

Роль методов ядерной медицины в определении объема хирургического лечения больных раком почки. Литературный обзор

Башмаков В.А.

*ГОУ ВПО "Российский университет дружбы народов Рособразования",
ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий»*

Резюме

В работе описаны особенности обследования и лечения пациентов с почечно-клеточным раком стадий T₁N₀M₀ и T₂N₀M₀. Приведены физикальные, лабораторные, рентгенологические, ультразвуковые методы диагностики. Особое внимание уделено описанию радионуклидных методов диагностики – динамической нефросцинтиграфии и статической нефросцинтиграфии. Проведено сравнение информативности различных методик с точки зрения определения функции почки как основного фактора прогноза развития осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, радионуклидная диагностика

The role of nuclear medicine methods in definition of surgical treatment volume in renal cell carcinoma.

Bashmakov V.A.

**State Educational Establishment “Russian Peoples’ Friendship University”,
Federal State Establishment “Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of
Rosmedtechnology Department”**

Summary

The article deals with the aspects of diagnostics and treatment of patients with renal cell carcinoma at the stages T₁N₀M₀ and T₂N₀M₀. The primary attention is paid to the radionuclide methods of diagnostics – dynamic nephrosциntigraphy and static nephrosциntigraphy. The author compares various methods of assessment of kidney’s function, which is the major factor of prognosis of complications development in post-operative period.

Key words: renal cell carcinoma, radionuclide diagnostics

Оглавление:

- 1. Эпидемиология**
- 2. Методы лечения**
- 3. Современные методы прогнозирования риска почечной недостаточности у пациентов с опухолевым поражением почек**
 - 3.1 Лабораторные тесты**
 - 3.2 Рентгенологические методы**
 - 3.3 Ультразвуковое исследование**
 - 3.4 Радионуклидные методы исследования**

Список литературы

Прогрессивный рост заболеваемости населения планеты онкологическими заболеваниями, в том числе и раком почки, побуждает многих исследователей проводить поиск новых методов диагностики и лечения этих заболеваний. Рак почки наиболее часто выявляется у людей в трудоспособном возрасте – 20-55 лет.

Перенесенное пациентом оперативное лечение, часто сопровождаемое различного рода осложнениями, приводит к инвалидизации, что, несомненно, имеет большое экономическое значение. В связи с этим большое значение приобретает проблема поиска методов исследования, позволяющих объективно определять функциональный резерв почечной паренхимы в до- и послеоперационном периоде, при дальнейшем мониторинге.

1. Эпидемиология

Почечно-клеточный рак встречается в 3% случаев всех злокачественных опухолей взрослых [1,4]. Эпидемиологические исследования регистрирует увеличение заболеваемости почечно-клеточным раком в США на 2,3-4,3 % ежегодно [2,4,58]. Этот феномен объясняется улучшением диагностики опухолей почки на стадии T₁N₀M₀, в результате широкого распространения атравматичных методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [3].

2. Методы лечения

До настоящего времени «золотым стандартом» в лечении локализованного почечно-клеточного рака является радикальная нефрэктомия [10,13].

Впервые в 1861 г. Erastus Wolcott выполнил нефрэктомию по поводу опухоли. Концепция радикальной нефрэктомии при опухоли почки была предложена в 1905 г. Gregoire, который рекомендовал производить удаление почки, паранефральной клетчатки, фасции, лимфатических узлов и надпочечника. В 1929 г. Judd и Hand указали на важность перевязки почечной ножки на ранних этапах операции. В 1949 г. Veage и McDonald продемонстрировали, что инвазия опухоли в паранефрий имеется у 70% больных, что послужило научным обоснованием необходимости удаления околопочечной жировой клетчатки вместе с почкой, пораженной опухолью [7,56].

Однако только в 1963 году после того как Robson опубликовал свои результаты оперативного лечения больных раком почки, радикальная нефрэктомия получила всеобщее признание. Robson указал, что удовлетворительная выживаемость была достигнута благодаря соблюдению определенных правил оперирования: торакоабдоминальный доступ, ранний контроль и перевязка почечных сосудов, удаление почки одним блоком с паранефральной клетчаткой и фасцией Герота, лимфатическими узлами, расположенными спереди и сзади от магистральных сосудов от уровня ножки диафрагмы до бифуркации сосудов [65,76,77].

В настоящее время радикальная нефрэктомия включает раннюю перевязку почечной артерии и вены, удаление почки вместе с фасцией Героты, удаление ипсилатерального надпочечника и выполнение регионарной лимфаденэктомии [76,86,108].

Радикальная нефрэктомия показана: 1) больным локализованным раком почки; 2) при опухолевой инвазии почечной и нижней полой вен; 3) пациентам с солитарными метастазами в сочетании с одномоментной или последовательной резекцией последних [19,89,101,126].

Целесообразность адреналэктомии в настоящее время дискутируется. Так, в литературе существуют данные, что 7% пациентов с опухолью почки более 4см в диаметре имеются микрометастазы в ипсилатеральный надпочечник, и невыполнение адреналэктомии в стадии T₁N₀M₀ может иметь неблагоприятные прогностические последствия [35,121]. В тоже время ряд авторов предполагают, что адреналэктомия не всегда целесообразна, за исключением случаев, когда опухоль находится в верхнем полюсе или имеется субтотальное поражение почки [11,88,98].

Перспективным рандомизированным исследованием, оценивающим роль лимфаденэктомии при раке почки, является протокол группы EORTC (30881). В

исследование было включено 772 больных почечно-клеточным раком T_xN₀M₀, которые были рандомизированы на выполнение нефрэктомии с лимфаденэктомией или простой нефрэктомии. Количество осложнений оказалось одинаковым в обеих группах, а частота метастазов в удаленных лимфатических узлах составила лишь 3,3% наблюдений. Таким образом, частота метастазирования уменьшилась почти в 10 раз по сравнению с наблюдениями времен Робсона, где она составляла 30%. Следовательно, клиническая значимость лимфодиссекции при раке почки значительно уменьшилась. Анализ результатов протокола 30881 не выявил различий между продолжительностью жизни пациентов обеих групп [76,85,97].

В настоящее время существует увеличивающаяся тенденция к использованию органосохраняющего лечения рака (резекция почки). Эта тенденция обусловлена появлением новых оперативных технологий, современными возможностями диагностики, позволяющими выявлять опухоли на ранних стадиях, и вместе с тем, наличием группы больных, которым, по ряду причин, противопоказана нефрэктомия, как способ радикального лечения почечно-клеточного рака [112, 114,119].

Резекция почки была впервые описана Czerny в 1980 году. Однако ее применение в то время ограничивала высокая послеоперационная летальность[27,112].

Стандартные показания для резекции почки разделяют на 3 категории: абсолютные, относительные и избирательные.

Абсолютные показания для резекции включают обстоятельства, когда радикальная нефрэктомия переводит пациентов в ренопривное состояние с неотложной необходимостью в проведении диализа, например, у пациентов с двусторонней почечно-клеточной карциномой или с опухолью, вовлекающей единственную функционирующую почку, вследствие, например, одностороннего почечного агенеза, предшествующего удалению контралатеральной почки, или необратимого ухудшения функции контралатеральной почки [36,43,69].

Относительные показания для органосохраняющего лечения выставляются пациентам с односторонним почечно-клеточным раком и функционирующей противоположной почкой, в тех случаях, когда противоположная почка скомпрометирована условием, которое могло бы угрожать его будущей функции, таким как нефролитиаз, хронический пиелонефрит, стеноз почечной артерии [34,56,71,79,80], пузырно-мочеточниковый рефлюкс, или системные болезни, такие как диабет и нефросклероз и ряд других. У данных пациентов, риски и выгоды от органосохраняющего лечения рассматривают в контексте общего клинического статуса, включая возраст, наличие сопутствующих и риск прогрессирования основного заболевания и вероятность того, что эти факторы отрицательно повлияют на оставшуюся почечную паренхиму. Относительные показания для резекции почки также включают пациентов с наследственными формами опухолей почек, таких как болезнь von Hippel-Lindau, где есть высокая вероятность рецидив раковой опухоли, развивающейся в оставшейся почечной паренхиме [22, 34, 44,123,126].

Избирательные показания для резекции почки включают пациентов с локализованным односторонним почечно-клеточным раком и нормальной контралатеральной почкой. С учетом данных 10-летних наблюдений, критерий размера опухоли получил важное значение для избирательных показаний к органосохраняющему лечению. По данным большинства исследователей, размер опухоли почки должен быть не более 4см в наибольшем диаметре. Хотя, по данным Leibovich et al. избирательные показания к органосохраняющему лечению могут быть существенно расширены, максимальный размер опухоли может составлять до 7см [71].

Данное мнение подтверждается исследованием Becker et al. Так, основываясь на результатах органосохраняющего лечения 216 больных с опухолью почки более 4см, автор приходит к выводу, что решение вопроса об органосохраняющем лечении

должно зависеть от локализации опухоли и технической выполнимости резекции, а не от размера опухоли [21].

Традиционно показания к резекции почки ограничивались случаями образований, расположенных преимущественно экстраренально в области одного из полюсов. Центральная локализация считалась одним из противопоказаний из-за технической сложности операции и худших результатов лечения. Однако исследование, включившее достаточное количество наблюдений, не выявило существенной разницы в уровне 5-летней выживаемости, частоте местных рецидивов и почечной функции после операции при центральной и периферической локализации опухоли [98, 111]. Таким образом, расположение опухолевого узла в области ворот почки не является противопоказанием к органосохраняющей операции.

Осложнения после радикальной нефрэктомии встречаются в 20% случаев, операционная смертность составляет 2% [6,120]. 5-ти летняя специфическая выживаемость после радикальной нефрэктомии достигает 90% [18,52,62,72,78,112]. Риск контралатерального рецидива после нефрэктомии по данным ряда исследователей, достигает 2% - 4% [20,28,56,61,7,77,78].

Риск местного рецидива при органосохраняющем лечении высокий, и может достигать 10%. Наиболее низок риск местного рецидивирования у больных, которым выполняется органосохраняющее лечение по поводу опухоли почки меньше 4см [16,56, 57, 89,106]. Местный рецидив чаще связан с первичной мультифокальностью почечно-клеточного рака, нежели с неполной резекцией [46,47,122]. Частота мультифокальности при почечно-клеточном раке может достигать 6,5 - 28% и зависит от размера опухоли: при размере визуализируемой опухоли менее 4см риск мультифокальности составляет 5% [45, 54]. По данным различных авторов 5-ти летняя специфическая выживаемость при резекции почки может достигать 97% - 100% [21,137].

Ряд исследований, направленных на сравнение результатов оперативного лечения пациентов единственной малой опухолью почки вне зависимости от ее расположения, показали, что результаты органосохраняющего лечения и нефрэктомии у больных с опухолью до 4см и здоровой контралатеральной почкой, сопоставимы [78, 99].

Резекция почки сопряжена с большим количеством послеоперационных осложнений по сравнению с нефрэктомией. Осложнения после резекции почки в основном связаны с техническими особенностями проведения оперативного вмешательства - мобилизацией почечных сосудов, длительностью их пережатия, объемом удаляемой почечной паренхимы, реконструкцией чашечно-лоханочной системы. Одним из самых частых осложнений является кровотечение и составляет 5 - 10% случаев [89,98,102,104]. Из других осложнений необходимо отметить: формирование мочевого свища - 17%, острая почечная недостаточность (вследствие резекции единственной почки в связи с большими размерами опухоли, удаления значительного объема паренхимы, длительным периодом ишемии почечной ткани) - 13% и инфекционные осложнения - 3% [110, 112,115].

Немаловажным является тот факт, что резекция почки сопряжена с интраоперационной ишемией почечной паренхимы. Метаболические процессы в почке носят в основном аэробный характер. Поэтому почка очень подвержена повреждениям, возникающим в результате тепловой ишемии. Практически сразу после пережатия почечной артерии энергетически богатые соединения аденозинтрифосфорной кислоты переходят в монофосфаты для обеспечения энергии, требующейся для поддержания структурной и функциональной целостности клетки [32,112]. По мере истощения энергетических ресурсов перестает работать активный трансмембранный транспорт, вызывая неконтролируемое интрацеллюлярное проникновение воды и электролитов, что приводит к отеку и гибели клеток. Степень повреждения зависит от длительности ишемии. Исследования показывают, что тепловая ишемия более 30 минут может приводить к значительным и необратимым повреждениям почечной паренхимы [45].

Больше всего страдают клетки проксимальных собирательных канальцев, в которых развивается некроз. Единственная почка более устойчива к ишемии, чем парные почки [87]. Одновременное пережатие почечной артерии и вены чаще вызывает повреждение почечной паренхимы, так как отсутствует ретроградное поступление венозной крови и развивается венозный стаз [76, 88, 90]. Периодическое пережатие почечной артерии с короткими интервалами восстановления циркуляции крови также приводит к большим ишемическим повреждениям, чем постоянное прекращение артериального кровотока, вследствие высвобождения и захвата почкой повреждающих вазоконстрикторных агентов [89].

Одним из самых серьезных осложнений, встречающихся после резекции почки, является почечная недостаточность, которая встречается по данным ряда авторов в 1-12% случаев. Она проявляется двумя формами: острая почечная недостаточность в послеоперационном периоде и хроническая почечная недостаточность, проявляющаяся после длительного периода компенсации, длящегося, порой, не один год [12,31,37,59,74,83,112,143].

После выполнения нефрэктомии, риск возникновения в отдаленном периоде хронической почечной недостаточности, требующей постоянного или временного гемодиализа выше - потребность во временном или постоянном гемодиализе после нефрэктомии встречается в 8% и 4% случаев соответственно [112].

Проведенное ретроспективное исследование результатов радикальной нефрэктомии и резекции почки показало, что нефрэктомия является самостоятельным фактором возникновения хронической почечной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде [87, 89, 90]. Эти исследования подтверждаются данными других исследователей, которые отметили прогрессивное развитие почечной недостаточности в 12,4% наблюдений в группе пациентов, перенесших нефрэктомию против 2,3% наблюдений среди больных, которым была выполнена резекция почки [122, 125]. Демонстрируя результаты 5-тилетних наблюдений пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, отмечают, что прогрессирующая хроническая почечная недостаточность наблюдалась у 6%, у 4% была необходимость в постоянном диализе [111].

Почечная недостаточность в большей или меньшей степени отмечается в 10-12% случаев после резекции единственной почки. Она связана с последствиями ишемии, операционной травмой и уменьшением объема функционирующей паренхимы [59,100]. Вместе с тем, органосохраняющее лечение значительно уменьшает риск возникновения прогрессирующей почечной недостаточности как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периоде [45]. Почечная недостаточность, требующая постоянного диализа, развивается у 7- 18% пациентов, 10% пациентов требуется выполнение гемодиализа в послеоперационном периоде [76, 87]. При резекции более 50% объема единственной или единственно функционирующей почки появляется высокий риск развития в послеоперационном периоде острой почечной недостаточности [89]. Авторами для мониторинга функционального состояния почечной паренхимы после хирургического лечения используются уровни креатинина плазмы крови [90].

3. Современные методы прогнозирования риска почечной недостаточности у пациентов с опухолевым поражением почек

Высокая частота встречаемости хронической почечной недостаточности, развивающейся в различные сроки после операции по поводу рака почки, связан с тем, что в настоящее время нет методов исследования функции почки, способной дать прогноз объема функционирующей почечной паренхимы в послеоперационном периоде [90].

3.1. Лабораторные тесты.

До настоящего времени основными методами диагностики и прогнозирования почечной недостаточности являлись лабораторные тесты – исследование в сыворотке крови концентрации креатинина, мочевины, клиренс-тесты [65,73].

Как известно, основной функциональной единицей почки является нефрон, выполняющий функцию экскреции и осморегуляции с помощью клубочковой фильтрации и селективной реабсорбции. При этом первый процесс осуществляется в почечных клубочках под влиянием высокого внутрисосудистого давления и представляющая собой процесс трансмембранного перехода воды и растворенных в ней небольших молекул из плазмы крови в просвет капсулы Боумэна. В свою очередь селективная реабсорбция воды и других молекул происходит в проксимальном извитом канальце, куда отфильтрованная жидкость поступает из капсулы Боумэна. Последующее изменение состава оставшейся в нефроне жидкости происходит в петле Генле и дистальном извитом канальце. Активная секреция происходит главным образом в дистальном извитом канальце, где в фильтрат способом активного транспорта поступают обработанные метаболиты [24,44];

В начальном периоде почечной недостаточности раньше других азотистых веществ начинает увеличиваться концентрация в сыворотке крови мочевой кислоты, затем мочевины и далее креатинина [12]. Уровень креатинина в плазме крови в норме составляет 8-13 мг/л (у мужчин) и 6-10 мг/л (у женщин) и определяется мышечной массой, так как креатинин является побочным продуктом неферментативного превращения креатина и фосфокреатина в скелетных мышцах. В норме в сыворотке крови мочевины содержится 2,5 - 8,3 ммоль/л. (2,9-8,9 ммоль/литр) [118].

Концентрация креатинина в плазме крови часто неправильно используется в качестве метода исследования почечной функции [78]. Имея 100% специфичность при определении снижения функции почки, повышенный уровень серологического креатинина имеет чувствительность лишь 60% [34]. В норме уровень креатинина в плазме крови находится на низком уровне у пациентов с малой мышечной массой. Концентрация креатинина в плазме крови не повышается, пока не происходит резкое снижение скорости клубочковой фильтрации. Такая нечувствительность концентрации креатинина в сыворотке крови в качестве критерия функции почечной паренхимы обусловлена двумя механизмами. В процессе адаптации почек к альтерации происходит гипертрофия сохранившихся нефронов, их фильтрационная способность повышается, компенсируя потерю нефронов. Таким образом, общая скорость клубочковой фильтрации и содержание креатинина плазмы крови сохраняются в пределах нормы, несмотря на утрату функционирующих нефронов. Другой механизм заключается в том, что по мере ухудшения функции почек возрастает тубулярная секреция креатинина, которая в норме составляет очень малую часть от общего клиренса креатинина [98]. Поэтому при прогрессировании заболевания почек как концентрация креатинина в сыворотке крови, так и клиренс креатинина становятся все более недостоверными показателями. Уровень содержания креатинина в плазме крови зависит от многих факторов, в том числе и из-за присутствия в данных биологических жидкостях перекрестно-реагирующих веществ (например, глюкозы, белка, урата, пирувата), присутствие которых при традиционном колориметрическом измерении ложно увеличивает уровень содержания креатинина примерно на 20% [41,67].

Наиболее ценными и специфичными из всех проб для функционального исследования почек является определение коэффициента очищения, или клиренса, так называемые клиренс-тесты, которые позволяют исследовать самую важную функцию почек - очистительную, и оценить скорость клубочковой фильтрации. Впервые клиренс-тест как метод количественной оценки функции почек был введен в практику Ребергом [Rehberg, 1926] - клиренс креатинина и Ван-Слайком и соавт. [Moller, McIntoch, Van Slyke, 1929] - клиренс мочевины. Под термином коэффициент очищения, или клиренс, понимают объем плазмы (в мл), который полностью освобождается от

экзогенного или эндогенного вещества за 1 мин (т.е. выражается в мл/мин). Таким образом, клиренс-тест характеризует степень очищения крови, протекающей через почки, в единицу времени от определенных веществ [99, 109].

Скорость клубочковой фильтрации это объем плазмы, фильтруемой в клубочках в единицу времени. Данный термин относится к функции отдельного нефрона, но в клинической практике используется как сумма скоростей фильтрации всех функционирующих нефронов.

Между функцией почек и скоростью клубочковой фильтрации существует прямая зависимость. Снижение скорости клубочковой фильтрации свидетельствует либо о повреждении нефронов, либо о развитии состояния, связанного с уменьшением перфузии почек.

Клубочковая фильтрация определяется по показателям очищения ряда веществ, которые выделяются из крови почками только путем клубочковой фильтрации и не подвергаются в канальцах процессам реабсорбции и секреции. Этим требованиям лучше всего удовлетворяет полисахарид инулин, поэтому именно с ним сравнивают все новые вещества, предлагаемые для измерения скорости клубочковой фильтрации. Она равна клиренсу инулина, который рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{СКФ} = \text{И}_{\text{нм}} \times V / \text{И}_{\text{нп}}$$

где $\text{И}_{\text{нм}}$ - уровень инулина в моче, V - диурез, $\text{И}_{\text{нп}}$ - уровень инулина в плазме [76].

Точное определение клиренса инулина - сложный, длительный и дорогостоящий процесс, поэтому в клинической практике этот метод не применяется [86, 96].

Кроме инулина, для определения скорости клубочковой фильтрации используется клиренс $^{51}\text{Cr-EDTA}$ и $^{99\text{mTc-DTPA}}$.

Наиболее простым и удобным на практике является определение клиренса эндогенного креатинина по методу Реберга-Тареева [12].

Клубочковый клиренс представляет, в сущности, клубочковую фильтрацию (первичную мочу) в мл за 1 мин. Величина почечного клиренса зависит от площади поверхности тела исследуемого. Поэтому проводят перерасчет этих показателей на стандартную поверхность тела взрослого человека, равную $1,73 \text{ м}^2$. Тогда

$$C = \text{абсолютный клиренс} \times 1,75 / \text{поверхность тела больного}$$

Поверхность тела больного определяют по формуле Дюбуа или по номограмме. Величина клиренса по эндогенному креатинину зависит от возраста человека [12,53].

Принято считать, что при нормальной деятельности почки величина клубочковой фильтрации варьирует от 90 до 130 мл/мин и, как правило, составляет 120-130 мл/мин (для мужчин) и 90-100 мл/мин (для женщин) [98, 107].

Но клиренс креатинина не отражает в полной мере скорость клубочковой фильтрации, так как представляет не только гломерулярную фильтрацию, но и тубулярную секрецию [105]. Другими словами, клиренс креатинина превышает скорость клубочковой фильтрации на всех уровнях почечной функции [102]. Клиренс креатинина не дает информации о функции каждой почки в отдельности, и изменяется лишь при снижении количества функционирующей паренхимы более чем на 50% [34].

Данные лабораторные исследования не позволяют оценить относительный вклад каждой почки в общую эффективность функции почек. Процедура двусторонней катетеризации мочеточников, которая ранее использовалась для этих целей, требует

госпитализации больного и проведения анестезии, кроме того, она может сопровождаться осложнениями, и в настоящее время практически не используется [65].

3.2. Рентгенологические методы

Одним из ведущих методов исследования функции почек до недавнего времени являлась экскреторная урография, которая основана на способности почки экскретировать определенные рентгеноконтрастные вещества, в результате чего на рентгенограммах получается изображение почек и мочевыводящих путей [23,49,50,68,70,81,139].

Экскреторная урография является методом исследования, дающим информацию, прежде всего об анатомическом состоянии почек и верхних мочевыводящих путей. Термин экскреторная урография косвенно отражает «экскреторную» функцию почек: при введении в кровь рентгеноконтрастного вещества происходит перенос его с участием транспортных белков в собирательную систему почки и выведение по мочевыводящим путям [8,78,113]. Так, отсутствие тени контрастного вещества на урограммах при так называемой «немой» почке во время острой окклюзии, не является нарушением секреторной ее функции: показано, что при острой окклюзии «немая» почка является функционирующим органом, вырабатывающим и выделяющим мочу [98]. Напротив, удовлетворительное выделение рентгеноконтрастного вещества не коррелирует с сохранностью почечной паренхимы, например, при пиелонефритически сморщенной почке, гидронефротической трансформации [64]. Степень контрастности изображения на урограммах зависит: от функционального состояния почек; уродинамики верхних мочевыводящих путей; объема чашечно-лоханочной системы; гемодинамики почки и высоты артериального давления; функциональной деятельности мочевого пузыря; качества и химической структуры рентгеноконтрастного вещества; технических условий рентгенографии [54,134]. Таким образом, экскреторная урография не может служить методом оценки функции почечной паренхимы [88]. Другие исследователи, напротив, считают внутривенную урографию обязательным исследованием для определения функционального состояния и морфологии почки и верхних мочевыводящих путей [43].

При выполнении данного исследования необходимо учитывать нефротоксичность рентгеноконтрастных веществ. Появление реакции сопровождается повышением уровня креатинина плазмы крови и 25-50 % снижением скорости клубочковой фильтрации [48,54,88].

3.3. Ультразвуковое исследование

Ультрасонография органов мочевыделительной системы позволяет получить информацию о расположении, подвижности, размерах, контурах почек; оценить структуру паренхимы почек; выявить наличие эхопозитивных патологических образований в почке и чашечно-лоханочной системе [30,51,76,84,92,116,134], однако не позволяет получить информацию о функциональном состоянии почки [87].

3.4. Радионуклидные методы исследования

Появление радионуклидных методов исследования в урологии значительно улучшило возможности определения функции почечной паренхимы и, соответственно, способствовало появлению новых и информативных способов прогнозирования развития и течения почечной недостаточности [130,132].

Чувствительность и специфичность радионуклидных исследований значительно повысились в настоящее время в связи с появлением современных радиофармацевтических препаратов, гамма-камер и компьютерной обработки данных. При выполнении данного исследования в настоящее время используются специфические свойства радиофармацевтических препаратов, позволяющие

целенаправленно изучать структуру или функцию почки [8,9,98,133]. В состав радиофармацевтических препаратов входят радиоактивные изотопы, чаще всего ^{99m}Tc , распределение которого и позволяет получить изображение при сцинтиграфии. Радионуклидные исследования дают представление не столько о структуре, сколько о функции, ведь содержание радиофармацевтического препарата в исследуемом органе определяется, прежде всего, его функциональной активностью [9,26,96,99,117].

Компьютерная обработка данных позволяет выбрать область исследования и по-разному представлять полученные данные - в виде графиков (ренографических кривых), таблиц или сцинтиграмм. Существуют программы, которые с использованием дифференциальных уравнений определяют скорость выведения изотопов из различных органов [76,138].

Есть два варианта сцинтиграфии почек: исследование с помощью радиофармацевтических препаратов, быстро выводящихся с мочой и обычно применяемых для измерения скорости клубочковой фильтрации или почечного плазмотока (динамическая сцинтиграфия); и исследование с помощью радиофармацевтических препаратов, длительно задерживающихся в почечной паренхиме (статическая сцинтиграфия) [99].

Принцип метода динамической нефросцинтиграфии основан на исследовании функционального состояния почек путем регистрации активного накопления почечной паренхимой меченых нефротропных соединений и выведения их по верхним мочевыводящим путям. Методика исследования состоит во внутривенном введении ^{99m}Tc - ДТПА (диэтилентриаминопентаацетат) и непрерывной регистрации радиоактивности над областью почек с помощью гамма-камеры. Получаемая информация записывается в памяти компьютера, и после окончания исследования воспроизводится изображение различных этапов прохождения меченого соединения через почечную паренхиму [25,39,76,131,135,136].

Результатом динамической реносцинтиграфии является получение серии сцинтиграмм с изображением почек в различные временные интервалы. По нативным сцинтифото выбирают зоны интереса с области обеих почек, сердца и фона, по которым формируют кривые «активность-время» [38,45].

Анализ данных динамической реносцинтиграфии производится в два этапа: 1) визуальным способом; 2) с помощью количественной оценки полученных кривых «активность - время». Визуальный анализ реносцинтиграмм позволяет оценить топографию, размеры, форму почек, наличие задержки индикатора в чашечно-лоханочной системе и мочеточниках [66,91,127].

Для количественной оценки реносцинтиграмм используют следующие основные показатели (табл. 1.1):

Таблица 1.1. Основные показатели количественной оценки реносцинтиграмм при выполнении динамической нефросцинтиграфии

Показатель	Определение
T_{\max}	- время достижения максимума кривой, которое отражает или фильтрационную, или секреторную (в зависимости от примененного радиофармпрепарата) способность почек
$T_{1/2}$	- период полувыведения препарата, то есть время, за которое происходит двукратное уменьшение максимальной активности над областью почки (отражает экскреторную функцию почки)
$T_{1/2\text{кр}}$	- клиренс крови или период полуочищения крови от препарата (позволяет судить о суммарной выделительной активности почек)
ИН	- индекс накопления (показатель дифференциальной почечной функции) (характеризует способность почки извлекать

	радиофармпрепарат из крови)
ИВ	- индекс выведения (указывает на состояние экскреторной функции почки)
ОВ	- относительное выведение (характеризуют эвакуаторную способность почек)
ОМ	- отношение максимумов (позволяет сравнить секреторную (фильтрационную) функцию двух почек)
ЭПТТ	- эффективный почечный плазмоток

При этом T_{max} , $T_{1/2}$, $T_{1/2кр}$ измеряются в минутах и составляют в норме 3-5, 5-9 и 25 минут соответственно. Остальные показатели рассчитываются по формулам представленным в таблице 1.2.

Таблица 1.2.

Расчетные формулы функциональных показателей почек при выполнении динамической нефросцинтиграфии [2, 5].

Расчетная формула	Расшифровка
$ИН = A_2/A_{\phi}$	где A_2 и A_{ϕ} - уровни активности реносцинтиграммы и фоновой области на 2-й минуте исследования
$ИВ = (A_{max} - A_{16}) \times 100\% / A_{max}$	где A_{max} и A_{16} - счет импульсов над областью почки в момент достижения максимума и на 16-й минуте после поступления препарата в почки
$ОВ_{л} = ИВ_{л} / (ИВ_{л} + ИВ_{п}) \times 100\%$ $ОВ_{п} = ИВ_{п} / (ИВ_{л} + ИВ_{п}) \times 100\%$	где $ИВ_{л}$ - индекс выведения левой почки, $ИВ_{п}$ - индекс выведения правой почки
$ЭПТТ = K(1,2) \times Д \times Д/Р \times 100\%$	где $K(1,2)$ - суммарное накопление на ренографической кривой в интервале от 1 до 2 мин после начала поступления препарата (площадь ренограммы, косвенно отображающая максимальное количество индикатора, прошедшего через почку за указанный период времени), $Р$ - разность в счете шприца до и после инъекции, $Д$ - глубина залегания почки, которая равна $13,3 \times В/Р + 0,7$ см для правой почки и $13,2 \times В/Р + 0,7$ см для левой, где $В$ - вес пациента в кг, а $Р$ - его рост в см

Исследование почечного плазмотока является основой изучения функции почечной паренхимы. Его определяют по клиренсу веществ, которые полностью выводятся из крови после однократного прохождения через почки. Лучше всего для этого подходит парааминогиппуровая кислота. Именно с ней сравнивают другие вещества, предлагаемые для исследования почечного плазмотока. Однако измерение клиренса парааминогиппуровой кислоты - такая же трудоемкая и дорогостоящая процедура, как и измерение клиренса инулина. Кроме того, к парааминогиппуровой кислоте сложно присоединить радиоактивную метку. В связи с этим для исследования почечного плазмотока был предложен ^{131}I -гиппуран. Он почти полностью выводится из

крови после однократного прохождения через почки, поэтому позволяет довольно точно измерять почечный плазмоток [78,93,129]. Количественно почечный плазмоток выражается в скорости клубочковой фильтрации, которая рассчитывается по формуле:

$$\text{СКФ} = (C_{\text{л}} + C_{\text{п}}) / P \times 100 \times 9,975621 - 6,19843$$

при этом

$$\begin{aligned} C_{\text{л}} &= K_{(2,3)\text{л-exp}}(0,153 - D) \\ C_{\text{п}} &= K_{(2,3)\text{п-exp}}(0,153 - D) \end{aligned}$$

где $K_{(2,3)\text{л}}$ и $K_{(2,3)\text{п}}$ - суммарное накопление на ренографической кривой в интервале от 2 до 3 мин после начала поступления препарата (площадь ренограммы, косвенно отображающая максимальное количество индикатора, прошедшего через почку за указанный период времени) для левой и правой почек, соответственно,

P - разность в счете шприца до и после инъекции,

D - глубина залегания почки.

Раздельная для левой СКФ_л или правой СКФ_п почек скорость рассчитывается как [11]:

$$\text{СКФ}_{\text{л,п}} = C_{\text{л,п}} / (C_{\text{л}} + C_{\text{п}})$$

Следует отметить, что в настоящее время нет адекватного радиоизотопного метода, позволяющего точно определить абсолютные показатели скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока [65]. Так, в одном из исследований было показано определение скорости клубочковой фильтрации методом динамической нефросцинтиграфии с ⁹⁹mTc-ДТПА - сравнение этого метода с эталонным - с использованием ⁵¹Cr-ЭДТА (этилендиаминотетрауксусная кислота) – не имеет существенных отличий и составляет максимально 17 мл/с. Авторы делают вывод, что метод динамической сцинтиграфии с ⁹⁹mTc-ДТПА приемлем для определения скорости клубочковой фильтрации в клинической практике [5,140,141].

Важно отметить, что диэтилентриаминопентауксусная кислота (ДТПА) имеет низкую способность связывания с белками, вследствие чего быстро перераспределяется в межклеточном пространстве, вследствие чего динамическая нефросцинтиграфия с ⁹⁹mTc-ДТПА неинформативна у больных с хронической почечной недостаточностью, электролитными нарушениями и при дегидратации [85]. Она позволяет получить информацию о скорости клубочковой фильтрации и почечном плазматоме, но не позволяет оценить объем функционирующей почечной паренхимы, таким образом, она не решает вопроса определения объема функционирующей паренхимы больных почечно-клеточным раком в связи с наличием ряда обстоятельств: невозможность судить о жизнеспособности почки при существенных нарушениях уродинамики внепочечного происхождения; показатели полувыведения ⁹⁹mTc-ДТПА, скорости клубочковой фильтрации, также сильно зависят объема межклеточной жидкости. Интерпретация результатов исследования зависит от взаиморасположения почек и является заведомо ложной при их дистопии. Скорость накопления и выведения радиофармпрепарата лишь косвенно свидетельствует о степени нарушения оттока из почки в момент исследования, но не имеет прямого отношения к функциональной активности почечной паренхимы. Все вышеизложенное делает невозможным достоверный прогноз функционального состояния почек в послеоперационном периоде с помощью этого метода исследования [95,103,124,142].

Принцип метода статической нефросцинтиграфии основан на исследовании функционально-структурного состояния почечной паренхимы путем регистрации распределения препарата ^{99}mTc -ДМСА (димеркаптоянтарная кислота), который медленно экскретируется почками. Этот радиофармпрепарат выделяется посредством гломерулярной фильтрации (35%) и клубочковой секреции (65%). Данный препарат является средством выбора для визуализации степени функциональной активности коркового слоя почки, так как имеет самую высокую степень связывания с эпителием проксимальных извитых канальцев, и наименьшую дозу лучевой нагрузки по сравнению с аналогами. Такие состояния как острый пиелонефрит, острый тубулярный некроз, и острая почечная ишемия, вызывают метаболическую альтерацию транспорта ^{99}mTc -ДМСА через мембрану эпителия проксимальных канальцев, приводя к фокусам сниженной активности радиофармпрепарата в зонах, пораженных патологическим процессом [75,87,95,98,128].

Статическая нефросцинтиграфия позволяет регистрировать снижение накопления радиофармпрепарата уже в момент нарушения нормального метаболизма, а не после формирования плотного рубца, что происходит спустя 6-9 месяцев после первичного поражения почечной паренхимы. Метод позволяет оценить состояние только почечной паренхимы и не позволяет получить информацию о функционировании элементов собирательной системы, а также дифференцировать причину очагового снижения накопления (очаг нарушенной жизнеспособности, рубец, киста или опухоль) [63,66,94].

Исследование, направленное на сравнение информативности таких радионуклидных методов, как динамическая сцинтиграфия с ^{99}mTc -ДТПА и статическая сцинтиграфия с ^{99}mTc -ДМСА, показало определяющую роль статической сцинтиграфии в изучении функциональной активности почечной паренхимы. Исследователи объясняют данную закономерность разными механизмами экскреции радиофармпрепаратов: ^{99}mTc -ДТПА экскретируется за счет гломерулярной фильтрации, тогда как ^{99}mTc -ДМСА - прежде всего эпителием извитых проксимальных канальцев. Также авторы указывают на более высокую фоновую активность ^{99}mTc -ДТПА, затрудняющую интерпретацию результатов исследования [75].

Результаты данного исследования подтверждают работы других авторов, где показано, что статическая сцинтиграфия с ^{99}mTc -ДМСА - лучший метод диагностики рубцовых повреждений почки, по сравнению с ультразвуковыми методами исследования и экскреторной урографией и динамической нефросцинтиграфией с ^{99}mTc -ДТПА [23,45,66]. Так, в исследовании, проведенном Goonasekera et al. было показано, что при сравнении данных статической сцинтиграфии и экскреторной урографии сходные заключения о состоянии коркового слоя почки были получены лишь в 50% исследований. Авторы полагают, что даже в случае нормальных результатов внутривенной урографии необходимо выполнение дополнительного обследования [78]. Ультразвуковое исследование почек доказанно обладает меньшей чувствительностью по сравнению со статической сцинтиграфией с DMSA при выявлении рубцовых изменений почечной паренхимы (чувствительность и специфичность ультразвукографии 61 % и 66 %, чувствительность и специфичность статической сцинтиграфии – 87,5 и 84 % соответственно [76]. Ультразвуковое исследование не позволяет получить информацию о функциональном состоянии почки и, тем более, об объеме функционирующей почечной паренхимы [14].

После внутривенного введения ^{99}mTc -ДМСА он избирательно захватывается почечными канальцами и фиксируется в них в течение 4-6 часов. Через 2-4 часа после инъекции радиофармпрепарата производится запись сцинтиграмм в двух (передней и задней) или нескольких проекциях с помощью гамма-камеры с прерыванием записи по достижении набора 200000-1000000 импульсов на одну проекцию [17,45,29,60].

Для анализа данных статической сцинтиграфии используется ряд параметров (таблица 1.3).

Таблица 1.3.

Основные показатели количественной оценки реносцинтиграмм при выполнении статической нефросцинтиграфии

Показатель	Определение
Р	Распределение радиофармпрепарата
УР	Удельное распределение
ИИЗ	Индекс интегрального захвата радиофармпрепарата

Наиболее широко используется показатель распределения радиофармпрепарата - при этом определяется количество радиофармпрепарата, фиксированного каждой почкой и выражается в процентах. На сцинтиграммах определяют захват радиофармпрепарата каждой почкой в тысячах импульсов, активность радиофармпрепарата в окружающих почку тканях (фон), размеры почек, а также однородность накопления «метки» в почечной ткани. О функциональной активности почечной паренхимы судят, вычисляя распределение радиофармпрепарата по формуле:

$$P = (\text{захват РФП правой (левой) почкой} - \text{фон над правой (левой) почкой}) \times 100$$

В норме указанный показатель составляет 45-55%. При нарушении функциональной активности коркового слоя одной из почек распределение препарата в ее пользу уменьшается. Далее вычисляется захват радиофармпрепарата каждой почкой (в тысячах импульсов в зоне интереса), и активность «метки» в окружающих тканях (фон) в передней и задней проекции (в тысячах импульсов в зоне интереса), а также активность радиофармпрепарата в месте инъекции [9,65].

Еще один параметр – удельное распределение, данный параметр показывает количество накопленного радиофармпрепарата на единицу площади почки на сцинтиграмме. Дополнительным критерием количественного анализа является степень снижения накопления радиофармпрепарата в очаге, которая определяется по деформации кривой линейного профиля [76].

Однако, перечисленные критерии подразумевают сравнение со здоровой или почти здоровой контралатеральной почкой. В связи с этим они не являются достоверными у больных с диффузным поражением почек, значительным двусторонним очаговым поражением почек и у пациентов с единственной почкой. Сравнение серии исследований у одного и того же пациента затруднительно, поскольку требует точного повторения условий записи исследования (активность введенного радиофармпрепарата, положение пациента, параметры работы аппаратуры и другие) [66].

Индекс интегрального захвата, отражающий захват радиофармпрепарата каждой почкой в отдельности в процентах от введенной в кровоток «активности» определяется по следующей формуле:

$$\text{ИИЗ (справа/слева)} = \text{ЗП(справа/слева)} - \text{фон (справа/слева)} \times 100$$

Значения индекса интегрального захвата у здоровых людей составляют, при указанных в качестве примера параметрах записи сцинтиграмм не менее 45 для каждой из почек. Снижение этого показателя свидетельствует об уменьшении объема

жизнеспособной почечной ткани. Данный параметр, несмотря на ряд преимуществ, не дает информации о вкладе отдельных сегментов в общую почечную функцию и не позволяет прогнозировать объем функционирующей почечной паренхимы в послеоперационном периоде [44].

Несмотря на несомненные достоинства методики статической нефросцинтиграфии с ДМСА, она не предоставляет возможности выявления локальных нарушений функциональной активности почечной паренхимы, поскольку не учитывается функциональная значимость каждого из сегментов почки. По той же причине невозможен прогноз функционального состояния почек после удаления различного объема почечной ткани (резекция сегмента почки или нефрэктомия) [33,42,45,82].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что в настоящее время существует абсолютная необходимость в методах исследования, позволяющих объективно определять функциональный резерв почечной паренхимы перед выполнением органосохраняющего лечения почечно - клеточного рака и осуществлять контроль функции оставшейся почечной паренхимы в послеоперационном периоде и при дальнейшем мониторинге. Для улучшения качества лечения и прогноза жизни этих пациентов необходимо активизировать исследования. Дальнейшее изучение различных методов исследования почечной функции приведет к лучшим результатам лечения и профилактики почечной недостаточности у больных, страдающих раком почки, возможно, приведет к снижению летальности в данной группе пациентов [34,67].

Список литературы:

1. Баранов А., Zubовский Г.А., Яцык С.П. и др. Радионуклидная оценка жизнеспособности почек // Тезисы докладов III Съезда Общества ядерной медицины. Дубна. 2004. С. 213-5.
2. Батюшин М.М. Нефрология. Основы диагностики. Ростов: Феникс, Торговый дом, 2003. 384 с.
3. Витворт Дж.А., Лоренса Дж.Р. Руководство по нефрологии. Пер. с англ. М.: Медицина, 2000. 480 с.
4. Лопаткин Н.А., Козлов В.П., Гришин М.А. Рак почки: нефрэктомия или резекция?//Урология и нефрология. 1992. № 4-6. с.3-5.
5. Лопаткин Н.А., Глейзер Ю.Я., Мазо Е.Б. Радиоизотопная диагностика в уронефрологии. М.: Медицина, 1977. 320 с.
6. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология М.: ИнтелТек. 2003. 718 с.
7. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков, 1997. 392 с.
8. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Фармакоурография в оценке функциональных резервов верхних мочевых путей // Урология и нефрология. 1976. № 1. с. 27-30.
9. Смирнов Ю.Н., Д.К.Фомин, С.П.Яцык. Радионуклидные методы исследований в детской уронефрологии // Тезисы докладов II Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2005». М; 2005. с. 166.
10. Степанов В.Н., Колпаков И.С. Консервативная хирургия при опухолях паренхимы почек // Урология и нефрология. 1998. № 6. с. 16-8.
11. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М.: Лабинформ, 1997. 942 с.
12. Трапезникова М. Ф. Опухоли почек. Москва, 1978. 183с.
13. Яцык С.П., Г.А.Зубовский, Д.К.Фомин. Способ определения объема функционирующей почечной ткани - патент на изобретение № 2270605 от 27.02.2006 г.

14. Яцык С.П., Фомин Д.К. Реносцинтиграфическая оценка морфологических изменений почек у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом // Вопросы современной педиатрии. Приложение. 2005. т.4. с.629.
15. Adkins K.L. Partial nephrectomy safely preserves renal function in patients with a solitary kidney // J Urol. 2003. vol. 169. P.79-81.
16. Albani J.M., Novick A.C. Renal pseudoaneurysm after partial nephrectomy: three case reports and a literature review // Urology. 2003. vol. 62. P.227-31.
17. Ardela D.E., Miguel M.B., Gutierrez D.J.M. Comparative study of differential renal function by DMSA and MAG-3 in congenital unilateral uropathies. // Cir Pediatr. 2002. vol. 15.P.118-21.
18. Askari A.T., Novick A.C., Stewart B.H. Surgical treatment of renovascular disease in the solitary kidney: Results in 43 cases // J.Urol. 1982. vol.127. P.20-4.
19. Bakirtas H., Eroglu M., Naldoken S. Nephron-sparing surgery: the effect of surface cooling and temporary renal artery occlusion on renal function // Urol Int. 2009. vol.82. N1.P.24-7
20. Bani-Hani A.H. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2352 patients // J Urol. 2005. vol. 173. P. 391-4.
21. Becker F. Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm // Eur Urol. 2006. vol. 49. № 2. P. 308-13.
22. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media // Kidney Int. 1989. vol.36. P.730-40.
23. Blom H.M., van Poppel H.A. Mareshal J.M. Radical nephrectomy with or without Lymph Node Dissection: preliminary Results of the EORTC Randomized Phase III Protocol 30881 // Eur. Urol. 1999. vol. 36. P. 565-9.
24. Brechner-Mortensen J. Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate // Clin Physiol. 1985. vol.5. P.1-17.
25. Cabuk M., Gurel A., Sen F. Renoprotective effect of erdosteine in rats against gentamicin nephrotoxicity: a comparison of 99mTc-DMSA uptake with biochemical studies // Mol Cell Biochem. 2008. vol. 308. N 1-2. P. 35-42.
26. Campbell M.G., Powers T.A. Renal radionuclides and in vitro quantification // Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996. P. 1177-1190.
27. Campbell S.C., Novick A.C., Strem S.B. Management of renal cell carcinoma with coexistent renal artery disease // J Urol. 1993. vol.150. P.808-10.
28. Campbell S.C., Novick A.C., Strem S.B. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors // J Urol. 1994. vol.151. P.1177-80.
29. Carvlin M.J., Arger P.H., Kundel H.L. Use of Gd-DTPA and fast gradient-echo and spin-echo MR imaging to demonstrate renal function in the rabbit // Radiology. 1989. vol.170.P.705-11.
30. Caskey C.I. Ultrasound techniques for evaluating renal masses, renal obstruction, and other upper urinary tract pathology // Ultrasound Q. 2000. vol.16. P.23-39.
31. Clark A.T., Breau R.H., Morash C.O. Preservation of renal function following partial or radical nephrectomy using 24-hour creatinine clearance // Eur Urol. 2008. vol.54. N1.P.143-9.
32. Collins G.M., Taft P., Green R.D. Adenine nucleotide levels in preserved and ischemically injured canine kidneys // World J.Surg. 1977. vol. 1. P. 237-42.
33. Czerny H.E. Ueber nierenextirpation bietr. //Klinicheskaia Khirurgiia. 1890. № 6. P.485-8.
34. De Geeter F., Saelens E., Van Steelandt H. Differential renal uptake of technetium-99m-DMSA and technetium-99m-DTPA // J Nucl Med. 1993. vol. 34. P. 1217-8.
35. De Sio M.H. Adrenalectomy: defining its role in the surgical treatment of renal cell carcinoma // Urol Int. 2003. vol. 71. p. 361-7.

36. Dechet C.B. Nephron-preserving surgery for unilateral renal cell carcinoma: which pathologic variables contribute to contralateral renal tumor recurrence? // J Urol. 1998. vol.159. P. 169-72.
37. Dissing T.H., Eskild-Jensen A.E., Mikkelsen M.M. Normal differential renal function does not indicate a normal kidney after partial ureteropelvic obstruction and subsequent relief in 2-week-old piglets // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008. vol.35. № 9. P.1673-80
38. Domingues F.C. Comparison of relative renal function measured with either 99mTc-DTPA or 99mTc-EC dynamic scintigraphies with that measured with 99mTc-DMSA static scintigraphy // Int Braz J Urol. 2006. vol.32. № 4. P. 405-9.
39. Domingues F.C., Fujikawa G.Y., Decker H.A. Comparison of relative renal function measured with either 99mTc-DTPA or 99mTc-EC dynamic scintigraphies with that measured with 99mTc-DMSA static scintigraphy //Int Braz J Urol. 2006. vol.32. №4. P.405-9.
40. Donadio C. Prediction of glomerular filtration rate from body cell mass and plasma creatinine // Curr Drug Discov Technol. 2004. vol.1. № 3. P. 221-8.
41. Doolan P.D., Alpen E.L., Theil G.B. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine // Am J Med. 1962. vol. 32. P.65-8.
42. Dubovsky E.V., Russell C.D. Tc-99m-MAG3: The multipurpose renal radiopharmaceutical // Nucl Med Ann. 1991.P. 33-7.
43. Eggli D., Tulchinsky M. Scintigraphic evaluation of pediatric urinary tract infection // Semin Nucl Med. 1993. vol.23. P.199-218.
44. Farnsworth R.H., Rossleigh M.A., Leighton D.M. The detection of reflux nephropathy in infants by technetium-99m dimercaplosuccinic acid studies // J Urol. 1991. vol.145. P.542-6.
45. Faust W.C., Diaz M., Pohl H.G. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature // J Urol. 2009. vol.181. № 1. P.290-7.
46. Fergany A.F., Hafez K.S., Novick A.C. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up // J Urol. 2000. vol. 163. P.442-5.
47. Funahashi Y.P., Hattori R.O., Yamamoto T.O. Ischemic Renal Damage after Nephron-Sparing Surgery in Patients with Normal Contralateral Kidney // Eur Urol. 2008. vol.5. №5.P.786-9.
48. Gavant M.L., Siegle R.L. Iodixanol in excretory urography: Initial clinical experience with nonionic dimeric (ratio 6:1) contrast media // Radiology. 1992. vol.183. P.515-8.
49. Goonasekera C.D., Gordon I., Dillon M.J. 15-year follow-up of reflux nephropathy by imaging // Clin Nephrol. 1998. vol.50. P. 224-31.
50. Greene L.F., Segura J.W., Hattery R.R. Routine use of tomography in excretory urography // J Urol. 1973. vol. 110. P.714-6.
51. Hafez K.S., Novick A.C., Butler B.P. Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: Impact of central versus peripheral tumor location // J Urol. 1998. vol.159.P.1156-60.
52. Hafez K.A., Novick A.C. Campbell S.C. Patterns of tumor recurrence and guidelines for follow-up after nephron-spanng surgery for sporadic renal cell carcinoma // J Urol. 1997. vol. 157. P. 1067-70.
53. Ham H.R., Piepsz A. Clinical measurement of renal clearance // Curr Opin Nephrol Hypertension. 1992. vol.1. P. 252-60.
54. Hidas G.O., Lupinsky L.A., Kastin A.M. Functional significance of using tissue adhesive substance in nephron-sparing surgery: assessment by quantitative SPECT of 99m Tc-Dimercaptosuccinic acid scintigraphy // Eur Urol. 2007. vol.52. №3. P.785-9.
55. Hidas G.O., Sosna J.F., Neeman V.Y. Estimating relative renal function from relative parenchymal volume - a feasibility study // J Endourol. 2008. vol.22. P. 2527-30.

56. Hidas G.O., Kastin A.L., Mullerad M.I. Sutureless nephron-sparing surgery: use of albumin glutaraldehyde tissue adhesive (BioGlue) // *Urology*. 2006. vol.67. P.697-700.
57. Hitzel F.C., Liard A.Y., Vera P.A. Sonography versus DMSA in Acute Pyelonephritis and in Prediction of Renal Scarring // *The Journal of Nuclear Medicine*. 2002. vol.43. № 1. P. 27-32.
58. Hock L.M. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data // *J Urol*. 2002. vol. 167.P. 57-60.
59. Huang W.C., Levey A.S. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study // *Lancet Oncol*. 2006. vol.7. №9. P.735-40.
60. Jaksic E.N., Beatovic S.B. Variability in interpretation of static renal scintigraphy findings // *Vojnosanit Pregl*. 2005. vol.62. №3. P.189-93.
61. Janzenn N.K. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease // *Urol Clin North Am*. 2003. vol.30. P.843-52.
62. Joniau S., Eeckt K.V., Srirangam S.J. Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma // *BJU Int*. 2008. vol.25. №3. P. 234-7.
63. Jung H.S., Chung Y.A. Influence of hydration status in normal subjects: fractional analysis of parameters of Tc-99m DTPA and Tc-99m MAG3 renography // *Ann Nucl Med*. 2005. vol.19. №1. P. 1-7.
64. Kirkali. Z.O., Obek C.O. Clinical aspects of renal cell carcinoma // *EAU Update Series*. 2003. vol.1. P.189-96.
65. Kletscher B.A. Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma: influence of histological pattern, grade, number, size, volume and deoxyribonucleic acid ploidy // *J Urol*. 1995. vol.153. P. 904-6.
66. Lang H.O. Prognostic value of multifocality on progression and survival in localized renal cell carcinoma // *Eur Urol*. 2004. vol.45. p.749-53.
67. Lau W.K., Blute M.L., Weaver A.L. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney // *Mayo Clin Proc*. 2000. vol.75. P.1236-42.
68. Lavocat M.P., Granjon D.O., Allard D.J. Imaging of pyelonephritis // *Pediatr Radiol*. 1997. vol.27. P.159-65.
69. Lee C.T. Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort // *J Urol*. 2000. vol.163. P.730-6.
70. Lee M.S., Oh Y.T., Han W.K. CT findings after nephron-sparing surgery of renal tumors // *AJR Am J Roentgenol*. 2007. vol.189. №5. P.264-71.
71. Leibovich B.C. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy // *J Urol*. 2004. vol.171. №3. P. 1066-70.
72. Lerner S.E. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery // *J Urol*. 1996. vol.155. P.1868-73.
73. Levey A.S. Serum creatinine and renal function // *Ann. Med*. 1988. vol. 39. P. 465-90.
74. Levey A.S. Measurement of renal function in chronic renal disease // *Kidney Int*. 1990. vol.38. P.167-84.
75. Levey A.S., Madaio M.P., Perrone R.D. Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. The Kidney. Philadelphia: WB Saunders. 1991. P. 919-68.
76. Levey A.S., Stevens L.A., Hostetter T.F. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate--just what the doctor ordered. // *Clin Chem*. 2006. vol. 52. P.2188-93.
77. Li Q.L. Optimal margin in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4cm or less // *Eur Urol*. 2003 vol.44. P. 448-51.

78. Li Q.L., Guan H.W., Song X.S. Long-term outcomes of mini-margin nephron sparing surgery for renal cell carcinoma // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2008. vol.15. №46. P.286-8.
79. Li Q.L., Guan H.W., Wang F.P. Significance of margin in nephron sparing surgery for renal cell carcinoma of 4 cm or less // *Chin Med J* 2008. vol.5. №121. P.1662-5.
80. Licht M.R., Novick A.C., Goormastic M.P. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma // *J Urol*. 1994. vol.152. P.39-42.
81. Lonergan G.J., Pennington D.J., Morrison J.C. Childhood pyelonephritis: comparison of gadolinium-enhanced MR imaging and renal cortical scintigraphy for diagnosis // *Radiology*. 1998. vol.207. P.377-84.
82. Lopes de Lima Mda C., Ramos C.D., Brunetto S.Q. Estimation of absolute renal uptake with technetium-99m dimercaptosuccinic acid: direct comparison with the radioactivity of nephrectomy specimens // *Sao Paulo Med J*. 2008. vol.1. № 126. P.150-5.
83. Lucas S.M., Stern J.M., Adibi M.P. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques // *J Urol*. 2008. vol.179.№1. P.75-9.
84. MacKenzie J.K., Fowler K.K., Hollman A.U. The value of ultrasound in the child with an acute urinary tract infection // *J Urol*. 1994. vol.74. P.240-4.
85. Majd M.K., Rushton H.G. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis // *Semin Nucl Med*. 1992. vol.10. P.98-111.
86. McLaughlin G.A., Heal M.R., Tyrell I.K. An evaluation of techniques used for production of temporary renal ischemia // *Br.J.Urol*. 1978. vol. 50. P. 371-3.
87. Mucci B.H., Maguire B.K. Does routine ultrasound have a role in the investigation of children with urinary tract infection? // *Clin Radiol*. 1994. vol. 49. P.324-5.
88. Mudge G.H. Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs // *Kidney Int*. 1980. vol.18. P.540-52.
89. Novick A.C. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. // *Annu Rev Med*. 2002. vol. 53. P.393-407.
90. Pantuck A.J. The changing natural history of renal cell carcinoma // *J Urol*. 2001. vol.166. P.1611-23.
91. Patel K.P., Charron M.O., Hoberman A.O. Intra- and interobserver variability in interpretation of DMSA scans using a set of standardized criteria // *Pediatr Radiol*. 1993. vol.23. P.506-9.
92. Peratoner L.H. Kidney length and scarring in children with urinary tract infection: importance of ultrasound // *Abdom Imaging*. 2005. vol. 30. P.780-5.
93. Petersen L.J. Glomerular filtration rate estimated from the uptake phase of 99mTc-DTPA renography in chronic renal failure // *Nephrol Dial Transplant*. 1999. vol.7. P.1673-8.
94. Piepsz A.P. Cortical scintigraphy and urinary tract infection in children // *Nephrol Dial Transplant*. 2002. vol.17. P.560-2.
95. Pignot G.L., Galiano M.L., Hajage D.O. Nephron sparing surgery for renal tumors on a solitary kidney: Oncological outcomes and long-term functional evolution // *Prog Urol*. 2009. vol.19. P.94-100.
96. Pippi Salle J.L., Cook A.O., Papanikolaou F.K. The importance of obtaining conjugate views on renographic evaluation of large hydronephrotic kidneys: an in vitro and ex vivo analysis // *J Urol*. 2008. vol.180. P.1559-65.
97. Porter G.A. Effects of contrast agents on renal function // *Invest Radiol*. 1993. vol.28. P. 1-5.
98. Quinn R.J., Elder G.J. Poor technetium-99m-DMSA renal uptake with near normal technetium-99m-DTPA uptake caused by tubulointerstitial renal disease // *J Nucl Med*. 1991. vol.32 P.2273-4.

99. Robson C.J., Churchill B.M., Anderson W.O. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *J Urol*. 2002. vol.167. P.873-5.
100. Robson C.J., Churchill B.M., Anderson W.D. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma.// *J Urol*. 1969. vol.101. P.297-9.
101. Robson C.J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *J Urol*. 1963. vol.89 P.37-45.
102. Rushton H.G., Maid M.O., Chandra R.J. Evaluation of technecium-99m-dimercaptosuccinic acid renal scan in the detection and localization of experimental acute pielonephritis in piglets // *J.Urol*. 1988. vol.140. P.1169-74.
103. Rushton H.G., Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies // *J Urol*. 1992. vol.148. P. 1726–32.
104. Russo P.O. Partial nephrectomy: the rationale for expanding the indications // *Ann Surg Onc*. 2002. vol.9. P.680-7.
105. Salagovski A.I. Factors influencing adrenal metastasis in renal carcinoma // *J Urol*. 1994. vol.151. P.1181-4.
106. Sandock D.S., Seftel A.D., Resnick M.I. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: Role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage // *Urology*. 1997. vol.49. P.28–31.
107. Schirmer H., Taft J.L., Scott W.W. Renal metabolism after occlusion on the renal artery and vein // *J.Urol*. 1966. vol.96. P.136-9.
108. Schlichter A. Where are the limits of elective nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma? // *Eur Urol*. 2000. vol. 37. P.517–20.
109. Schuster V.L., Seldin D.W. Renal clearance. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. New York: Raven. 1992. P.943–978.
110. Shanon A.F., Feldman W.V., McDonald P.G. Evaluation of renal scars by technetium-labeled dimercaptosuccinic acid scan, intravenous urography, and ultrasonography: a comparative study // *J Pediatr*. 1992. vol. 120. P.399-403.
111. Shirasaki Y.I. Long-term consequences of renal function following nephrectomy for renal cell cancer // *J Urol*. 2004. vol.11 P. 704-8.
112. Smellie J.M., Shaw P.J., Prescod N.P. 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan in patients with established radiological renal scarring // *Arch Dis Child*. 1988. vol.63. P.1315-9.
113. Smellie J.M. The intravenous urogram in the detection and evaluation of renal damage following urinary tract infection// *Pediatr Nephrol*. 1995. vol.9. P.213-9.
114. Stokland E.F., Hellstrom M.G., Jacobsson B.D. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy // *J Pediatr*. 1996. vol. 129. P.815-20.
115. Swanson D.A., Borges P.M. Complications of transabdominal radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *J Urol*. 1983. vol.129. P.704-7.
116. Tasker A.U., Lindsell D.G., Moncrieff M.R. Can ultrasound reliably detect renal scarring in children with urinary tract infection? // *Ctin Radiol*. 1993. vol.47. P.177-9.
117. Taylor A.F. Radionuclide renography: a personal approach// *Semin Nucl Med*. 1999. vol.29. P.102-27.
118. Toto R.D. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and paraaminohippuric acid clearance// *Curr Opin Nephrol Hypertension*. 1995. vol.4. P. 505-9.
119. Tsui K.J., Schwarts O.F., Barbaric Z.R. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies// *J Urol*. 2000. vol.163. P.437-441.
120. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes// *J Urol*. 2001. vol.166. P.6-18.

121. Van Poppel H.I., Baert L.J. Elective conservative surgery for renal cell carcinoma// AUA Update Ser. 2004. vol.31. P.246-251.
122. Van Poppel H.I. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control// J Urol. 1998. vol.160. P.674-8.
123. Van Poppel H.I. Incidental renal carcinoma and nephron sparing surgery// Curr Opin Urol. 2001. vol.11. P.281-6.
124. Verboven M.J., Ingels M.L., Delree M.O. 99-m Tc-DMSA scintigraphy in acute urinary tract infection in children// *Pediatr Radiol.* 1990. vol.20. P.540-2.
125. Walser M.K. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure// *Am J Kidney Dis.* 1998. vol.32. P.23-31.
126. Ward J.P. Determination of optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischemia//*Br.J.Urol.* 1975. vol.47. P. 37-44.
127. Webster R.I., Smith G.J., Farnsworth R.H. Low incidence of new renal scars after ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux in children: a prospective study // *J Urol.* 2000. vol.163. P.1915-8.
128. Yamada H.H., Kimura T.L., Miki K.L. Preoperative prediction of remnant renal function in nephron-sparing surgery: the usefulness of 99mTc-mercapto-acetyl-triglycine scintigraph // *Hinyokika Kyo.* 2008. vol.54. P.89-93.
129. Yen T.C., Chen W.P., Chang S.L. A comparative study of evaluating renal scars by 99mTc-DMSA planar and SPECT renal scans, intravenous urography, and ultrasonography // *Ann Nucl Med.* 1994. vol.8. P.147-52.
130. Yeo EE, Low JC. Intrarenal arteriovenous fistula simulating a hypervascular renal tumor on radionuclide renal imaging. // *Clin Nucl Med.* 1995. vol.20. P.549-50.
131. Zajic T, Moser E. Procedure guidelines for dynamic renal scintigraphy. // *Nuklearmedizin.* 2004. vol.43. P.177-80.
132. Zecchin R, Monici M, Englaro G.C. radioisotopes in the diagnosis of diseases of the kidney. // *Friuli Med.* 1964. vol.19. P.456-68.
133. Zecchin R., Giannoni R. Is scintigraphy a useful means of diagnosis of renal neoplasms? //*Friuli Med.* 1964. vol.19. P.1079-95.
134. Zhang J, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of kidney cancer.// *Radiol Clin North Am.* 2007. vol.45. P.119-47.
135. Ziessman HA, Majd M. Importance of methodology on (99m)technetium dimercapto-succinic acid scintigraphic image quality: imaging pilot study for RIVUR (Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux) multicenter investigation. // *J Urol.* 2009. vol.182. P.272-9.
136. Ziliotto D, Ferlin G, Vianello A. New possibilities in the radioisotope diagnosis of renovascular hypertension. //*Acta Isot (Padova).* 1968. vol.15. P.325-39.
137. Zincke H., Swanson S.K. Bilateral renal cell carcinoma: influence of synchronous and asynchronous occurrence on patient survival. //*J Urol.* 1982. vol.128. P.913-5.
138. Zita G., Uiberrak H., Schwarz K.K. Clearance determination within the scope of renal radioisotope diagnosis. // *Nucl Med (Stuttg).* 1974. vol.13. P.1-11.
139. Zonana Farca E. Magnetic resonance in the staging of renal-cell cancer. The experience at the Hospital Central Militar. // *Gac Med Mex.* 1992. Vvol.28. P.629-36
140. Zorn H. Metabolism and toxicity of therapeutic chelating agents. Metabolization of EDTA and DTPA. // *Strahlentherapie.* 1970. vol.140. P.452-9.
141. Zubal I.G., Caride V.J. The technetium-99m-DTPA renal uptake-plasma volume product: a quantitative estimation of glomerular filtration rate.// *J Nucl Med.* 1992. vol.33. P.1712-6.
142. zum Winkel K. Evaluation of renal function and morphology with radionuclides.// *Eur J Nucl Med.* 1984. vol.9. P.323-34.
143. Zwick M, Shih WJ, Cheatham E. Urinary extravasation and leakage after renal transplantation: a case report.// *J Nucl Med Technol.* 2000. vol.28. P.176-7.

