу ХТ на функцію нирок, вибір методів ранньої діагностики її порушень та виділення прогностичних факторів ураження нирок.

Особливості порушень морфо-функціонального стану нирок при проведенні хіміотерапевтичного лікування (ХТЛ) вивчені недостатньо, що в значній мірі пов'язано з недостатнім використанням не завжди адекватних функціональних методів їх дослідження. Відомо, що рутинні лабораторні методи діагностики (загальний аналіз сечі та визначення концентрації азотовмісних речовин у сироватці крові) не дають повного уявлення про зміни функціонального стану органів сечовидільної системи при ХТ. Уявлення про морфологічний та функціональний стан нирок забезпечується комплексним поєднанням радіонуклідних та лабораторних методів дослідження [Аверинова С.Г. та співавт., 2000; Kumar R. еt al., 2000; DeNardo G.L., 2003]. Своєчасне проведення динамічної реносцинтиграфії з нефротропними препаратами дозволяє виявити ранні нефротоксичні ускладнення та врахувати їх при ХТЛ [Нестеров В.Г. та співавт., 1995; [Samuel JD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Samuel%20JD%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). еt al., 2006]. Однак, з різних причин така діагностика майже не проводиться. Відомо, що згідно рекомендаціям Європейської Асоціації радіологів [2001] всім хворим на РМЗ показано проведення остеосцинтиграфії для виявлення метастазів у кістки. Для цього застосовуються 99mТс-пірофосфат, 99mТс-метилендифосфонат. Оскільки фармакокінетика та механізми елімінації цих радіофармпрепаратів дозволяють віднести їх до умовно нефротропних, то це дає можливість проводити багатоцільову сцинтиграфію (БЦСГ) з метою не тільки виявлення метастазів у кістки, але одночасно проводити оцінку функціонального стану нирок [Сиваченко Т.П., 1991, Синюта Б.Ф., 1999; [Ergün EL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Erg%C3%BCn%20EL%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). еt al., 2006].

Виходячи з цього, можливості багатоцільового сцинтиграфічного дослідження були застосовані для оцінки функціонального стану нирок у хворих на РМЗ під час ХТЛ з метою зменшення променевого навантаження на пацієнта, зниження собівартості дослідження та забезпечення вчасної корекції лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у рамках планових науково-дослідних робіт Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та Національного інституту раку і є фрагментом комплексних тем: «Дослідити ефективність нових туморотропних радіофармпрепаратів для діагностики раку молочної залози та його поширеності» (номер державної реєстрації 0105U000555); «Вивчення і визначення інформативних радіонуклідних ознак хронізації і прогресування патологічного процесу в нирках у дітей з гломерулонефритом і пієлонефритом шляхом дослідження функції нирок і ниркової гемодинаміки» (номер державної реєстрації 0198V007740); «Місце реносцинтиграфічних досліджень в виявленні та визначенні ступеня міхурово-сечовивідного рефлюксу у дітей» (номер державної реєстрації 0105U001007).

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи було покращення діагностики порушень функції нирок у хворих на РМЗ під впливом хіміотерапевтичного лікування за допомогою багатоцільового сцинтиграфічного дослідження.

Поставлена мета визначила основні задачі:

1. Визначити можливості багатоцільової сцинтиграфії при динамічному спостереженні за функціональним станом нирок і виявленні його порушень у хворих на РМЗ під час ХТЛ.
2. Вивчити функціональний стан нирок у хворих на РМЗ при ХТЛ з початково нормальним функціональним станом нирок і з нефроурологічними порушеннями (НУП).
3. Вивчити особливості функціонального стану нирок у хворих на РМЗ при різних видах ХТЛ.
4. Виділити радіонуклідні ознаки запального процесу за даними БЦСГ.
5. На підставі проведених досліджень визначити радіонуклідні критерії індивідуалізації ХТЛ з урахуванням ступеня ураження нирок.
6. Розробити алгоритм багатоцільової сцинтиграфії при ХТ хворих на РМЗ.

*Об’єкт дослідження:*120 жінок, хворих на РМЗ.

*Предмет дослідження:* морфо-функціональний стан нирок при ХТ.

*Методи дослідження:* клінічні, радіонуклідні, лабораторні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше визначена діагностична значимість багатоцільового сцинтиграфічного дослідження в оцінці ураження нирок і наявності метастазів у кістки у хворих на РМЗ. Вперше вивчено функціональний стан нирок на різних етапах ХТ хворих на РМЗ. Вперше визначена радіонуклідна семіотика ураження нирок у хворих на РМЗ з НУП в анамнезі та зміни її на різних етапах ХТ. Вперше розроблений алгоритм багатоцільового сцинтиграфічного дослідження при ХТ хворих на РМЗ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтована необхідність проведення БЦСГ на етапах ХТЛ хворих на РМЗ та доведена її висока інформативність для визначення порушень функціонального стану нирок. Запропонований алгоритм БЦСГ при ХТ хворих на РМЗ з НУП в анамнезі.

З метою прогнозування погіршення функціонального стану нирок у хворих на РМЗ під час ХТ запропоновано БЦСГ, яка складається з наступних фаз: непряма ренангіографія (НРАГ), динамічна реносцинтиграфія (ДРСГ), статична нефросцинтиграфія (СНСГ) та остеосцинтиграфія (ОСГ).

БЦСГ впроваджено у практику роботи Київської міської клінічної лікарні № 14, Київської міської онкологічної лікарні, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМНУ». Результати роботи використовуються в учбовому процесі кафедри радіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно виконала всі радіонуклідні дослідження хворим на РМЗ на різних етапах ХТЛ; провела математичну обробку отриманих результатів та самостійно проаналізувала їх. Особистий внесок здобувача полягає у розробці всіх наукових положень дисертації. Автором вивчені та проаналізовані результати БЦСГ хворих на РМЗ з НУП та без НУП в анамнезі до та після проведення ХТЛ. Розроблено і впроваджено нові методи розрахунку відсотку включення радіофармацевтичного препарату (РФП) у нирки при СНСГ.

Спільно з науковим керівником сформульовані мета і задачі дослідження, проведено аналіз та обґрунтування результатів, порівняння їх з результатами інших досліджень. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, особисто виконано оформлення ілюстративного матеріалу, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Автором особисто підготовлені до друку у наукових виданнях матеріали наукових досліджень, отримано патент на корисну модель.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації викладені та обговорені на Українській конференції молодих вчених (Київ, 2003), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми ядерної медицини» (Київ, 2003), Науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування онкологічних захворювань» (Чернівці, 2004), ІІ з’їзді Українського товариства фахівців з ядерної медицини (Черкаси, 2004), Науково-практичній конференції «Актуальні питання ядерної медицини» (Чернігів, 2005), Науково-практичній конференції «Актуальні проблеми ядерної медицини» (Севастополь, 2006), Науково-практичній конференції «Актуальні питання використання сучасного рентгенологічного обладнання» (Ялта, 2007); Науково-практичній конференції «Сучасні досягнення ядерної медицини» (Київ, 2008), на засіданнях Київського товариства фахівців з ядерної медицини (2004, 2005, 2006); на засіданні кафедри радіології НМУ, на засіданні відділу променевої діагностики, променевої терапії та ядерної медицини Національного інституту раку (2008).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів, одержаних у ході досліджень, аналізу та узагальнень результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел.

Повний обсяг дисертації 138 сторінок. Список використаних літературних джерел містить 168 найменувань. Робота ілюстрована 20 таблицями, 24 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження.** Під спостереженням знаходилось 120 жінок хворих на РМЗ, у віці від 39 до 72 років, що лікувались у Національному інституті раку з 2003 по 2006 роки. Середній вік жінок складав 53±8 років. Пацієнти були розділені на дві групи залежно від наявності за даними анамнезу НУП. До першої групи увійшли 62 жінки (52%) без змін морфо-функціонального стану нирок. У 58 пацієнток (48%) в анамнезі були визначені різні НУП: у 19% – хронічний пієлонефрит, у 7,5% – сечокам'яна хвороба, у 5% – нефроптоз, у 5% – артеріальна гіпертензія і у 11% – інші захворювання нирок. БЦСГ проводили до і після ХТ-лікування. 57 пацієнтам була проведена неоад’ювантна ХТ; 37 – ад’ювантна ХТ; 26 – ХТ з препаратами платини.

Метастатичне ураження кісток до лікування було діагностовано у 65 (54,2%) хворих. Після лікування метастази у кістки були відсутні у 55 пацієнтів (45,8%).

БЦСГ проводили з фосфатними сполуками, поміченими 99mТс, активністю 400-600 МБк; на гама-камерах ГКС-301Т і ОФЕКТ 1 (Україна). Використовували програмне забезпечення «SpeсtWork» (Україна). Ефективна доза опромінення складала 2,36 – 3,54 мЗв, що не виходило за межі гранично допустимої дози для цієї категорії пацієнтів.

БЦСГ проведена на одноразовому введенні РФП, здійснювалася за 4 етапи: НРАГ у перші 30 секунд після введення РФП з експозицією 1 кадр за 1 секунду; ДРСГ виконували протягом подальших 20 хвилин після НРАГ з експозицією 2 кадри за 1 хвилину; СНСГ виконували через 1 годину після ДРСГ з експозицією – 500 000 імпульсів на аналізаторі та ОСГ через 2-4 години у режимі «все тіло» та при необхідній кількості прицільних проекцій.

Оцінювали наступні параметри: при НРАГ – час артеріальної та венозної фаз ниркового кровотоку та їх асиметрію; при ДРСГ – максимальний час накопичення РФП, відсоток елімінації РФП до 20 хвилини дослідження (Е20), асиметрію включення РФП, швидкість клубочкової фільтрації стандартизовану (ШКФ/S) та роздільну правої і лівої нирок; при СНСГ – відсоток включення РФП, асиметрію включення РФП; при ОСГ – наявність метастатичних вогнищ у кістках, їх кількість і локалізацію, відсоток включення РФП в уражені ділянки, відсоток включення РФП у нирки і асиметрію включення РФП.

У роботі було удосконалено спосіб розрахунку включення РФП у нирки. Розрахунок відсотка включення РФП проводився за 5 формулами, принципова відмінність яких від загальноприйнятої полягає в розрахунку включення РФП в нирки не до поля зору всього детектора гамма-камери, а до певної реперної зони інтересу.

Розрахунок відсотку включення проводили за однією з формул:

|  |  |
| --- | --- |
| , | (1) |
| , | (2) |
| , | (3) |
| , | (4) |
| , | (5) |

де

, – відсоток включення РФП у ліву (праву) нирку;

– кількість імпульсів у ділянці інтересу лівої (правої) нирки;

 – загальна кількість імпульсів, зафіксована всім полем зору детектора;

 – площа зони інтересу лівої чи правої нирки відповідно;

– кількість імпульсів в ділянці інтересу фону лівої (правої) нирки;

– кількість імпульсів прямокутної зони, що відповідала 100%;

 – площа ділянки інтересу, яка охоплює верхні кути лопаток та крила тазових кісток;

 – кількість імпульсів ділянки інтересу I поперекового хребця;

 – площа ділянки інтересу I поперекового хребця.

Обробку результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики та парного кореляційного аналізу.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

При аналізі даних НРАГ достовірних змін артеріальної і венозної фаз ниркового кровотоку після лікування не одержано, проте вони мали тенденцію до уповільнення, особливо у групі з НУП. У більшій мірі страждала венозна фаза ниркового кровотоку.

При оцінці параметрів фільтраційно-екскреторної здатності нирок, встановлено, що зміни носили в обох групах пацієнтів односпрямований характер – вона погіршувалася за рахунок зниження ШКФ/S і Е20 та збільшення Тmах (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники ДРСГ в залежності від лікування у хворих з НУП та без НУП в анамнезі**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  з/п | Показник | | До лікування | | Після лікування | |
| без НУП (n=62) | з НУП (n=58) | без НУП (n=62) | з НУП (n=58) |
| 1. | ШКФ/S (мл/хв) | | 104,5±6,91٭ | 90,4±6,72\*\* | 89,7±6,93 | 77,1±7,00 |
| ШКФ (мл/хв) | ЛН | 51,1±3,42 | 42,0±6,11 | 46,8±5,14 | 38,5±5,11 |
| ПН | 58,1±7,00 | 50,4±7,20 | 46,1±5,34 | 42,7±6,52 |
| 2. | Тmax (хв) | ЛН | 3,4±0,50 | 4,6±1,42\*\* | 3,4±0,60 | 5,8±2,00 |
| ПН | 3,5±0,50 | 4,7±1,03\*\* | 3,9±1,41 | 6,0±2,01 |
| 3. | Е, % | ЛН | 48,9±2,22 | 42,7±4,42\*\* | 43,1±4,80 | 34,9±7,21 |
| ПН | 48,4±2,33 | 39,7±4,81\*\* | 41,8±6,32 | 34,7±7,34 |
| 4. | Асиметрія включення РФП | абсолютна | 1,3±0,10 | 1,2±0,12 | 1,2±0,11 | 1,3±0,12 |
| відносна | 1,3±0,10٭ | 1,1±0,03 | 1,1±0,10 | 1,1±0,03 |

Примітка: ЛН – ліва нирка; ПН – права нирка

\* – різниця між першою групою без НУП та другою без НУП вірогідна, р<0,05

\*\* – різниця між першою групою з НУП та другою з НУП вірогідна, р<0,05

Зменшення ШКФ/S після ХТЛ відбувалось у хворих всіх підгруп без НУП в анамнезі. Найбільш стрімко швидкість фільтраційних процесів зменшувалась у підгрупі, де проводилась ад’юванта ХТ, що наглядно показано на рис. 1. Однак показник залишався на достатньому рівні (88,1 – 94,0 мл/хв), що вказувало на доволі значний резерв швидкості фільтраційних процесів для подальших курсів ХТ.



\_\_\_\_\_\_\_ ШКФ до лікування без НУП

---------- ШКФ до лікування з НУП

Рис. 1. Зміни ШКФ/S залежно від виду ХТ-лікування (НА – неоад’ювантна ХТ, А – ад’юванта ХТ, ПЛ – ХТ з препаратами платини)

До лікування у хворих з НУП в анамнезі ШКФ/S була вірогідно нижчою та відрізнялась на 13,5% у порівняні з хворими до лікування без НУП. Після проведення неоад’ювантної ХТ ШКФ/S була на 13,9%; після проведення ад’ювантної ХТ на 9,5% та після ХТЛ з застосуванням препаратів платини – на 26,2% нижчою ніж до лікування.

Параметр Тmax у хворих без НУП після лікування практично не змінювався в залежності від виду ХТЛ. У хворих з НУП параметр Тmax мав тенденцію до уповільнення після проведення всіх видів ХТЛ: після неоад’ювантної ХТ – на 11,8%, після проведення ад’ювантної хіміотерапії – на 5,4%, після ХТ з застосуванням препаратів платини уповільнювався майже у 2 рази.

В усіх підгрупах спостерігалось вірогідне зменшення показника Е20, що свідчило про уповільнення екскреторних процесів у нирках під впливом ХТЛ. У хворих з НУП він зменшувався більш значимо, що підтверджувало більш значні порушення екскреторної здатності нирок у цій групі за рахунок наявності захворювань нирок. Найбільші порушення екскреторної здатності нирок мали місце у хворих, яким проводилась ХТ з препаратами платини.

Результати проведених досліджень вказують, що фільтраційно-екскреторна здатність нирок погіршувалася незалежно від виду ХТ-лікування, що проводилось. Це проявлялось зниженням ШКФ/S, E20 та збільшенням Тmax.

Було проаналізовано морфо-функціональний стан нирок залежно від одно- та двобічного ураження нирок (табл. 2).

Таблиця 2

**Зміни параметрів функціональної здатності нирок у хворих з нефроурологічними порушеннями після проведення ХТ-лікування залежно від одно- та двобічного ураження нирок**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ураження нирок** | **Показник** | | **До лікування**  **з НУП** | **Після лікування**  **з НУП** |
| Однобічне ураження  (n=30) | ШКФ/S, мл/хв | стандартизована | 94,0±16,22 | 81,0±16,22\* |
| ШКФ | ЗН | 57,1±15,91 | 47,9±10,00\*\* |
| УН | 36,1±13,30 | 35,1±7,91 |
| Е | ЗН | 39,7±6,90 | 39,4±10,23 |
| УН | 35,0±12,20 | 37,2±15,60 |
| Асиметрія включення РФП | абсолютна | 1,25±0,15 | 1,32±0,21\*\* |
| відносна | 1,12±0,06 | 1,13±0,07 |
| Двобічне ураження  (n=28) | ШКФ/S, мл/хв | стандартизована | 94,5±18,30 | 73,4±14,22\* |
| ШКФ | ЛН | 45,0±8,00 | 37,2±9,70\*\* |
| ПН | 46,7±7,21 | 39,2±11,43\*\* |
| Е | ЛН | 42,4±8,32 | 31,0±14,40\*\* |
| ПН | 44,5±6,70 | 31,0±14,01\*\* |
| Асиметрія включення РФП | абсолютна | 1,13±0,08 | 1,19±0,16 |
| відносна | 1,08±0,03 | 1,09±0,05 |

Примітка: ЗН – здорова нирка; УН – уражена нирка; ЛН – ліва нирка, ПН – права нирка.

\* – порівняно з відповідною групою до лікування, р < 0,05

\*\* – порівняно з відповідною групою до лікування, р < 0,1

У хворих з однобічним ураженням нирок ШКФ/S після проведеного лікування зменшувалась на 13,8%. ШКФ здорової нирки після проведеного лікування вірогідно зменшувалась на 16,1%. ШКФ ураженої нирки зменшувалась на 2,8%. Таким чином, у більшій мірі зменшувалась ШКФ здорової нирки, де фільтраційні процеси відбувались швидше. Отримані дані дозволяють констатувати зменшення кількості функціонуючої паренхіми в ураженій нирці порівняно із здоровою на 32% незалежно від етапу лікування. Параметр Е20 як здорової, так і ураженої нирки при однобічному процесі після проведеного лікування практично не змінювався. Екскреторні параметри як в здоровій, так й в ураженій нирках були уповільнені, але суттєво не погіршувались.

У хворих з ураженням обох нирок після проведеного лікування ШКФ/S зменшувалась на 22,3%. Параметр Е20  вірогідно зменшувався після проведеного лікування. Це свідчило про погіршення фільтраційно-екскреторних процесів при двобічному уражені нирок після проведеного лікування симетрично у двох нирках.

Рис. 2 ілюструє, що уповільнення екскреторних процесів у нирках відбувалось паралельно зменшенню ШКФ/S. Особливої уваги заслуговує група хворих з НУП в анамнезі, де після ХТЛ з’являється 5% хворих, у яких ШКФ/S зменшена до 59-30 мл/хв, а Е20 до 11%. Це унеможливлює проведення подальшого ХТЛ у цих хворих. Згідно з класифікації хронічного захворювання нирок для даної групи надаються обов’язкові рекомендації: оцінка швидкості прогресування та застосування препаратів для сповільнення його темпів з лікуванням ускладнень.



Рис. 2. Зміни параметру Е20 та фільтраційної здатності нирок під впливом ХТЛ.

Аналіз результатів НРАГ та ДРСГ показав, що після проведеного ХТЛ у групі хворих з НУП та без НУП в анамнезі відзначались суттєво значущі порушення фільтраційно-екскреторних процесів у нефронах, незалежно від виду ХТЛ найбільш вірогідні зміни фільтраційно-екскреторних процесів у нефронах спостерігались у підгрупах хворих з НУП в анамнезі, при однобічному уражені на етапах ХТЛ в більшій мірі страждала здорова нирка.

При оцінці способів розрахунку включення РФП в нирки за формулами отримані нами дані вказують, що формула 3, де зоною порівняння є перший або другий поперекові хребці, є найбільш універсальною, оскільки не вимагає спеціальної укладки пацієнтів, коли «поле зору» детектора повинно охоплювати верхні кути лопаток, нирки та крила тазових кісток, що досить часто важко забезпечити при дослідженні пацієнтів у важкому стані. Крім того, по цій формулі оцінюється не абсолютне значення кількості РФП у нирці, а відносне, тобто здійснюється нормування кількості імпульсів в «зонах інтересу» на їх площу. Встановлено, що ступінь запального процесу в нирках, за даними СНСГ, через 1 годину достовірно корелює з відсотком включення РФП в нирки при проведенні ОСГ, що дозволяє використовувати показник включення РФП для визначення ступеня запального процесу в нирках при проведенні ОСГ. Формулу 3 можна використовувати й при профільному скануванні всього тіла. Кореляція між відсотком включення РФП в нирки за даними СНСГ та ОСГ (через 1 та 3 години після ДРСГ) наведена в табл. 3.

Таблиця 3

**Кореляція між відсотком включення РФП в нирки за даними СНСГ та ОСГ через 1 та 3 години після ДРСГ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Коефіцієнт кореляції, *M±m* | | | | |
| P(1) | P(2) | P(3) | P(4) | P(5) |
| 0,73±0,09 | 0,82±0,12 | 0,92±0,03 | 0,83±0,04 | 0,84±0,02 |

Примітка: – відсоток включення РФП в нирку.

Одержані результати відповідно до формул розрахунку представлені у табл. 4. Були одержані параметри нормальних значень відсотка включення РФП в нирки, а також при помірному і гострому ступені запального процесу.

Таблиця 4

**Оцінка ступеня запального процесу в нирці за відсотком включення фосфатних сполук, помічених 99mТс (через 3 години)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ступінь запального процесу в нирці | Відсоток включення РФП за формулою | | | | |
| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) |
| Відсутній (в нормі) | до 4 % | до 3 % | до 65 % | до 80 % | до 50 % |
| Помірний | 4 – 6 % | 3 – 5 % | 65 – 75 % | 80-110 % | 50-80 % |
| Гострий | > 6 % | > 5 % | > 75 % | > 110 % | > 80 % |

Отримані результати СНСГ показали, що після лікування відзначалось вірогідне збільшення відсотку включення РФП в нирки у хворих з НУП (на 6,5% та 8,9% відповідно для лівої та правої нирок). Це свідчило про те, що за наявності захворювань нирок в анамнезі їх стан погіршувався за рахунок загострення запального процесу*.*

Відсоток включення РФП в нирки достовірно збільшувався у групі з НУП після проведення всіх видів хіміотерапії. У пацієнтів без НУП відсоток включення РФП в нирки достовірно збільшувався після проведення неоад’ювантної ХТ (табл. 5).

Таблиця 5

**Зміни параметрів СНСГ залежно від вида ХТ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | | Після лікування без НУП | | | Після лікування з НУП | | |
| НА  (n=26) | А  (n=20) | ПЛ  (n=13) | НА  (n=31) | А  (n=17) | ПЛ  (n=13) |
| % | ЛН | 79,5±14,83 | 61,4±18,05 | 71,0±24,01 | 75,7±21,02 | 61,4±8,02 | 73,4±18,01 |
| ПН | 89,5±4,08 | 58,2±3,25 | 72,1±25,13 | 75,4±21,14 | 79,4±7,77 | 75,1±20,12 |
| Відносна асиметрія | | 1,6±0,40 | 1,6±0,61 | 1,2±0,13 | 1,5±0,40 | 1,4±0,41 | 2,7±1,30 |

Примітка: ЛН – ліва нирка, ПН – права нирка;

НА – неоад’ювантна ХТ, А – ад’юванта ХТ, ПЛ – ХТ з препаратами платини.

Встановлено, що в групі хворих з одностороннім ураженнямнирок запальний процес достовірно посилювався як в умовно-здоровій, так і в ураженій нирці. У групі хворих з двостороннім ураженням відсоток включення РФП в нирки достовірно збільшувався, що свідчило про посилення запального процесу в нирках при ХТЛ.

Аналіз результатів ОСГ показав, що найчастіше метастатичні вогнища визначались у хребцях, кістках тазу, стегновій та плечовій кістках, ребрах і грудині, що не суперечило даним літератури. Крім того, при ОСГ визначені якісні ознаки ураження нирок: асиметрія включення РФП в нирки, зменшення або збільшення сцинтиграфічних розмірів нирок, вогнищево-нерівномірний розподіл РФП в нирках, затримка препарату у мисках нирок та поєднання двох і більше ознак. Найбільш частою ознакою була асиметрія включення РФП в нирки, що спостерігалась у 25% хворих до лікування та у 42% хворих після лікування.

На підставі вищенаведених даних була визначена радіонуклідна семіотика змін внутрішньониркової гемодинаміки, фільтраційно-екскреторної функції і ступеня запального процесу в нирках при ХТ хворих на РМЗ.

Багатоцільове дослідження, що проведено нами 120 хворим на РМЗ та отриманий у процесі роботи досвід дозволили нам запропонувати алгоритм обстеження хворих на РМЗ при ХТЛ в залежності від НУП в анамнезі (рис. 3). Практичне застосування алгоритму відбувається наступним чином: всі хворі на РМЗ перед початком лікування проходять загальноклінічні обстеження та ОСГ. Якщо у хворих немає НУП в анамнезі, необхідно проводити ОСГ у звичайному режимі та визначати відсоток включення РФП в нирки, а також звертати увагу на наявність якісних ознак їх захворювань. Якщо відсоток включення РФП в нирки відповідає нормі і якісних ознак їх ураження немає, тоді таким хворим під час лікування можна проводити ОСГ у звичайному режимі. Але спираючись на отримані нами дані, вважаємо за необхідне, після лікування проводити БЦСГ. Якщо з анамнезу відомо про наявність НУП, тоді необхідно проводити БЦСГ на всіх етапах спостереження за хворими.

з НУП

в анамнезі

Загальноклінічні обстеження

БЦСГ

Ознаки

ураження нирок

РМЗ

без НУП

в анамнезі

ОСГ

+ відсоток включення

РФП в нирки

БЦСГ

БЦСГ

ОСГ

+ відсоток включення

РФП в нирки

**І**

*до лікування*

**ІІ**

*під час лікування*

**ІІІ**

*після лікування*

відсутні

наявні

Рис. 3. Алгоритм багатоцільового сцинтиграфічного дослідження у хворих на РМЗ на етапах ХТЛ

**ВИСНОВКИ**

У дисертації вирішується важлива для променевої діагностики, онкології і нефрології задача, що полягає в покращенні діагностики порушень функції нирок у хворих на рак молочної залози при хіміотерапевтичному лікуванні за допомогою багатоцільового сцинтиграфічного дослідження.

1. Багатоцільова сцинтиграфія з фосфатними сполуками, поміченими 99mТс, яка проводиться хворим на РМЗ при хіміотерапевтичному лікуванні для виявлення кісткових метастазів, є одночасно інформативною щодо оцінки фільтраційно-екскреторної здатності нирок, а також визначення ступеня запального процесу в них.
2. Фільтраційно-екскреторна здатність нирок при проведенні хіміотерапевтичного лікування погіршується як в групі хворих з НУП в анамнезі, так і в групі без НУП, за рахунок зниження стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації на 14,7% і на 14,2% відповідно; збільшення Тmax на 21,6% і на12,8% відповідно; зниження відсотка елімінації РФП до 20-ї хвилини на 16,9% і на 11,5% відповідно.
3. Порушення функціонального стану нирок у хворих на РМЗ з НУП обумовлені видом хіміотерапевтичного лікування, що проявляється зниженням стандартизованної швидкості клубочкової фільтрації на 13,9% при неоад’ювантній ХТ; на 9,5% при ад’ювантній ХТ; на 26,2% при ХТ з препаратами платини; зниженням відсотку елімінации РФП до 20-ї хвилини на 4,6% при неоад’ювантній ХТ; на 14,6% при ад’ювантній ХТ; на 26,2% при ХТ препаратами платини; збільшенням Тmах з на 4,6% при неоад’ювантній ХТ; на 14,6% при ад’ювантній ХТ; на 34,1% при ХТ препаратами платини.
4. Порушення функціонального стану нирок у хворих на РМЗ залежать від типу ураження нирок. У групі хворих з двостороннім ураженням нирок достовірно знижується стандартизована ШКФ (на 22,3%) і відсоток елімінації РФП до 20-ї хвилини (на 28,7%). У групі хворих з одностороннім ураженням нирок достовірно сповільнюється ШКФ умовно здорової нирки (на 15,8%). Параметри екскреторної здатності нирок як в умовно-здоровій, так і в ураженій нирці протягом хіміотерапевтичного лікування достовірно не змінювалися.
5. Вірогідно підвищується відсоток включення РФП в групі з НУП (р < 0,05), що свідчить про посилення запального процесу в нирках після хіміотерапевтичного лікування. У групі без НУП вірогідних сцинтиграфічних ознак запального процесу не виявлено.
6. Ступінь запального процесу в нирках, за даними СНСГ, через 1 годину після введення РФП вірогідно корелює з відсотком його включення в нирки при проведенні остеосцинтиграфії через 2,5 – 3 години.
7. Алгоритм використання БЦСГ для моніторування функціонального стану нирок у хворих на РМЗ під час хіміотерапевтичного лікування забезпечує вчасне виявлення порушень роботи нирок та корекцію терапії з урахуванням нефроурологічного статусу пацієнта.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для панорамної оцінки функціонального стану нирок у хворих на РМЗ необхідно використовувати багатоцільове сцинтиграфічне дослідження з 99mТс-фосфатами, яке складається з НРАГ, ДРСГ, СНСГ та ОСГ і дозволяє одночасно проводити моніторинг стану нирок та скринінг уражень кісткової системи при ХТЛ.
2. Оцінка ступеню запальних процесів у нирках за відсотком включення РФП може проводитися при ОСГ, що дозволяє, без подовження часу дослідження отримувати додаткову інформацію щодо прогнозування перебігу запального процесу в нирках.
3. У хворих з НУП в анамнезі необхідно проводити БЦСГ до початку ХТЛ та підчас його проведення з метою визначення початкових радіонуклідних ознак формування ХЗН.
4. Хворим на РМЗ без НУП в анамнезі необхідно обов’язкове проведення БЦСГ після ХТЛ для оцінки порушень морфо-функціонального стану нирок.

**ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1.Каминская А.Л. Сцинтиграфические признаки поражения почек при исследовании костной системы у онкологических больных /А.Л.Каминская, Е.В.Миронова// Променева діагностика, променева терапія : зб. наук. робіт Асоц. радіологів України м. Київ, 29 – 30 січ. 2003 р. –– К., 2003. –– Вип. 15. –– С.57-61.

*Особистий внесок дисертанта:* проведення обстеження хворих, клінічна та статистична оцінка отриманих результатів та оформлення роботи.

2. Камінська А.Л. Доцільність проведення динамічних досліджень нирок за остеосцинтиграфії в онкологічних хворих / А.Л. Камінська // Укр. радіол. журнал –– 2003. –– № 4. –– С. 391-393.

3. Камінська А.Л. Функціональний стан нирок у хворих на рак грудної залози в процесі хіміотерапії / А.Л. Камінська // «Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань»: [матеріали наук.-практ. конф., 15-16 квіт. 2004 р., м. Чернівці]. –– Чернівці: Місто, 2004. –– С. 225.

4. Особливості проведення та інтерпретації даних остеосцинтиграфії. Стандартизований протокол дослідження /[ А.П. Лазар, В.Ю. Кундін, О.В. Миронова, А.Л. Камінська]// Укр. радіол. журнал. –– 2005. –– № 3: [наук.-практ. конф. «Актуальні питання ядерної медицини», 2-4 лист. 2005 р., м. Чернігів]. –– С. 469-471.

*Особистий внесок дисертанта:* проведення обстеження хворих, аналіз літературних даних та оформлення роботи.

5. Камінська А.Л. Радіонуклідна оцінка функціонального стану нирок у хворих на рак молочної залози при адьювантній хіміотерапії / А.Л. Камінська, О.І. Солодянникова // Променева діагностика, променева терапія : зб. наук. робіт Асоц. радіологів України: [матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання ядерної медицини», м. Севастополь, 20-22 верес. 2006р.] –– К., 2006. –– С. 67-70.

*Особистий внесок дисертанта:* проведення обстеження хворих, клінічна та статистична оцінка отриманих результатів та оформлення роботи.

6. Вибрані лекції з радіонуклідної діагностики та променевої терапії: навч. Посібник. для студентів. –– Вінниця : Нова книга, 2006. –– с.178 [2] с.

*Особистий внесок дисертанта:* проведення обстеження хворих, клінічна та статистична оцінка отриманих результатів, аналіз літературних даних.

7. Кундин В.Ю. Опыт работы с отечественной гамма-камерой ОФЭКТ-1 / В.Ю. Кундин, А.Л Каминская., Н.А Николов // Променева діагностика, променева терапія: –– [наук.-практ. конф. «Актуальні питання використання сучасного рентгенологічного обладнання», м. Ялта, 28-30 трав. 2007р.: тези доп.]. –– С.70.

*Особистий внесок дисертанта:* проведення обстеження хворих, оцінка отриманих результатів та оформлення роботи.

8. Камінська А.Л. Оцінка запальних процесів у нирках за даними сцинтиграфії з фосфатними сполуками, поміченими 99mTc / А.Л. Камінська, М.О. Ніколов, І.С Писарева // наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні досягнення ядерної медицини», Київ, 30 верес. – 1 жовт. –– К. 2008. –– С. 60 – 64.

*Особистий внесок дисертанта:* проведення обстеження хворих, оцінка отриманих результатів та оформлення роботи.

Патент на винахід

1. Пат. №37181 Україна, МПК А61В5/20. Спосіб оцінки запальних процесів у нирках за даними сцинтиграфії з фосфатними сполуками, поміченими 99mTc. / Камінська А.Л., Ніколов М.О. - № U 2008 04788 ; заявл. 14.04.08 ; опубл. 25.11.08, Бюл. №22.

**АНОТАЦІЯ**

**Камінська А.Л. Багатоцільова сцинтиграфія в оцінці ступеня ураження нирок при хіміотерапії хворих на рак молочної залози. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія. – Національний інститут раку, Київ, 2009.

Дисертація присвячена покращенню діагностики порушень функції нирок у хворих на рак молочної залози при хіміотерапевтичному лікуванні за допомогою багатоцільового сцинтиграфічного дослідження.

Багатоцільова сцинтиграфія проведена 120 хворим на рак молочної залози з нормальним функціональним станом нирок та з нефро-урологічними порушеннями в анамнезі в динаміці хіміотерапевтичного лікування.

Досліджені особливості змін функціонального стану нирок залежно від виду хіміотерапевтичного лікування (неоад’ювантна, ад’ювантна хіміотерапія і хіміотерапія з препаратами платини). Визначена радіонуклідна семіотика змін внутрішньониркової гемодинаміки, фільтраційно-екскреторної функції і ступеня запального процесу в нирках при хіміотерапії хворих на рак молочної залози.

На основі проведених досліджень розроблено алгоритм багатоцільового сцинтиграфічного дослідження хворих на рак молочної залози, який дозволяє об’єктивно оцінювати морфо-функціональний стан нирок на фоні моніторингу стану кісткової системи при проведенні хіміотерапевтичного лікування.

***Ключові слова:*** рак молочної залози, багатоцільова сцинтиграфія, хіміотерапія, фільтраційно-екскреторна функція нирок

**АННОТАЦИЯ**

**Каминская А.Л. Многоцелевая сцинтиграфия в оценке степени поражения почек при химиотерапии больных раком молочной железы. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика и лучевая терапия. – Национальный институт рака, Киев, 2009.

Диссертация посвящена улучшению диагностики нарушений функции почек у больных раком молочной железы при химиотерапевтическом лечении с помощью многоцелевого сцинтиграфического исследования.

Материалы данной диссертации базируются на результатах радионуклидных исследований морфо-функционального состояния почек больных раком молочной железы с исходным нормальным их состоянием и с нефро-урологическими нарушениями в анамнезе при химиотерапевтическом лечении.

Для решения поставленных задач обработаны и проанализированы материалы многоцелевого исследования 120 больных раком молочной железы, находившихся на лечении в Национальном институте рака с 2003 по 2006 годы. Многоцелевая сцинтиграфия с использованием таких критериев, как время артериальной и венозной фаз ренангиограммы, время максимального накопления РФП в почках, процент элиминации РФП к 20-й минуте исследования, скорость клубочковой фильтрации, процент включения РФП в почки и оценка накопления РФП в костях, позволяет при однократном введении РФП оценить состояние почечной гемодинамики, морфо-функциональные изменения в почках при химиотерапии и определить метастатическое поражение костной системы без увеличения лучевой нагрузки на пациента.

Достоверные изменения артериальной и венозной фаз почечного кровотока после лечения не выявлены, однако они имели тенденцию к замедлению, особенно в группе с нефро-урологическими нарушениями. В большей мере страдала венозная фаза почечного кровотока.

При оценке параметров фильтрационно-экскреторной способности почек установлено, что изменения носили в обеих группах пациентов однонаправленный характер: она ухудшалась за счет снижения скорости клубочковой фильтрации и замедления параметров экскреторной способности почек. Сцинтиграфические признаки воспалительного процесса у больных без нефро-урологических нарушений достоверно не выявлены, тогда как в группе с нефро-урологическими нарушениями отмечалось достоверное повышение процента включения РФП в почки, что свидетельствовало об усилении воспалительного процесса в них после химиотерапевтического лечения.

Был усовершенствован способ расчета включения РФП в почки. Расчет процента включения РФП проводился по 5 формулам, принципиальное отличие которых от общепринятой заключается в расчете включения РФП в почки не к полю видения всего детектора гамма-камеры, а к определенной реперной «зоне интереса». Установлено, что степень воспалительного процесса в почках по данным статической нефросцинтиграфии через 1 час достоверно коррелирует с процентом включения РФП в почки при проведении остеосцинтиграфии. Это позволяет использовать показатель включения РФП для определения степени воспалительного процесса в почках при проведении сцинтиграфии костей.

Проанализированы особенности изменений функционального состояния почек в зависимости от вида химиотерапевтического лечения (неоадъювантная, адъювантная химиотерапия и химиотерапия с препаратами платины). Показано, что в группах как с нефро-урологическими нарушениями, так и без них фильтрационная способность почек в большей степени снижалась после проведения неоадъювантной химиотерапии. Показатель Тmах в обеих группах пациентов достоверно увеличивался после проведения химиотерапии с препаратами платины. Процент элиминации РФП к 20-й минуте в группе с нефро-урологическими нарушениями снижался в большей мере при терапии препаратами платины, а у пациентов без нефро-урологических нарушений он достоверно увеличивался после проведения неоадъювантной химиотерапии.

На основании вышеприведенных данных была определена радионуклидная семиотика изменений внутрипочечной гемодинамики, фильтрационно-экскреторной функции почек и степени воспалительного процесса в них при химиотерапии больных раком молочной железы.

Разработан алгоритм многоцелевого сцинтиграфичного исследования больных раком молочной железы в зависимости от наличия нефро-урологических нарушений в анамнезе, который позволяет объективно оценивать морфо-функциональное состояние почек на фоне мониторинга состояния костной системы при проведении химиотерапевтического лечения.

***Ключевые слова:*** рак молочной железы, многоцелевая сцинтиграфия, химиотерапия, фильтрационно-экскреторная функция почек

SUMMARY

**Kaminska A.L. Multi-purpose scintigraphy in estimation of kidney lesions degree at chemotherapy in breast cancer patients.** – Manuscript.

Thesis for scientific degree of the candidate of medical sciences. Specialty 14.01.23 – radiodiagnostics and radiotherapy. – National Institute of Cancer, Kyiv, 2009.

The thesis is devoted to the improvement of diagnostics of renal function deteriorations in breast cancer patients at chemotherapeutic treatment using multi-purpose scintigraphic investigation.

Multi-purpose scintigraphy in the dynamics of chemotherapy was performed in 120 breast cancer patients with initial normal renal state and with history of nephro-urological dysfunction.

Peculiarities of renal functional state changes depending on the type of chemotheraupetic treatment (namely: neoadjuvant, adjuvant, chemotherapy with platimun drugs) were analyzed. The radionuclide semiotics of the changes of renal blood flow, filtration−excretion function and inflammatory process degree in kidneys during chemotherapy in breast cancer patients was estimated.

On the basis of the results of the performed studies the algorithm of multi-purpose investigation for breast cancer patients was developed. It allows estimating objectively the kidneys’ morpho-functional state while monitoring bone system status during chemotherapeutic treatment.

*Keywords*: breast cancer, multi-purpose scintigraphy, chemotherapy, renal filtration−excretion function.

|  |  |
| --- | --- |
| БЦСГ | – багатоцільова сцинтиграфія |
| ДРСГ | – динамічна реносцинтиграфія |
| Е20 | – відсоток елімінації радірфармпрепарату до 20-ї хвилини дослідження |
| НРАГ | – непряма ренангіографія |
| НУП | – нефроурологічні порушення |
| ОСГ | – остеосцинтиграфія |
| РМЗ | – рак молочної залози |
| РФП | – радіоактивний фармацевтичний препарат |
| СНСГ | – статична нефросцинтиграфія |
| Тmах | – час максимального накопичення радіофармпрепарату в нирках |
| ХЗН | – хронічне захворювання нирок |
| ХП | – хіміотерапевтичний препарат |
| Хр.ПН | – хронічний пієлонефрит |
| ХТ | – хіміотерапія |
| ХТЛ | – хіміотерапевтичне лікування |
| ШКФ | – швидкість клубочкової фільтрації |
| ШКФ/S | – стандартизована швидкість клубочкової фільтрації |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**



Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>