
**III Український з'їзд
фахівців ядерної медицини
14–16 червня 2007 року,
Харків**

**3rd Ukrainian Congress
of Nuclear Medicine Specialists
14-16 June 2007,
Kharkiv**

Матеріали з'їзду
Proceedings of the congress

Показчик авторів публікацій з'їзду

- Авраменко О.І 263
Айзацький М.І. 221, 223
Антоненкова Н.Н. 272
Арыдова М.А. 262
Афанасьєва Н.І. 227, 231, 233, 253, 267
Багдасарова І.В. 236
Біллер Є.З. 221
Борискін В.М. 221
Будрейко О.А. 238
Будько М.П. 261
Бузюк С.В. 261
Вабищевич В.В. 262
Васильєв Л.Я. 217
Вікман Я.Е. 217
Владимиров О.В. 240
Гаєва С.К. 246
Голубовская Л.А. 262
Грищенко К.В. 246
Гуляева Ю.В. 272
Дзєвицький Д.І. 240
Дикий М.П. 221, 223, 242
Довбня А.М. 221, 223
Должек М.О. 221
Дронов Р.М. 221
Дубровський А.Ч. 261
Егорова Н.М. 272
Задворний А.С. 221
Замятін С.С. 280
Земко Л.Г. 262
Зозуля Ю.П. 258
Зубкова Г.А. 245, 256
Касьяненко О.Н. 261
Клименков М.Н. 272
Кондратьєва О.Г. 231
Копилова О.В. 246
Король П.О. 249
Косовцова Г.В. 274
Косяков О.М. 249
Кудина Т.М. 261
Кундін В.Ю. 271
Кучеренко Н.А. 240
Кушнір В.А. 221
Лєвінський Д.В. 249
Лінник І.В. 250
Луховицька Н.І. 233, 253
Лучицький В.Є. 256
Лучицький Є.В. 245, 256
Ляшко Ю.В. 221, 223
Макєєв С.С. 258
Марков В.В. 245
Матусевич В.А. 272
Машевський А.А. 261, 262, 272
Мєдведєва О.М. 221
Мєдведєва О.П. 223
Мечєв Д.С. 263, 277
Митроченко В.В. 221
Містриюков В.М. 236
Москалець О.І. 280
Мохонь Е.А. 272
Мужичук О.В. 231
Нєстеров В.Г. 267
Нєстеров Д.В. 267, 269
Нікіфоров В.І. 221, 223
Овчаренко А.М. 231
Плєхова О.І. 274
Полякова Н.І. 277
Попенко В.О. 221
Путырський Л.А. 261
Радченко О.А. 231
Рєпіхов О.О. 221
Рибальченко В.М. 245
Романенко Г.О. 271
Семенова В.М. 258
Славнов В.М. 245
Смолякова Р.М. 261, 262, 272
Солодянникова О.І. 250, 274
Степаненко О.А. 246
Сукач Г.Г. 274
Суконко О.Г. 262
Тєнішев А.Е. 223
Титова Л.С. 267, 269
Титова Т.С. 267, 269
Торговкін О.В. 221, 223
Трацевський В.В. 274
Турчина С.І. 274
Уваров В.Л. 221, 223
Фірсова М.М. 277
Чєканова С.В. 231
Черєватова С.Х. 238, 274
Шєвченко В.А. 221, 223
Шинкаренко Н.В. 249
Шитиков Б.Д. 272
Шраменко Б.І. 221, 223
Щєрбіна О.В. 263, 280

Л.Я. Васильєв, Я.Е. Вікман

ДУ «Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

Сучасний стан і майбутнє ядерної медицини

The present and future of nuclear medicine

Розвиток наукоємних технологій на межі 40–50-х рр. минулого сторіччя створив можливість використання радіонуклідів з діагностичною і лікувальною метою і появи нової галузі — ядерної медицини.

Ядерна медицина — розділ радіології, що базується на використанні відкритих радіоактивних речовин з метою діагностики, лікування, а також у наукових цілях.

Три основні напрямки ядерної медицини — це діагностика *in vivo* (або ядерно-медична діагностика), діагностика *in vitro* (РІА — радіоімуннологічний аналіз) та радіонуклідна терапія.

Методи ядерної медицини атравматичні та дозволяють отримувати унікальну морфо-функціональну інформацію про характер змін, ступінь їх поширеності, наявність вогнищевих утворів. У більшості випадків застосуванню відкритих радіонуклідів немає альтернативи, насамперед у діагностиці, тому що отримана інформація базується на функціональній візуалізації органів і систем.

Сучасний арсенал радіофармацевтичних препаратів (РФП) дозволяє проводити функціональні дослідження практично усіх органів і систем.

Головним апаратом ядерної медицини для *in vivo*-досліджень є томографічна сцинтиляційна гамма-камера з комп'ютерним обчислювальним комплексом.

В ядерній медицині настала нова важлива доба — отримання і аналізу томографічного зображення в динаміці — динамічної томографії.

Технології ядерної медицини універсальні за можливостями застосування. Вони з успіхом можуть бути використані:

в діагностиці, оцінці ступеня поширеності процесу (стадіювання хвороби);

визначенні ефективності лікування, а також прогнозу захворювання;

лікуванні онкологічних і деяких системних хвороб.

Ядерна медицина характеризується низкою діагностичних і терапевтичних методів, застосуванню яких немає альтернативи. Її методи візуалізації є високоінформативними, точними і дозволяють виявляти структурно-функціональні зміни органів і тканин практично на клітинному рівні.

Сьогодні діагностичні РФП використовують практично в усіх клінічних галузях медицини. У світовій практиці визначилася стабільна тенденція до збільшення виробництва як діагностичних, так і терапевтичних РФП.

Однією із умов, що визначають розвиток ядерної медицини в найближчому майбутньому, є зниження потенційного ризику при проведенні процедур, пов'язаних із застосуванням РФП і зменшення променевого навантаження на пацієнтів. Важливим моментом у цьому плані є заміна традиційних РФП на коротко- і ультракороткоживучі. Серед прикладів такого переходу є заміна діагностичного ^{131}I на ^{123}I , а також розвиток позитронно-емісійної томографії з використанням ультракороткоживучих ізотопів.

Активно впроваджуються нові технології в радіотерапії з використанням мічених альфа- і бета-випромінювачів. Як приклад можна назвати використання альфа-випромінюючих радіонуклідів ^{213}Bi , ^{90}Y , ^{186}Re та низки інших, які в поєднанні з антитілами або міченими пептидами дозволяють отримувати вищі (на кілька порядків) рівні опромінення в зоні локалізації злоякісної пухлини, ніж у навколишніх тканинах. На жаль, про названі лікувальні РФП в Україні залишається тільки мріяти.

Методи ядерної медицини використовують більш як у 50 державах світу, серед яких лідирують США, Канада, Австралія, Англія, Бельгія, Нідерланди, Німеччина, Франція, ПАР та Японія, які мають сучасне обладнання, висококваліфіковані кадри і доступний спектр РФП.

Перше місце у розвитку ядерної медицини як у галузі діагностики, так і терапії належить США. Щороку там проводять понад 13 млн медичних процедур (близько 100 тестів) з використанням радіонуклідів. Методи ядерної медицини знайшли використання в онкології, кардіології, нейрохірургії, неврології, гематології, загальній хірургії, урології, гастроентерології, ендокринології та інших галузях.

Третині пацієнтів медичних установ США проводять процедури з використанням РФП. У країні понад 12000 гамма-камер. За даними 1999 року, в США налічувалося близько 300 позитронно-емісійних томографів (ПЕТ), але вже в 2001 році було придбано 267 нових ПЕТ.

Щороку в США близько 200 000 пацієнтів отримують терапію радіонуклідами. Особливої популярності із середини 90-х років набули радіонукліди для лікування раку простати. Сьогодні чверть таких хворих отримують радіонуклідну терапію.

Радіонукліди медичного призначення отримують, головним чином, на реакторах за допомогою пучка нейтронів, або при опромінюванні мішені зарядженими частинками на циклотронах.

Приблизно 90 % радіоізотопів, використовуваних у США, виготовляються за кордоном: у Канаді (головний постачальник фірма MDS Nordion), Бельгії, Нідерландах, Франції, ПАР і Японії.

Найбільш важливі радіоізотопи для діагностики — це $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl , ^{123}I . Світовий лідер з виробництва радіонуклідів, MDS Nordion (Канада), розглядає ^{123}I

як ідеальний діагностичний радіонуклід. На північно-американському континенті точиться серйозна конкурентна боротьба за ^{123}I , загальний об'єм якого оцінюється в 500 млн доларів. У прес-релізі від 17 червня 2003 року повідомляється про запуск у Ванкувері (Канада) нового (четвертого для MDS Nordion) циклотрона насамперед для збільшення виробництва ^{123}I .

Оскільки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ є найбільш популярним ізотопом, у всьому світі набуває поширення виробництво ^{99}Mo , який використовують у спеціальних конструкціях генераторів для отримання $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Найбільшим світовим виробником генераторів $^{99\text{m}}\text{Tc}$ є фірма MDS Nordion, яка недавно побудувала ще два нових реактори і переробний завод, що дозволяє їй забезпечити ^{99}Mo споживачів усього світу.

Оцінка ринку РФП США, (DOE/NCI Joint Workshop, June 17, 2002), показує, що в найближчі роки прогнозується бурхливе зростання продаж діагностичних РФП (23–25 % на рік), але ще більшими темпами планується збільшення продаж РФП для терапії. У 2007 році обсяг продаж у США складатиме близько 5,42 млрд доларів (причому половина — діагностичні РФП).

Сьогодні в радіоізотопних відділеннях та лабораторіях України функціонує близько 50 гамма-камер (причому більшість з них — ГКС-301Г і ОФЕКТ-1 — вітчизняного виробництва), показник забезпечення складає 1 на 1 млн населення. Для порівняння, у Франції — це 5,2, а у Німеччині чи Бельгії — понад 20. Конструктори гамма-камер досягли межі основних характеристик цього апарата (розрізнявальна спроможність, чутливість, однорідність поля зору і т. ін.). Нові конструкції відрізняються кількістю детекторів, використанням більш швидкодіючої електроніки, зручністю управління та архівування інформації.

Основна увага в наш час спрямована на створення нових програм обробки інформації і, насамперед, на цифрову обробку зображення. При цьому особливі складнощі являє технологія отримання пошарових зображень при дослідженні швидкобіжних процесів, обробка цієї інформації та адекватне відображення отриманих даних.

Радіонуклідні дослідження

Скелет

За останні 10 років візуалізація скелета посіла перше місце серед радіодіагностичних досліджень. Для цього широко застосовують бісфосфонати як найбільш стабільні в організмі та найменш схильні до ферментного розпаду. Максимальне накопичення фосфатів спостерігається у зонах із підвищеною остеобластичною активністю, які на сцинтиграмах визначають як «вогнищеві». Співвідношення знахідок «гарячих» та зон зниженої фіксації дає надійну інформацію для диференційної діагностики злоякісного ураження, запалення, демінералізації кісток у результаті метаболічних порушень, травми чи судинних порушень.

Серцева система

Ядерна кардіологія взяла початок від простої методики радіокардіографії — техніки реєстрації транспорту РФП через камери серця. Прості однодетекторні системи дозволяли отримати інформацію для розрахунку швидкості проходження індикатора крізь камери серця, величини серцевого викиду, об'ємних характеристик легеневого кровотоку, фракції викиду лівого шлуночка. Проте «сліпий» метод установки детектора служив причиною похибок розрахунку показників. У подальшому використовували сцинтиляційну камеру з обчислювальним комплексом як у планарному, так і в томографічному режимах. Нова технологія дозволила з високою точністю вибрати зони інтересу та зіставляти статичні зображення з фазами серцевого циклу й отримувати динамічні показники. Рівновісна вентрикулографія дає можливість визначати параметри лівого шлуночка.

Сцинтиграфія міокарда з ^{201}Tl — отримання зображень, що характеризують стан коронарного кровообігу, тобто життєздатність серцевого м'яза. На серійних зображеннях визначаються порушення коронарного кровотоку. В свою чергу, цю інформацію можна використати для оцінки ступеня ураження міокарда, визначення оборотності ішемії та розвитку колатерального кровообігу в уражених зонах. Особливо важливі такі дослідження в програмі обстеження хворих при оцінці показів для аорто-коронарного шунтування.

Головний мозок

Найбільш популярна статична чи динамічна сцинтиграфія (ангіографія) головного мозку. Такі дослідження проводять з метою діагностики порушень мозкового кровообігу, пошуку осередкових утворів злоякісного чи доброякісного характеру, при інфарктах мозку. Радіонуклідна візуалізація дає високий рівень точності діагностики пухлин й супра- (80 %) і субтенторіальної (до 70 %) локалізації. Цистернографія і вивчення ліквородинаміки за допомогою РФП, що вводиться в субарахноїдальний простір, дають більш цінну діагностичну інформацію порівняно з пневмоенцефалографією та рентгеноконтрастною вентрикулографією. Використання однофотонної емісійної комп'ютерної томографії дозволяє отримати інформацію про наявність осередкових утворів із розрізненням приблизно в 1 см.

В останні роки все більшого поширення набувають дослідження регіонарного мозкового кровообігу з використанням $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМ-РАО. Цей РФП після внутрішнього введення вільно проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Надходження та накопичення РФП у структурах мозку прямо пропорційне величині кровотоку. З цієї причини кора головного мозку, яка має кращий кровообіг, накопичує відповідно більшу кількість РФП. Постійна концентрація радіоактивного індикатора утримується в корі головного мозку протягом наступних 8 годин, що створює оптимальні умови для реєстрації випромінювання. За-

стосування ОФЕКТ з ^{99m}Tc -НМ-РАО у клінічній практиці дозволяє отримати цінну діагностичну інформацію при інсульті, деменції, епілепсії. Ця технологія може бути використана для контролю відновлення регіонарного кровотоку у корі головного мозку після хірургічного втручання на сонних артеріях.

Щитоподібна залоза

Щитоподібна залоза (ЩЗ) була одним із перших органів, функціональний стан якого було досліджено за допомогою РФП — ^{131}I . Радіонуклідні методи незамінні для пошуку дистопованої тканини ЩЗ, в оцінці радикальності хірургічного видалення залози, діагностиці та лікуванні функціонально активних метастазів диференційованого раку цього органа. В останні роки створено ^{131}I -мета-йодбензилгуанідин, препарат для лікування медулярного раку ЩЗ.

Легені

Сучасні радіонуклідні технології дозволяють отримати інформацію про стан вентиляції і перфузії в різних сегментах легень при онкологічних захворюваннях, а також оцінити ефективність спеціального лікування. Особливо цінний метод у діагностиці тромбоемболії гілок легеневої артерії.

Гепатобіліарна система

Візуалізація печінки в статичному та динамічному режимах може бути здійснена за трьома системами: гепатобіліарною, ретикулоендотеліальною, судинною. Останнім часом у зв'язку з розвитком УЗД та КТ значно зменшився інтерес до радіонуклідної діагностики осередкових змін печінки. Але функціональний стан гепатоцитів, рівень печінкового кровотоку, визначені ядерно-діагностичними технологіями, залишаються поза конкуренцією. Оцінка кліренсу колоїдів і отримання зображення печінки за допомогою радіоколоїду дозволяють на ранніх стадіях запідозрити початкову портальну гіпертензію. Стан жовчновивідних шляхів та жовчного міхура ефективно визначається за допомогою НІДА. Функціональна радіонуклідна візуалізація печінки і гепатобіліарної системи має достатні перспективи і її виключення із переліку діагностичних процедур є помилковим та свідчить про переоцінку можливостей інших технологій.

Нирки и сечовивідна система

Радіонуклідна ренографія, статична і динамічна реносцинтиграфія належать до найбільш популярних методів дослідження. Багатий арсенал РФП для цього дозволяє з високою точністю оцінити функціональний стан (секрецію, фільтрацію, екскрецію) нирок при різних захворюваннях. Радіонуклідне дослідження стану ниркового кровотоку (непряма радіонуклідна ангіографія) відіграє вирішальну роль у діагностиці вазоренальної гіпертонії.

Позитронно-емісійна томографія — метод молекулярної радіонуклідної візуалізації, що дозволяє *in vivo* давати кількісну і якісну оцінку біохімічних процесів у організмі людини. Базується на реєстрації за допомогою протилежно встановлених детекторів пари гамма-квантів, що виникають при анігіляції позитронів,

відслідковувати розподіл у організмі біологічно активних сполук, мічених позитрон-випромінюючими радіонуклідами. Потенціал ПЕТ значною мірою визначається арсеналом доступних РФП. Вибір того чи іншого з них дозволяє вивчати такі процеси: перфузія, метаболізм, проліферація, апоптоз, оксигенація/гіпоксія, ангиогенез, рецепторний статус, сполучення антитіл, генна візуалізація, транспорт амінокислот, синтез білків, мінеральний баланс кісток.

На сьогоднішній день для ПЕТ в основному використовують позитрон-випромінюючі ультракороткоживучі ізотопи елементів другого періоду періодичної системи: ^{11}C ($T_{1/2} = 20,4$ хв), ^{13}N ($T_{1/2} = 9,96$ хв), ^{15}O ($T_{1/2} = 2,03$ хв) та ^{18}F ($T_{1/2} = 109,8$ хв).

Використання РФП, віднесених до різних класів біологічно активних сполук, робить ПЕТ універсальним інструментом сучасної медицини: ^{18}F -ФДГ — вивчення енергетичного метаболізму пухлин, міокарда, зон запалення; ^{18}F -фторид — метаболізм кісткової системи (візуалізація скелета); ^{18}F -ДОРА — метаболізм дофаміну (нейроендокринні пухлини, медулярний рак ЩЗ, карциноїд, паркінсонізм); ^{18}F -холін — обмін холіну, візуалізація пухлин простати, стравоходу, головного мозку; ^{18}F -тимідин — регіонарна клітинна проліферація; ^{18}F -тирозин — транспорт амінокислот у клітинах пухлини; ^{18}F -MISO — маркер гіпоксії; ^{11}C -ацетат — оксидативний метаболізм міокарда; ^{11}C -метіонін — метаболізм амінокислот (життєздатність пухлини); ^{11}C -тирозин — білковий метаболізм; ^{13}N -аміак — перфузія міокарда; ^{15}O -вода — перфузія (головний мозок).

Останнім часом набувають популярності гібридні системи візуалізації систем і органів (СТ, MRI), поєднані з ПЕТ-томографіями, які дозволяють вирішувати складні діагностичні питання.

Сьогодні у світі випускається понад 350 радіонуклідів 80 хімічних елементів, багато з яких є основою для розробки і промислового випуску радіофармпрепаратів, застосовуваних для радіонуклідної діагностики і радіотерапії пухлинних і непухлинних захворювань. Радіонуклідна терапія має переваги перед іншими видами променевої терапії за рахунок незначних побічних ефектів і мінімального пошкодження здорових тканин, можливість формування в патологічних осередках поглинальних доз, що дозволяють вилікувати навіть віддалені метастази і дисеміновані пухлини. Вона не має альтернативи при важких формах тиротоксикозу у хворих з ризиком оперативного чи медикаментозного лікування, паліативній терапії кісткових метастазів з вираженим больовим синдромом.

Незважаючи на значний прогрес, сучасні методи лікування раку — хірургічний, радіотерапія та хемотерапія — в багатьох випадках безсилі. Тому в останні роки з метою боротьби проти злоякісних процесів активно досліджуються можливості використання біологічних сполук, мічених радіонуклідами. Ідея мічення моноклональних антитіл радіоактивними елементами привела до створення радіоімунотерапії (РІТ).

Попри те, що багато радіонуклідів потенційно можуть бути використані для РІТ, остаточний вибір агента залежить від кількох факторів: типу емісії (бета чи гамма), доступності, можливості виробництва, ціни.

Усі радіонукліди, використовувані для РІТ, є бета-випромінювачами. Чисті бета-випромінювачі дозволяють проводити РІТ у амбулаторних умовах. Водночас, наявність гамма-компоненти дає можливість для контролю розподілу РФП і проведення дозиметричних розрахунків.

Сьогодні технології РІТ використовують для лікування лімфом, робляться спроби лікування пухлин печінки, шкіри, грудної залози, яєчників, кісток і т.ін.

Фірма Shering уже сьогодні пропонує для клінічного застосування препарат для РІТ негоджкінських лімфом (НГЛ) Zevalin (мітка ^{90}Y). Розповсюдженість НГЛ у країнах Євросоюзу складає близько 230000, а щорічна захворюваність — приблизно 70000 осіб, розрахункова потреба в ^{90}Y для лікування НГЛ у країнах ЄС складає 2000 Сі.

Одним з основних виробників РФП у Європі є британська фірма Amersham. В останні роки з нею успішно конкурують Polatom (Польща), Білорусько-російське ЗП «Ізотопні технології».

У ядерній медицині на частку США припадає 47 % світового ринку, на держави Азії — 6,6 %, Європи — 19,5 %, Латинської Америки — 2,5 %.

Основними центрами ядерної медицини в Україні є Інститут онкології АМН України (Київ), Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків), Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова АМН України (Київ), міська онкологічна лікарня (Київ). Ці центри оснащені радіодіагностичним обладнанням (переважно ОФЕКТ), мають кваліфіковані кадри. Терапевтичне використання РФП у названих центрах обмежене ^{131}I (лікування захворювань ЦЦЗ), ^{89}Sr , ^{32}P (лікування метастазів раку в скелет), ^{198}Au (лікування ракових плевритів і перитонітів). Радіоімунотерапія в Україні, на превеликий жаль, поки відсутня.

У Російській Федерації найбільші центри ядерної медицини сконцентровані в Обнінську, Москві, Санкт-Петербурзі, Томську, Новосибірську, Дмитровграді. На думку російських радіологів, поки в багатьох країнах світу ядерна медицина стрімко розвивається, у Росії вона переживає період відносного застою.

Для повноцінної радіонуклідної терапії необхідні спеціалізовані центри або відділення. Середній показник забезпечення радіонуклідною терапією у європейських країнах, як видно з відповідної таблиці складає: 1 ліжко на 340 тисяч населення, в найбільш розвинутих (Німеччина, Австрія — 1 ліжко на 100–200 тисяч), тоді як в Україні — тільки 35 ліжок (1 на 1,4 млн), в Росії — 24 ліжка, (тобто 1 ліжко-місце на 6 млн чоловік). Навіть у лікарнях Японії, де застосування відкритих РФП обмежене жорсткими

нормативами, дозволене вживання ^{131}I для лікування тиротоксикозу і раку ЦЦЗ.

Багатопрофільна клініка Медичного радіологічного наукового центру (МРНЦ) РАМН, що має відділення радіохірургічного лікування відкритими радіонуклідами, з комплексом радіаційного обладнання, спеціалізації і спецчистки, є унікальною і фактично єдиною в РФ, де збереглася можливість проведення радіонуклідної терапії в повному обсязі.

Показники забезпеченості ліжками для радіонуклідної терапії в деяких європейських країнах

Країна	Населення, млн чол.	Кількість		
		центрів ядерної медицини	ліжок	чол./ліжок
Німеччина	115	121	791	145000
Англія	56	102	84	667000
Португалія	10	4	9	1111000
Туреччина	60	11	21	2857000
Україна	48	22	35	1370000

Сьогодні найбільш вживаним РФП є ^{131}I (щорічно в Європі виготовляється понад 90 000 ГБк, в Україні — 4 000 ГБк, у Росії — 2 000 ГБк) для лікування хвороби Гревса і злоякісних пухлин ЦЦЗ. Кількість пролікованих хворих в Україні досягла максимуму, а «активних» ліжок та обладнання для цього недостатньо.

За нашими оцінками, в Україні потенційно потребують радіонуклідної терапії понад 30 тисяч осіб із захворюваннями ЦЦЗ, кістковими метастазами пухлин різних локалізацій з вираженим больовим синдромом. Хворі на дифузний токсичний зоб в Україні та Росії практично не отримують радіоїодтерапії — ефективного та оптимального лікування з погляду співвідношення ціна—якість через обмежену кількість спеціалізованих ліжок для радіонуклідної терапії. В МРНЦ РАМН за останні 5 років проліковано тільки 484 хворих.

Останнім часом у розвинутих державах успішно застосовують РІТ В-клітинних лімфом, пухлин шлунково-кишкового тракту, злоякісних гліом, поверхневих пухлин сечового міхура з використанням моноклональних антитіл, мічених ^{131}I , ^{90}Y , ^{111}In . Радіонуклідну терапію багатьох пухлин людини, що мають рецептори до соматостатину, проводять із використанням зв'язаних з ^{90}Y и ^{111}In аналогів соматостатину. Накопичено досвід паліативного лікування кісткових метастазів із використанням сполук на основі ^{89}Sr , ^{32}P , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{177}Lu .

Деякі з названих РФП успішно застосовують і в Україні, Росії, країнах Європи та Азії. Україна не виготовляє таких препаратів, на відміну від Росії, де виготовляються власні РФП: ^{89}Sr -хлорид, ^{135}Sa -оксабифор. Останній пройшов клінічні дослідження в МРНЦ РАМН і показав високу ефективність та дозволений для клінічного застосування.

У Центрі інтенсивно ведуться перспективні розробки, які у найближчому майбутньому мають зробити радіонуклідну терапію більш ефективною, доступною і безпечною. Створення вольфрам-ренієвого генератора (^{188}Re) за своїм значенням для розвитку ядерної медицини може бути таким же значним, як генератор $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для діагностики. Ізотоп ^{188}Re з β -випромінюванням середньої енергії 0,7 МеВ дозволяє отримати необхідні терапевтичні дози в патологічних осередках та має оптимальні характеристики для медичної практики. Він більш безпечний для персоналу та зовнішнього середовища, бо має короткий період піврозпаду (17 годин), добре реєструється за допомогою гамма-камери, що дозволяє ефективно слідкувати за розподілом РФП по всьому тілу пацієнта. Період піврозпаду материнського радіонукліду ^{188}W (2 місяці) дає можливість використовувати один генератор ^{188}Re протягом 6–8 місяців. Стаціонарний генератор великої активності можна розташувати на базі потужних медичних або інших профільних установ з виготовленням і поставкою РФП у радіологічні клініки.

Використання комплексу альфа-випромінюючих радіонуклідів з антитілами до клітин пухлини, біологічно активними сполуками також розглядається як перспективний терапевтичний засіб. Альфа-частинки в пухлині створюють рівень опромінення в кілька тисяч разів вище, ніж середній по всьому тілу. Це досягається завдяки високій початковій енергії (5–8 МеВ), малій довжині пробігу в тканинах, високому ступеню вивільнення енергії в зоні локалізації розпаду нуклідів та обмеженій здатності пухлинних клітин відновлювати структуру ДНК, пошкоджену альфа-випромінюванням.

У Росії існують значні запаси альфа-випромінюючих ізотопів (комерційна вартість понад 60 млн доларів), розробляється технологія виділення ^{229}Th з ^{233}U . Проводяться роботи із створення технології і конструкції промислового генератора $^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$ та медичного генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$. Заплановане проведення комплексу біологічних і клінічних випробувань зразків РФП, мічених альфа-випромінюючими радіонуклідами.

Подальший розвиток ядерної медицини значною мірою пов'язаний із розробкою та впровадженням у широку клінічну практику нових ефективних РФП, зокрема мічених антитіл та їх фрагментів, рецептор-зв'язуючих сполук, позитрон-випромінюючих радіонуклідів, а також удосконаленням радіодіагностичної апаратури і оснащенням нею медичних установ.

Практика показала, що ядерна медицина не може існувати без державної підтримки. Тому необхідна державна програма, спрямована на підтримку вітчизняних виробників РФП та радіодіагностичної апаратури, а також збільшення коштів на централізовану оплату РФП та закупівлю сучасного обладнання.

М.І. Айзацький, Є.З. Біллер, В.М. Борискін, М.П. Дикий, А.М. Довбня, М.О. Должек, Р.М. Дронов, А.С. Задворний, В.І. Нікіфоров, В.А. Кушнір, Ю.В. Ляшко, О.М. Медведєва, В.В. Митроченко, В.О. Попенко, О.О. Рєпіхов, О.В. Торговкін, В.Л. Уваров, В.А. Шевченко, Б.І. Шраменко

Національний науковий центр «Харківський фізико-технічний інститут» НАН України

Розробка в ННЦ ХФТІ фотоядерної технології виробництва медичних радіонуклідів

Development of photonuclear technology of medical radionuclides production at National Scientific Center “Kharkiv Physico-Technical Institute”

З 50-х років минулого сторіччя відомо, що фотоядерні реакції можуть приводити до генерування багатьох відомих ізотопів, для цього необхідно створити потужне джерело фотонів з енергією 15–25 МеВ. Тоді (як і зараз) фотони зазвичай вироблялися як гальмівне випромінювання високоенергетичних електронів. Ефективність перетворення енергії електронів у такі фотони високої енергії звичайно низька і не перевищує 15 %. Крім того, поперечні перерізи фотоядерних реакцій також невеликі. Тому реалізувати генерування корисних радіоізотопів можна було б тільки на базі потужних лінійних прискорювачів електронів (ЛПЕ), які на той час ще не були створені, втім потужніше джерело ізотопів — ядерні реактори — мали суттєво більшу ефективність в отриманні нових ядер як продуктів розщеплювання. Крім того, розвиток прискорювачів важких частинок надав нове джерело для виробництва радіоізотопів. Ці два напрямки (ядерні методи) є нині головними в галузі виробництва радіонуклідів. А практичне використання фотоядерних реакцій протягом тривалого часу було обмежене переважно активаційним аналізом.

Проте детальний аналіз фотоядерних методів виявив перспективи і проблеми розвитку ядерної технології та показав, що в деяких випадках фотоядерні методи, з огляду на економічний, технічний і екологічний чинники, можуть конкурувати з ядерними методами. Для деяких країн фотоядерні методи, ймовірно, можуть бути дешевшими і екологічно чистішими. Наприклад, останні дослідження фотоядерної технології виробництва головного діагностичного ізотопу $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [1, 2] показали, що вона є конкурентоспроможною щодо реакторної технології з погляду виходу цільового радіонукліду. Разом з цим, вона більш приваблива з погляду екологічної чистоти, оскільки супроводжується значно меншою кількістю радіоактивних відходів. Крім того, фотоядерні технології, на відміну від ядерних, основані на устаткуванні, яке не може використовуватися для виробництва зброї. Але

у країнах з розвинутою інфраструктурою виробництва радіоізоотопів економічна доцільність використання фотоядерних методів значно ускладнена за рахунок потужної конкуренції з боку ядерних технологій.

Нещодавно виник новий широкий інтерес до фотоядерних реакцій, що було мотивовано цілим рядом різних нових застосувань, як, наприклад, переробка ядерних відходів, створення інтенсивних нейтронних джерел, виробництво пучків радіоактивних ядер, активізаційний аналіз та інспекційна технологія, радіаційний захист, астрофізичний синтез ядер тощо. Але ефективність використання фотоядерних реакцій у сфері комерційного виробництва ізоотопів є досі остаточно не з'ясованою.

НДК «Прискорювач» був створений у 1994 р. на базі відділу ННЦ ХФТІ, який кілька десятиріч займався розвитком та експлуатацією прискорювальної техніки, зокрема найбільшого у СРСР лінійного прискорювача електронів на енергію до 2 ГеВ. Основною метою його діяльності з часу створення стала розробка потужних ЛПЕ з помірною енергією та їх використання у різних галузях науки й виробництва. Зараз НДК «Прискорювач» має 6 ЛПЕ [3], що працюють на різноманітні програми:

ЛПЕ-40 — енергія 40 МеВ (після реконструкції планується 100 МеВ), використовується для проведення наукових та прикладних досліджень, зокрема з виробництва радіонуклідів;

ЛК — енергія 20 МеВ, використовується для проведення наукових та прикладних досліджень.

ЛПЕ-10 — енергія 8-12 МеВ, потужність до 10 кВт, використовується для стерилізації засобів медичного застосування;

КУТ-1 — енергія 8-12 МеВ, потужність до 10 кВт, використовується для проведення радіаційної обробки;

ЕПОС — енергія 20-25 МеВ, потужність до 20 кВт, використовується для проведення радіаційної обробки;

КУТ-30 — енергія 25-40 МеВ, потужність до 20 кВт, використовується для проведення наукових та прикладних досліджень, зокрема з виробництва радіонуклідів.

НДК «Прискорювач» є головним центром в Україні з проведення радіаційної обробки різноманітних виробів, зокрема медичних. На його базі створено Лабораторію радіаційних технологій та метрології випромінень, яка у 2006 році пройшла акредитацію як випробувальна лабораторія з міжнародного стандарту ISO/IEC-17025:2001.

Багатий досвід співробітників підрозділу та наявність прискорювальної техніки створили в середині 90-х років минулого сторіччя умови для початку досліджень у НДК «Прискорювач» у сфері використання фотоядерних методів для виробництва медичних ізоотопів. Головним завданням цих досліджень є вивчення умов фотоядерного виробництва медичних радіоізоотопів, щоб визначити номенклатуру ізоотопів, виробництво яких даним методом може мати комерційну ефективність. Така програма має містити не

тільки визначення умов максимального збільшення виходу ізоотопу, але й оцінку етапів видобутку і використання.

Спочатку головну увагу було сконцентровано на дослідженні можливості фотоядерного виробництва ${}_{42}^{99}\text{Mo}$ за реакцією ${}_{42}^{100}\text{Mo} (\gamma, n) {}_{42}^{99}\text{Mo}$, який є материнським ізоотопом для отримання ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ [1]. Ця проблема найактуальніша для України, оскільки в державі немає власного виробництва цього важливого ізоотопу. Проведені дослідження показали, що в наших умовах з використанням існуючої (або модернізованої) прискорювальної техніки можливо виробити до 3 Кі ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ у вигляді натрію пертехнетату за один тижневий цикл. Крім того, проводилися дослідження можливості напрацювання ${}^{57}\text{Co}$ [4], ${}^{186}\text{Re}$ [5] та інших ізоотопів.

Враховуючі результати проведених нами досліджень, а також досвід російських технологів [6], ми розробили технологію отримання натрію пертехнетату на основі подвійного екстрагування ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ метилетилкетонном.

Для реалізації цієї технології НДК «Прискорювач» кілька років тому почав створювати науково-дослідну ділянку для роботи з опроміненими на прискорювачі електронів зразками матеріалів, проведення досліджень з технологій напрацювання та виділення радіоізоотопів, в тому числі і медичного призначення, з розробкою технології виготовлення радіофармацевтичних препаратів. Головною складовою такої ділянки має бути комплекс гарячих камер. Ділянка становитиме систему приміщень та устаткування, яка уможливить проведення робіт з відкритими джерелами йонізуювального випромінювання за I класом.

Як основний для виробництва радіонуклідів планується використовувати прискорювач КУТ-30, що створювався як двосекційний з енергією до 25 МеВ. Але детальні розрахунки [2] та проведені нами експериментальні дослідження показали, що збільшення енергії покращує економіку виробництва радіонуклідів фотоядерним методом. Тому в минулому році ми провели реконструкцію даного прискорювача, впродовж якої встановили додаткову (третю) прискорювальну секцію. Така модернізація підвищила енергію електронів до 40 МеВ.

Питання використання фотоядерних методів для виробництва медичних ізоотопів привернуло увагу дослідників і в інших країнах. У США в середині 90-х років під керівництвом проф. L.M. Lidsky були проведені дослідження можливості комерційного виробництва медичних ізоотопів, зокрема ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$, з використанням лінійного прискорювача електронів. На підставі отриманих оцінок було зроблено висновок, що в умовах США виробництво ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ фотоядерним методом не може конкурувати з реакторним способом. Але виробництво інших радіонуклідів може бути привабливим. Пізніше більш детальні розрахунки [2] показали, що при значних обсягах виробництва та оптимізації параметрів прискорювачів і в умовах США отримання ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ може бути комерційно вигідним.

На початку цього сторіччя американський дослідник Dave Ehst з Аргонської національної лабораторії (ANL) та фірма AlphaMedIncorporated (AMI) почали нові дослідження з виробництва радіонуклідів фотоядерними методами, зокрема β - та γ -емітерів ^{111}In , ^{67}Cu , ^{47}Sc , а також α -емітера ^{213}Bi . У 2004 році ця група зробила НДК «Прискорювач» пропозицію спільно проводити роботи з вивчення та розробки технологій отримання β - та γ -емітерів — ^{111}In , ^{67}Cu , ^{47}Sc . Виробництво цих радіонуклідів є найбільш привабливим не тільки за рахунку того, що вони є перспективними для ядерної медицини, але й тому, що вони генеруються внаслідок (γ , p) реакцій, тобто дають змогу одержувати радіонуклідний продукт без носія. НДК «Прискорювач» прийняв пропозиції американських дослідників, і нині інтенсивно проводяться спільні дослідження.

Головними напрямками взаємодії є:

вибір ізотопів, для яких фотоядерне виробництво буде економічно прибутковим. Роботи в цьому напрямку проводяться в тісному спілкуванні з ANL і AMI і будуть спрямовані на розробку необхідних мішеней, технологій видобування, а також вивчення потенційного ринку;

розвиток і випробовування ефективного конвертера для отримання потужного гальмівного випромінювання; дослідження процесів генерування медичних ізотопів у різних мішенях;

модернізація лінійних прискорювачів ННЦ ХФТІ та ANL;

розширення можливостей ННЦ ХФТІ та ANL в обробці опромінених мішеней;

дослідження факторів екологічного впливу фотоядерного виробництва.

Результатом такого співробітництва має бути ясне розуміння можливостей комерційного виробництва деяких медичних ізотопів за допомогою фотоядерних реакцій та розробка технології виробництва й устаткування для її реалізації.

Крім того, американські колеги підтримали пропозицію НДК «Прискорювач» щодо вивчення процесу фотоядерного виробництва радіонуклідів ^{18}W , ^{103}Pd , ^{186}Re .

Нині проводяться інтенсивні дослідження з метою отримання необхідних ядерно-фізичних даних, на базі яких розробляється устаткування для проведення повномасштабних експериментів як в ANL, так і в ННЦ ХФТІ. Як першочерговий для досліджень вибрано радіонуклід ^{67}Cu . Розробляється технологія його виділення з цинкової мішені. На початку наступного року планується закінчити встановлення гарячих камер на ділянці для роботи з опроміненими на прискорювачі електронів зразками матеріалів. Це забезпечить умови для проведення в ANL та ННЦ ХФТІ пробних експериментів, які дозволять оцінити можливість комерційного виробництва низки медичних радіоізотопів.

Література

1 Uvarov V.L., Dikiy N.P., Dovbnya A.N. et al. // *Proceedings of PAC97*. — 1997. — P. 3840–3841.

2 Bennett R.G., Christian J.D., Petti D.A. et al. // *Nucl. Technol.* — 1999. — Vol. 126, № 1. — P. 102–121.

3. Dovbnya A.N., Ayzatsky M.I., Biller Ye.Z. et al. // *Proceedings of the PAC97* — 1997. — P.3810–3812.

4. Dikiy N.P., Dovbnya A.N., Repikhov O.A. et al. // *Problems of Atomic Science and Technology*. — 2001. — № 5. — P. 2000–2002.

5. Dovbnya A.N., Dikiy N.P., Zadvornyi A.S. // *Ibid.* — 2001. — № 5. — P. 2003–2005.

6. Зыков М.П., Романовский В.Н., Вестер Д.В. и др. // *Радиохимия*. — 2001. — Т. 43, № 3. — С. 264–266.

М.І. Айзацький, М.П. Дикий, А.М. Довбня, Ю.В. Ляшко, О.П. Медведєва, В.І. Нікіфоров, А.Е. Тенішев, О.В. Торговкін, В.Л. Уваров, В.А. Шевченко, Б.І. Шраменко Національний науковий центр «Харківський фізико-технічний інститут» НАН України **Одержання Cu-67 без носія на прискорювачі електронів** **Cu-67 production without a carrier using electron accelerator**

Ізотоп Cu-67 вважають за один з найперспективніших для радіотерапевтичного лікування пухлин моноклональними антитілами [1]. Його перевагами є середня енергія бета-випромінювання, що дозволяє ефективно впливати на пухлини розміром до 5 мм, наявність відносно слабких ліній гамма-випромінювання з придатною енергією для візуалізації за допомогою гамма-камери, а також оптимальний термін піврозпаду (табл.1).

Таблиця 1

Фізичні властивості Cu-67 [2]

$T_{1/2}$	61,83 h
β^- , MeV(%)	0,4827 (22 %)
Те ж	0,576 (20%)
– « –	0,3914 (57 %)
– « –	0,3914 (57 %)
– « –	0,1825 (1 %)
γ , keV	184,577 (48,7 %)
Те ж	93,311 (16,1 %)
– « –	91,266 (7,0%)

Cu-67 можна здобувати в різних реакціях з використанням нейтронів, протонів та високоенергетичних фотонів (табл.2).

Таблиця 2

Основні реакції виробництва Cu-67

Частинка	Реакція	Переріз σ , mb
n	$^{67}\text{Zn} (n, p) ^{67}\text{Cu}$	1,07
p	$^{68}\text{Zn} (p, 2p) ^{67}\text{Cu}$	6 ($E_p = 30...85$, MeV) 24,8 ($E_p = 130...425$, MeV)
$e \rightarrow \gamma$	$^{68}\text{Zn} (\gamma, p) ^{67}\text{Cu}$	11 ($E_\gamma = 22$ MeV)

* Робота підтримана УНТЦ, Проект №3151

Як видно з даних таблиці, перерізи ядерних (n, p) та ($p, 2p$), а також фотоядерної (γ, p) реакції суттєво не відрізняються. Разом з тим, останній метод одержання $Cu-67$ здається більш привабливим зважаючи на відносно низьку вартість прискорювачів електронів та їх експлуатації порівняно із прискорювачами важких частинок, а також значно менший екологічний вплив порівняно з ядерними реакторами.

Принципова можливість здобування $Cu-67$ фотоядерним методом відома досить давно [3]. У подальшому було виконано ще кілька робіт у цьому напрямку [4, 5]. Їх загальною рисою є відсутність системного аналізу особливостей фотоядерного виробництва $Cu-67$ для забезпечення зростаючого попиту на цей ізотоп з боку ядерної медицини. Задоволення такого попиту на цей час обмежене саме низькою продуктивністю традиційно використовуваних ядерних методів.

1. Комп'ютерне моделювання

1.1. За останнє десятиріччя у світі розроблено кілька стандартизованих програмних систем, які дозволяють з достатньою точністю моделювати ядерно-фізичні (код MCNP), а також радіаційні (PENELORPE та GEANT) процеси. Систему PENELORPE, зокрема, успішно використовують при метрологічному дослідженні засобів вимірювань медичних радіонуклідних джерел [6], аналізуванні дозиметричних характеристик джерел для брахітерапії [7] тощо.

У НДК «Прискорювач» ННЦ ХФТІ на основі пакета PENELORPE, доповненого базою даних щодо функцій збудження фотоядерних реакцій, створено набір програм для моделювання процесів, які супроводжують генерацію ізотопів на прискорювачі електронів [8, 9]. Основними з цих процесів є:

напрацювання цільового ізотопу (загальна та питома активність);

поглинання випромінення в елементах вихідних пристроїв та мішені (радіаційне нагрівання).

Останній показник має особливе значення при розробці промислового виробництва ізотопів на основі фотоядерного методу, оскільки створення конкурентоспроможного виробництва можливе лише за умови використання потужного пучка електронів (≥ 10 кВт).

1.2. На рис.1 наведено результати моделювання просторового розподілу ядер $Cu-67$, що напрацьовуються у напівнескінченній мішені з природного Zn . Видно, що цей розподіл суттєво нерівномірний. Звідси випливає ще одна особливість фотоядерного методу — залежність ізотопного виходу (загального та питомого) від розміру й місця розташування мішені в потоці гальмівних фотонів.

1.3. Для оцінки відповідності (валідації) розробленої програми було змодельовано параметри експерименту з фотоядерного напрацювання $Cu-67$ в умовах, близьких до наведених на рис.1. Такий експеримент проведено в 2005 р. у Rensselaer Polytechnical Institute — RPI (США). Одержані обома методами дані наведено на рис.2. Видно їх практичну збіжність,

яка демонструє можливості комп'ютерного моделювання щодо аналізу та оптимізації умов фотоядерного виробництва ізотопів.

1.4. На наступному етапі було виконано моделювання генерації $Cu-67$ для вихідних пристроїв прискорювача, близьких до реальних (рис.3). Ці пристрої включають:

вихідне вікно прискорювача (дві фольги з титану, охолоджувані водою);

вузол конвертера (власне конвертер (Ta, 4 мм), охолоджуваний 2 шарами води, та 2 мембрани з Ti);

вузол мішені (вихідне вікно з титану, циліндрична мішень з природного цинку розміром $d \times h$, см (d — діаметр, h — висота) та задня стінка — все охолоджується проточною водою)

На рис.4 наведено результати моделювання щодо виходу $Cu-67$ у мішенях різного розміру для енергії електронів у діапазоні 30–45, MeV, а на рис. 5 — порівняльну картину загальної активності таких мішеней для енергії 30 та 45 MeV. Видно, що зростання енергії електронів у півтора рази супроводжується ростом напрацьованої активності $Cu-67$ майже втричі. Були одержані також дані щодо поглинутої потужності випромінення в усіх елементах вихідних пристроїв. Їх слід враховувати при конструюванні пристроїв для напрацювання радіонуклідної продукції з метою забезпечення теплової стійкості при експлуатації.

1.5. Ще однією цікавою можливістю здобування радіонуклідної продукції на прискорювачі електронів є метод з використанням прямої дії пучка електронів на ізотопну мішень. У табл. 3 наведено результати моделювання виходу $Cu-67$ у циліндричній мішені (4×4 см) у варіантах із застосуванням та без конвертера гальмівного випромінення.

Таблиця 3

Вихід $Cu-67$ у схемах з конвертером та без нього

Енергія електронів	Загальна активність, mCi/200μA-діб	
	з конвертером	без конвертера
30	102,9 ± 8,4	101,6 ± 5,6
35	194,1 ± 15	194,0 ± 13
40	284,4 ± 21	274,8 ± 15
45	344,4 ± 26	385,7 ± 25

З даних таблиці випливає, що із зростанням енергії варіант без застосування конвертера здається привабливішим щодо загальної активності $Cu-67$. Але більш детальний аналіз показує, що з урахуванням умови забезпечення питомої активності, достатньої для подальшого радіохімічного виділення напрацьованої міді з цинку, варіант із конвертером придатніший. Крім того, в цьому випадку, як виявилось, технічно легше забезпечити умови теплової стійкості мішенного пристрою.

2. Експериментальне дослідження

2.1. Наведені у попередньому розділі результати моделювання обмежені розглядом лише фотоядерних каналів генерації ізотопів з емісією із збудженого ядра

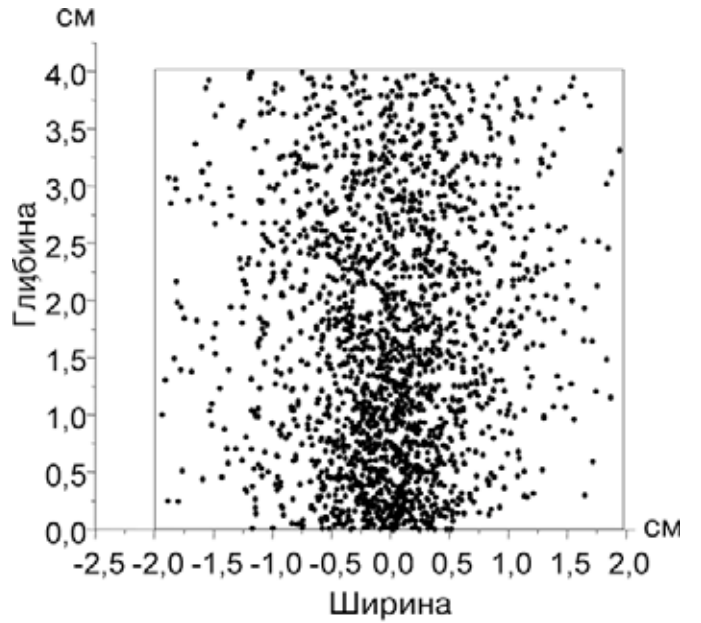
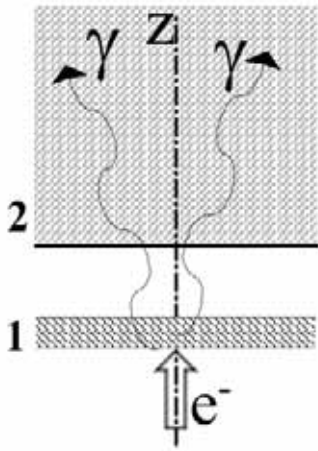


Рис.1. Розподіл ядер Cu-67 у мішені з цинку (енергія електронів 30 MeV): 1 — конвертер гальмівного випромінювання, 2 — мішень

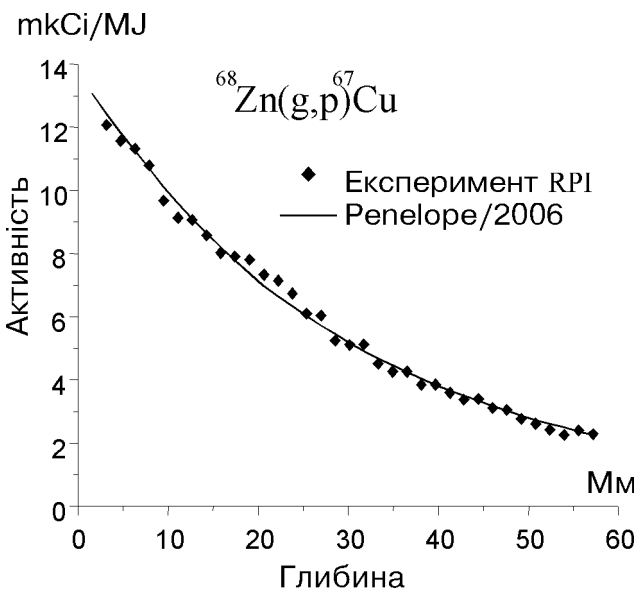


Рис.2. Розподіл активності Cu-67 у цинку (на 1 мегаджоуль енергії пучка електронів), енергія електронів $E_0=49$ MeV

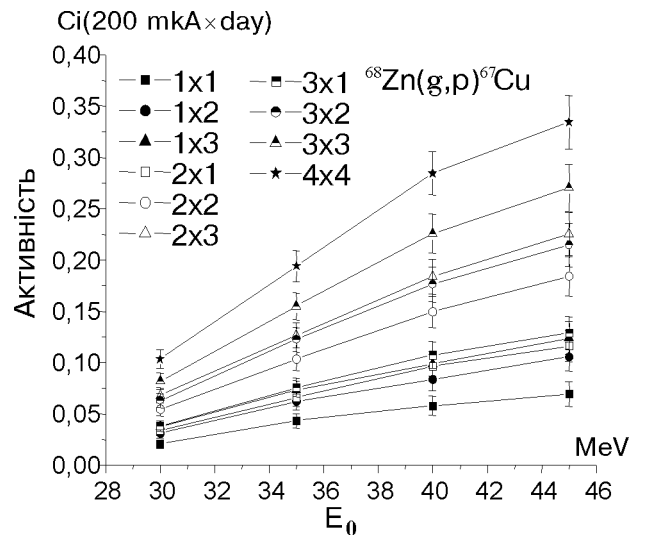


Рис.4. Активність різних мішеней залежно від енергії електронів після роботи прискорювача зі струмом 200 мкА протягом доби

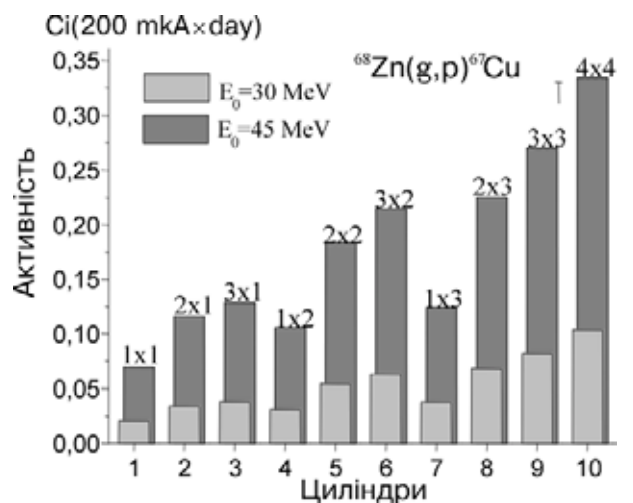


Рис.5. Порівняльна картина активності різних мішеней при енергії електронів 30 і 45 MeV після роботи прискорювача зі струмом 200 мкА протягом доби

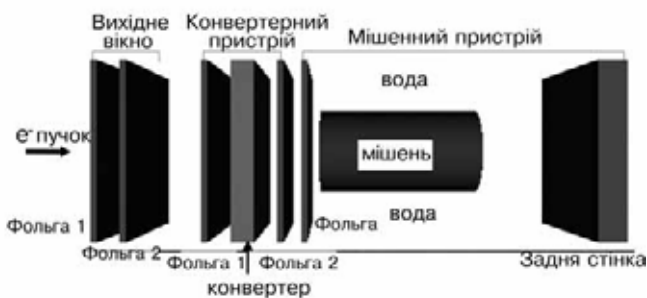


Рис.3. Схема розташування вихідних пристроїв

тільки однієї частинки — протона або нейтрона. Але із зростанням енергії фотонів можуть відкриватись канали з емісією двох або більше частинок. Інакше кажучи, поряд із зростанням виходу ізотопного продукту може збільшуватись також вихід небажаних радіонуклідів-домішок. Додатковими каналами їх напрацювання можуть бути фотонейтрони, що генеруються у конвертері поряд з гальмівним випроміненням. Зважаючи на складність зазначених процесів, особливо у мішенях природного складу, які містять, як правило, набір стабільних ізотопів, вивчення активності та ізотопного складу мішеней доцільно виконувати експериментально.

2.2. Такі дослідження виконували на модернізованому прискорювачі ЛУ-40м з використанням спеціально розробленого вихідного пристрою (рис.6).

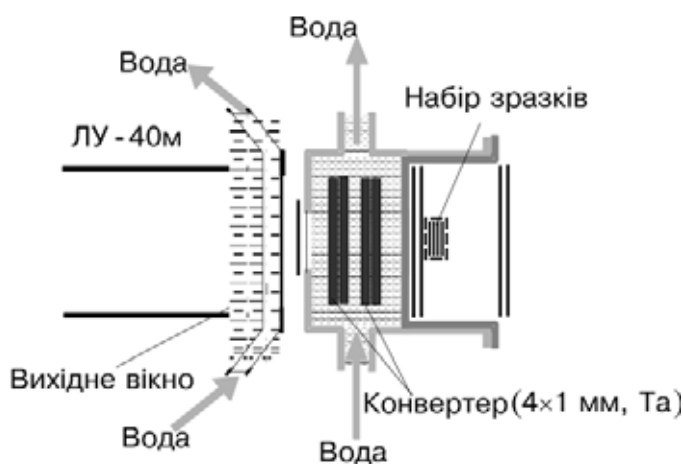
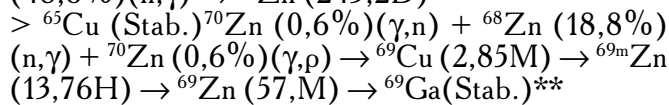
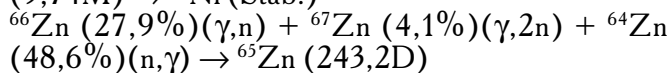
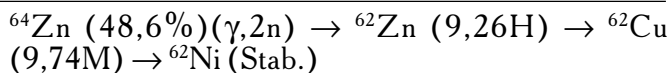


Рис.6. Схема активації експериментальних мішеней

Як можна бачити, його структура близька до такої, розглянутої при моделюванні (див. рис.1). Зразки мішеней виготовляли у вигляді дисків діаметром 6 мм. Їх розміщували в спеціальному корпусі з дюралюмінію строго по осі мішенного пристрою, що збігалася із віссю пучка електронів.

2.3. У природному цинку, який опромінюється на прискорювачі електронів, ізотоп $Cu-67$ може напрацьовуватись на двох каналах $^{68}Zn (18,8\%)(\gamma, \rho) + ^{67}Zn (4,1\%)(n, \rho) \rightarrow ^{67}Cu (61,86H) \rightarrow ^{67}Zn (Stab.)$

Поряд з ^{67}Cu у Zn мішені із зростанням енергії електронів утворюється низка побічних радіонуклідів відповідно до таких каналів:



** У дужках зазначені: розповсюдженість (у відсотках, для стабільних ізотопів); термін піврозпаду (для нестабільних).

У табл. 4 наведено результати вимірювань питомої активності $Cu-67$ і домішок при енергії електронів 30–45, МеВ.

3. Порівняння методів виробництва $Cu-67$

У табл. 5 наведено дані щодо характеристик виробництва $Cu-67$ різними методами.

Таблиця 5

Порівняльні характеристики методів виробництва $Cu-67$

Радіаційна установка	Продуктивність (на добу)	Основні домішки	Відносна активність домішок, $A_{ад.}/A_{Cu-67}$
Реактор [10]	3,42 мСі/день	$Cu-64$ $Co-60$	6,2 сліди
Прискорювач протонів [11]	55,3 мСі/день	$Cu-64$	36,4
		$Ni-57$	0,17
		$Co-57$	0,04
		$Co-58$	0,4
		$Ga-67$	3,43
		$Zn-62$	57,2
Прискорювач електронів (40МеВ, 200мА)	127,8 мСі/день	$Zn-65$	0,78
		$Zn-69$	0,52
		$Zn-65$	0,18
		$Zn-69m$	0,30
		$Zn-62$	3,1

Як видно з табл. 5, використання прискорювача електронів із реалістичними параметрами забезпечує кращі умови здобування $Cu-67$ щодо виходу ізотопного продукту, відносного рівня і кількості радіонуклідів-домішок. Причому останніми є ізономи цинку, від яких можна позбавитись відомими радіохімічними методами (екстрагування, іонна хроматографія, електроліз, тощо [1]) з одержанням ізотопного про-

Таблиця 4

Експериментальні дані щодо питомого виходу радіонуклідів (200мА, доба, грам Zn мішені природного складу)

Ізотоп	T 1/2	30 MeV	35 MeV	41 MeV	45 MeV	Відносна активність, %
$Cu-67$	62 h	mCi/g*200mA*/день	mCi/g*200mA*/день	mCi/g*200mA*/день	mCi/g*200mA*/день	
		6,091E + 00	7,684E + 00	1,033E + 01	1,418E + 01	100,00
$Zn-65$	244 d	1,879E + 00	2,194E + 00	2,510E + 00	2,513E + 00	17,72
$Zn-69m$	13,7 h	2,203E + 00	2,723E + 00	3,205E + 00	4,219E + 00	29,75
$Zn-62$	9,2 h	1,879E + 01	2,891E + 01	3,774E + 01	4,398E + 01	310,13

дукту без носія. Слід також зазначити, що наведені вище дані належать до мішені з природного цинку. Доцільнішим є використання матеріалу, збагаченого на ізотоп Zn-68. У цьому випадку вихід Cu-67 зростає ще приблизно у 5 разів, і напрацьованої за добу активності достатньо для терапії 10–12 пацієнтів. Крім того, зникають канали генерації більшості зазначених у табл. 5 домішок. Разом з тим виникає необхідність відновлення ізотопної мішені після кожної екстракції Cu-67, зважаючи на досить високу ціну збагаченого цинку [1].

Література

1. Mausner L.F. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* — 1998. — Vol. 49, №4. — P. 285–294.
2. Magill J. *Nuclides 2000: An Electronic Chart of the Nuclides on the CD-ROM. 1-st ed. Karlsruhe, Germany: Institute for Trans-uranium Elements, European Commission.* — 1999.
3. Малинин А.В., Курчатова Л.Н. и др. // *Радиохи- мия.* — 1970. — Т.12, №5. — С.780–782.
4. Yadi M., Kondo K. // *Appl. Radiat. Isot.* — 1978. — Vol. 29, №12. — P. 757–759.
5. Polak P., Gerads J. et al. // *Radionucl. Acta.* — 1986. — Vol. 40. — P.169–173.
6. Amiot M.N. // *Appl. Radiat. Isot.* — 2004. — Vol. 60. — P. 529–533.
7. Rodrigues E.A.V. et al. // *Ibid.* — 2005. — Vol. 63. — P. 41–48.
8. Dovbnya A.N., Nikiforov V.I., Uvarov V.L. // *Nucl. Instr. Meth.* — 2006. — Vol. A558. — P. 199–201.
9. Uvarov V.L., Dikiy N.P., Dovbnya A.N., Nikiforov V.I. // *Proc. of the 10-th Europ. Part. Accel. Conf. EPAC 2006 (26-30 June, 2006, Edinburgh, Scotland), 2006.* — P. 2343–2345.
10. O'Braien I.R.H.A. // *Int. J. App. Rad. Isot.* — 1969. — Vol. 20, №1. — P. 121–129.
11. Schwarzbach R. // *Ibid.* — 1995. — Vol. 46, № 5. — P. 121–129.

Н.І. Афанасьєва

ДУ «Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

Сучасні радіологічні стандарти моніторингу хворих на диференційований тироїдний рак. Лекція

Contemporary radiology standards of monitoring the patients with differentiated thyroid cancer. Lecture

Після проведення комплексного лікування різних видів диференційованого раку щитоподібної залози (РЩЗ) хворі підлягають динамічному спостереженню і, за необхідності, їм проводиться лікування протягом усього життя. Така тактика дозволяє пацієнтам відчувати себе повноцінними людьми.

Метою спостереження є безпосереднє виявлення локально-регіонарних рецидивів і віддалених метастазів.

Методи динамічного спостереження

Комплекс методів спостереження охоплює клінічне обстеження і ехографію, радіологічні дослідження,

визначення рівня тироглобуліну і сцинтиграфію всього тіла після використання діагностичних активностей ^{131}I . Під час динамічного спостереження необхідно контролювати вміст тиротропіну (ТТГ) для проведення адекватної гормонотерапії з метою пригнічення його секреції.

Клінічне і ехографічне дослідження

Ехографію шийної зони проводять на частоті 7,5 МГц. Це досить інформативний метод дослідження в тривалому моніторингу за хворими. У сумнівних випадках проводять пунктування підозрілих лімфовузлів тонкою голкою з наступним цитологічним та імуноцитохімічним дослідженням. Це допомагає виявити характер збільшення шийних лімфатичних вузлів (ЛВ).

Принаймні в 20 % пацієнтів з метастазами в ЛВ рівень тироглобуліну у сироватці крові протягом лікування левотироксином нижчий за той, що можна визначити. У третини хворих такі ЛВ можуть не накопичувати ^{131}I . Таким чином, нормальні показники цих досліджень не дозволяють виключити метастатичний характер змінених шийних ЛВ.

Визначення рівня тироглобуліну в сироватці крові

Тироглобулін (ТГ) — це йодистий глікопротеїн, необхідний для синтезу гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), що виробляється тільки фолікулярними клітинами ЩЗ. Тому після повного руйнування тканини цієї залози його рівень визначити неможливо, а підвищення рівня ТГ свідчить про наявність функціонуючої тироїдної тканини, яку в таких випадках оцінюють як злоякісну.

Оцінка результатів дослідження вмісту ТГ

У хворих із метастазами тироїдного раку, що виявляються рентгенологічно, на фоні лікування тироксином вміст ТГ завжди підвищений. Виявлено залежність між рівнем ТГ і масою пухлини в спостереженні хворих, у яких метастази не накопичували ^{131}I . Проте кількість пухлинної тканини, необхідної для підвищення ТГ до визначуваного рівня, невідома і, безперечно, залежить від біологічних характеристик пухлини.

Вважають, що підвищення вмісту ТГ може бути єдиною ознакою метастазування тироїдного раку в оперованих хворих, навіть при негативних клінічних та сцинтиграфічних дослідженнях. Встановлено прямий зв'язок між підвищенням вмісту ТГ і позитивними результатами РЕТ-сцинтиграфії при виявленні метастатичного процесу у хворих з диференційованим тироїдним раком і йодонегативними сканами.

Після припинення прийому гормонів ЩЗ або стимуляції ТТГ за допомогою рекомбінантного людського ТТГ (rhTSH) спостерігається збільшення принаймні на 4 порядки вироблення ТГ тканиною нормальної залози і/або пухлини, навіть якщо в ній не накопичується ^{131}I . За цих умов рівень ТГ є визначуваним і часто перевищує 10 нг/мл у всіх хворих з віддаленими метастазами, а також такими, що не виявляються за допомогою рентгенологічного дослідження.

Після радикального лікування РЩЗ (тотальна тироїдектомія і лікування ^{131}I) рівень ТГ на фоні гормонотерапії є невизначуваним у 93–98 % хворих і незначним (< 5 нг/мл) у решти. Після припинення прийому тироїдних гормонів рівень ТГ залишається невизначуваним у 75–90 % хворих; у решти він збільшується, але найчастіше залишається на рівні 5 нг/мл і нижче.

Після тотальної тироїдектомії з наступним лікуванням ^{131}I -натрію йодидом, рівень ТГ є невизначуваним у процесі лікування левотироксином у 93 % хворих і низьким (нижче 5 нг/мл) у решти. Цей показник може залишатися високим протягом кількох тижнів після тироїдектомії, але якщо такий підвищений вміст залишається без змін протягом трьох і більше місяців, слід провести необхідний комплекс обстежень для виключення рецидиву або продовження пухлинного процесу (неповне видалення пухлини).

Вміст ТГ не може бути остаточним прогностичним чинником рецидиву або метастазування пухлини при нерадикально виконаній операції і за умови недосягнення радіойодоабляції ЩЗ.

У 80 % хворих з визначуваним рівнем ТГ (> 10 нг/мл у процесі лікування левотироксином і > 40 нг/мл — після припинення лікування) без будь-яких інших аномалій результат сцинтиграфічного дослідження всього тіла після видачі 74–185 МБк ($2\text{--}5$ мКі) ^{131}I був негативним, а сцинтиграфічне дослідження всього тіла після введення ^{131}I з активністю 3,7 ГБк (100 мКі) дозволило виявити накопичення препарату в шийних ЛВ чи у віддалених метастазах. В інших пацієнтів метастази, що не накопичували ^{131}I , були виявлені через кілька років при клінічному обстеженні чи за допомогою рентгенологічного дослідження.

Ці дані яскраво підтверджують, що визначуваний рівень ТГ, навіть при відсутності інших ознак пухлинного процесу, не можна розглядати як хибно-позитивний результат. У такому випадку необхідне проведення інших, зокрема, сцинтиграфічного дослідження всього тіла на «залишкових» активностях після введення ^{131}I з активністю 1,85–3,7 ГБк (50–100 мКі). Після проведення радіонуклідної терапії ^{131}I активністю 100 мКі рівень ТГ становить 5 нг/мл у процесі лікування левотироксином і 10 нг/мл — після припинення гормонотерапії.

Тривалі спостереження (понад 15 років) за хворими, у яких рівень ТГ не визначався після відміни прийому гормонів ЩЗ, не виявили рецидивів пухлини. З іншого боку, у 10 % пацієнтів, у яких у процесі лікування левотироксином рівень ТГ був невизначуваним, але почав визначатися після відміни прийому гормонів ЩЗ, виникли рецидиви. Таким чином, рівень ТГ — надійніший критерій для оцінки досягнення повної ремісії.

За негативних результатів дослідження (відсутність накопичення РФП при сцинтиграфії на «залишкових» активностях) радіонуклідну терапію припиняють і проводять динамічне спостереження в процесі ліку-

вання левотироксином. Якщо вміст ТГ перевищуватиме 5 нг/мл у процесі лікування цим препаратом, необхідно буде відновлювати терапію ^{131}I активністю 1,85–3,70 ГБк, ефективність якої щоразу контролювати сцинтиграфією тіла на «залишкових» активностях.

Разом з тим вміст не саме ТГ, а антитіл до нього може бути ще чутливішим тестом виникнення метастазів у лімфовузлах у хворих після тироїдектомії, коли вміст ТГ був невизначуваним. Тому негативні результати визначення ТГ можуть бути надійними тільки за умов відсутності антитіл до ТГ.

Радіонуклідні методи дослідження Сцинтиграфічне дослідження всього тіла з ^{131}I -натрію йодидом. Накопичення ^{131}I - натрію йодиду у злоякісній тканині

Сцинтиграфічне дослідження усього тіла після лікування ^{131}I відображує ефективність останнього і ґрунтується на здатності злоякісної тканини накопичувати ^{131}I . Таке накопичення можна виявити в двох третин хворих із віддаленими метастазами.

При цьому варто підкреслити такі особливості: накопичення ^{131}I частіше спостерігається в молодих пацієнтів, у випадку папілярного чи добре диференційованого фолікулярного раку й метастазів невеликих розмірів; значно рідше — у випадку слабко диференційованого чи інвазивного фолікулярного раку і раку з оксифільними клітинами;

застосування стабільного йоду, медикаментозних препаратів та продуктів харчування, що його містять (зокрема йодомарину, деяких контрастних речовин, використовуваних у рентгенологічних дослідженнях, йодованої солі, морської капусти), викликають пригнічення чи повну відсутність накопичення ^{131}I ;

дієта з обмеженням вживання органічного йоду сприяє кращому поглинанню ^{131}I ;

рівень ТТГ перед лікуванням ^{131}I має перевищувати 25 мМОд./л.

Нині відомі три методи стимуляції ТТГ. Перший полягає у припиненні прийому левотироксину за чотири тижні до введення ^{131}I . Цей метод використовують дуже широко, але він спричиняє виникнення виражених клінічних ознак гіпотирозу, що помітно погіршує якість життя онкологічного хворого і призводить до значного зниження, а в деяких випадках — повної втрати працездатності у період підготовки до радіонуклідного лікування чи планового обстеження на «залишкових» активностях.

Другий метод — припинення лікування левотироксином, а потім уведення протягом трьох тижнів левотрийодтироніну (ЛТЗ) із збільшенням дози (25 мкг/доб. у перший тиждень, 50 мкг/доб. у другий тиждень і 75 мкг/доб. у третій тиждень), потім припинення гормонотерапії за два тижні до введення ^{131}I . Призначення ЛТЗ має переваги відносно зменшення періоду клінічного прояву зниженої функції ЩЗ і є альтернативою відміни прийому ЛТ4.

Третім методом стимуляції ТТГ є введення тирогену — людського рекомбінантного ТТГ (rhTSH). На цьому методі ми далі зупинимось детальніше.

Активність ^{131}I , що вводять із діагностичною метою, складає 74–185 МБк (2–5 мКі). Використання вищої активності для діагностичних цілей не рекомендується, бо при цьому виникає ризик зниження накопичення ^{131}I при наступному введенні РФП у разі потреби радіонуклідної терапії — виникає так званий «станінг-ефект». До того ж варто підкреслити, що сцинтиграфічне дослідження всього тіла з діагностичною активністю ^{131}I недоцільно проводити за локально-регіонарних чи віддалених рецидивів уже виявлених, оскільки в цьому випадку буде використана терапевтична активність ^{131}I при будь-яких результатах даного діагностичного дослідження.

Чутливість сцинтиграфії усього тіла з ^{131}I залежить від активності введеного РФП: активність до 185 МБк дає результати у візуалізації лімфовузлів в 60 %, 3700–7400 МБк дозволяє здійснити візуалізацію в 75 % випадків. Це зумовлено тим, що лише 2/3 метастатичних лімфовузлів здатні накопичувати ^{131}I .

Сцинтиграфія, проведена після введення ^{131}I активністю 1,85–3,70 ГБк (50–100 мКі), дозволяє візуалізувати осередки його накопичення, які не ідентифікуються при введенні ^{131}I з діагностичною активністю.

Зіставлення чутливості діагностичної сцинтиграфії з ^{131}I , сонографії ший та визначення вмісту ТГ у оперованих хворих після радіойодоабляції залишків тироїдної тканини свідчить, що лабораторні дослідження корелювали з клінічним станом хворих та ізотопними методами у 99,5 % обстежених.

Разом з тим, негативна сцинтиграфія усього тіла, що поєднується з невизначуваністю при стимулюванні вмістом ТГ, є більш сприятливим прогнозом для подальшого безрецидивного перебігу тироїдного раку. Відзначають, що смертність вища в групі хворих з негативною сцинтиграфією, але з визначуваністю вмісту ТГ порівняно з групою з невизначуваністю вмісту ТГ при стимуляції.

Застосування тирогену у процесі спостереження за хворими з диференційованим тироїдним раком

Найкраще поглинання ^{131}I резидуальною або пухлинною тироїдною тканиною спостерігається при досягненні яскраво виражених ознак гіпотирозу, тобто при значно підвищеному вмісті ТТГ. Далеко не завжди, як свідчить багаторічний досвід, цього можна досягти відміною гормонопригнічувальної терапії LT4. Недостатньо високий вміст ТТГ може бути однією з причин низького захоплення ^{131}I у хворих на тироїдний рак.

Нині розроблено та розпочато комерційне використання нового препарату ТТГ, що являє собою високоочищений рекомбінантний людський тиротропін — rhTSH (Thyrogen, thyrotropin alfa, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA). Його застосо-

вують для зменшення негативних ознак, які супроводжують відміну тироїдних гормонів при підготовці до сцинтиграфії усього тіла у хворих на тироїдний рак, а також з метою ефективнішого виявлення його рецидивів та метастазів. Тест стимуляції з rhTSH і визначенням стимульованого вмісту ТГ чутливі у діагностиці віддалених метастазів серед пацієнтів з низьким ризиком метастазування. Відзначають, що застосування rhTSH при сцинтиграфії усього тіла у хворих з ^{131}I -негативними сканами робить їх ^{131}I -позитивними.

Застосування PET-сцинтиграфії з ^{18}F FDG з попередньою стимуляцією rhTSH також значно підвищує чутливість цього методу у виявленні йодонегативних метастазів.

Це одним перспективним напрямком застосування rhTSH є його використання при підготовці до проведення радіойодотерапії.

Внутрішнє введення людського рекомбінантного ТТГ (rhTSH) становить альтернативний підхід до проблеми стимуляції ТТГ: ін'єкція тирогену в процесі лікування левотироксином дозволяє уникнути гіпотирозу, що поліпшує якість життя хворого на тироїдний рак перед черговим лікуванням або обстеженням з ^{131}I і веде до значного накопичення радіофармпрепарату у залишковій тканині ЩЗ або в метастазах та охороняє метаболічний гомеостаз від негативних ефектів гіпотирозу. Застосування rhTSH у протоколі лікування радикально оперованих хворих дозволяє досягти тироїдної абляції за використання низьких активностей ^{131}I — 30 мКі. Це один позитивний момент у використанні rhTSH при тривалому моніторингу — можливість застосування дослідження вмісту ТГ на фоні введення rhTSH без проведення ^{131}I -сцинтиграфії усього тіла, що значно зменшує сумарне променеве навантаження на організм хворого і є водночас високочутливим тестом на рецидив та метастазування пухлини.

Пацієнти з нормальним вмістом ТГ підлягають тривалому моніторингу з визначенням стимульованого введенням rhTSH вмісту сироваткового ТГ протягом 2–5 років залежно від індивідуального ступеня ризику. Хворі з невизначуваністю вмістом стимульованого ТГ підлягають щорічному обстеженню з визначенням вмісту стимульованого введенням rhTSH сироваткового ТГ на фоні проведення супресивної гормонотерапії.

У пацієнтів з високим ступенем ризику та за наявності залишкової тироїдної тканини необхідно проводити лікування ^{131}I зі сцинтиграфією усього тіла на «залишкових» активностях доти, поки вміст стимульованого введенням rhTSH сироваткового ТГ не стане невизначуваністю або нормальним, тобто до повної абляції тироїдної тканини. Подальший моніторинг є універсальним.

Діагностична сцинтиграфія з іншими РФП

При сумнівних результатах сцинтиграфії з ^{131}I -настрію йодидом у осіб із підвищеним рівнем тирогло-

буліну і раком ЩЗ дослідження з ^{201}Tl -хлоридом і $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосміном за своєю чутливістю перевищують такі з ^{131}I -натрію йодидом при візуалізації вогнищ диференційованого тироїдного раку і метастазів у сторожові лімфатичні вузли. Інформативною є сцинтиграфія з ^{201}Tl -хлоридом у пацієнтів з хибно-негативною пункційною біопсією при диференційованій тироїдній карциномі, еозинофільній чи Гюрлеклітинній карциномі ЩЗ, тоді як дослідження з ^{131}I у двох останніх випадках дають незмінно негативні результати.

Порівняння специфічності планарної сцинтиграфії йодонегативних метастазів раку ЩЗ з ^{201}Tl -хлоридом і $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ показало їх високу цінність у візуалізації ураження лімфовузлів і резидуальної тироїдної тканини.

Чутливість сканів з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ в діагностиці метастатичного ураження сторожових лімфовузлів при тироїдному раці складає 73 %, метастатичного ураження кісткової системи — 79 % при специфічності 90 %. Особливо корисним є тест з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ у хворих з ^{131}I -негативними сканами та підвищеним вмістом ТГ. Але разом з тим необхідно пам'ятати, що дрібні метастази в ЛВ та легнях при сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ, так само як і при застосуванні інших РФП, можуть не візуалізуватися.

Застосування (18)F FDG-РЕТ у діагностиці тироїдного раку ґрунтується на підвищенні метаболізму глюкози у пухлинних злоякісних клітинах, на відміну від вузлового зоба. Порівняння чутливості FDG-РЕТ та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ SPECT-сканів йодонегативних метастатичних лімфовузлів свідчить, що FDG-РЕТ-сцинтиграфія чутлива у 100 % хворих, а дослідження з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ — лише в 60 % випадків у оперованих хворих з підвищеним вмістом ТГ після лікування ^{131}I . Поєднання ^{131}I -сцинтиграфії з FDG-РЕТ підвищує діагностичні можливості у виявленні залишків тироїдного раку до 90–95 % у хворих з підвищеним вмістом ТГ. Вважають, що FDG-РЕТ при негативних сканах за ^{131}I в осіб з підвищеним рівнем ТГ дозволяє визначити лікувальну тактику принаймні у половини хворих.

Застосування $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF, MYOVIEW) SPECT у діагностиці регіонарних та віддалених тироїдних метастазів у пацієнтів після тотальної тироїдектомії та лікування ^{131}I за підвищення вмісту ТГ та наявності йодонегативних сканів усього тіла свідчить, що чутливість цього методу дорівнює 57,9 %, але не виключена можливість відсутності візуалізації невеликих лімфовузлів та міліарних легневих метастазів. Застосування сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin і ^{131}I при візуалізації метастазів РЩЗ за своєю чутливістю перевищує таку при проведенні дослідження тільки з ^{131}I , а дослідження з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin має переваги перед ^{131}I у візуалізації рецидивної тканини. Так, чутливість методу у виявленні метастатичного ураження легень складала 68,6 %, метастазів у сторожові лімфовузли — 88,9 %, кісткової метастатичної хвороби — 88,9 %.

Відкрито можливість діагностики і лікування йодонегативних метастазів диференційованого РЩЗ за допомогою ^{90}Y -Octreotide чи ^{90}Y -Lanreotide, а також за допомогою ^{131}I -SMS analog і ^{111}In -DTPA octreotide, накопичення яких дорівнює 75–78 %. Але слід підкреслити, що накопичення цих РФП може спостерігатися в зонах із запальним процесом.

Описують можливість раннього виявлення регіонарних і віддалених метастазів медулярного РЩЗ за допомогою соматостатин-рецепторної сцинтиграфії.

Дослідження показали, що у випадках йодонегативних метастазів диференційованого РЩЗ у хворих з підвищеним вмістом ТГ можлива їх візуалізація при позитронній емісійній томографії (РЕТ) з використанням F-18 FDG, що змінює тактику лікування цієї категорії пацієнтів. Виявлення йодонегативних метастазів можливе в 94,6 % випадків.

Порівняльна оцінка діагностичної цінності РЕТ з 18(F) FDG і сцинтиграфії з ^{131}I -натрію йодидом і ^{201}Tl -хлоридом при рецидивному диференційованому раці, показала, що виявлення метастатичних уражень за допомогою 18(F) FDG РЕТ і ^{131}I -сцинтиграфії може забезпечити повну інформацію про метастатичне ураження після тотальної тироїдектомії, тому що при РЕТ з 18(F) FDG отримані результати, аналогічні таким з ^{201}Tl -сцинтиграфією.

Поєднане застосування РЕТ та КТ (комп'ютерна томографія) підвищує чутливість діагностики рецидивів тироїдної карциноми порівняно з використанням цих методів окремо.

FDG РЕТ-сцинтиграфія виявилася досить високоінформативною в діагностиці як сторожових, так і віддалених метастазів також і медулярного РЩЗ.

Оцінюючи діагностичні можливості традиційних радіонуклідних методів у виявленні рецидивів і метастазів тироїдної карциноми у хворих з негативними ^{131}I -сканами та невизначуваним вмістом ТГ, дослідники підкреслюють, що вони не так чутливі (чутливість ^{131}I -сцинтиграфії — 45 %, чутливість підвищення ТГ — 56,8 %), як УЗД, для якого цей показник дорівнює 94,1 %.

Таким чином, спостереження за хворими на тироїдний рак має бути тривалим. Переведення у третю клінічну групу здійснюють через три роки після проведення останнього протипухлинного лікування, за умови відсутності даних щодо рецидивування та метастазування пухлини. Основними діагностичними тестами при спостереженні за такими хворими є визначення вмісту ТГ, АтТГ і сцинтиграфія усього тіла з діагностичними активностями ^{131}I . Гормонотерапію левотироксином необхідно проводити протягом усього життя хворого під контролем вмісту ТТГ. Перед сцинтиграфією усього тіла бажано застосовувати рекомбінантний ТТГ, використання якого запобігає виникненню симптомів гіпотирозу (тироксину можна не відміняти) та підвищує чутливість сцинтиграфічного дослідження у виявленні рецидивів і регіонарних та віддалених метастазів.

Н.І. Афанасьева, О.Г. Кондратьєва,
О.В. Мужичук, О.А. Радченко,
С.В. Чеканова, А.М. Овчаренко

ДУ «Інститут медичної радіології
і.м. С.П. Григор'єва АМН України», Харків,

Харківський державний медичний університет

Роль доплерівської ультразвукової діагностики у визначенні поширеності раку щитоподібної залози на різних етапах лікування

The role of Doppler ultrasound in determining generalization of thyroid cancer at different stages of treatment

В Україні, як і в більшості розвинених країн, смертність від раку посідає друге місце після захворювань серцево-судинної системи і складає 15 % усіх випадків смертності і 25 % інвалідизації населення. За прогностичними оцінками, в нашій країні до 2010 р. щорічно буде реєструватися до 200 тис. нових випадків злоякісних новоутворів, а контингент онкологічних хворих досягне 1 млн людей [1]. Зростання захворюваності на рак — найголовніша проблема охорони здоров'я. Цей феномен пов'язаний і змінюється паралельно з розвитком індустріалізації. У зв'язку з цим візуалізація пухлин і їх метастазів є першочерговим завданням сучасної радіології й онкології.

При стадіюванні важливим є виявлення і встановлення точної локалізації первинного пухлинного осередка з визначенням його розміру і наявності можливих метастазів.

Діагностичне уточнення стадії і подальшого поширення пухлинного процесу також може бути корисним при виборі методу і напрямку лікування, моніторингу відповіді на лікування і виявленні рецидивів захворювання.

Для онкологічних пацієнтів точне стадіювання ракового процесу при діагностичних дослідженнях є основним у виборі методу лікування і одним із найважливіших факторів — у визначенні прогнозу захворювання.

Для деяких пухлин (легені, грудна, щитоподібна залоза) розмір первинного осередка прямо корелює з імовірністю появи метастазів, частоту яких вивчають багато вчених [2–6] за допомогою різних методів досліджень (УЗД, КТ, ОФЕКТ і т. ін.) [7, 8]. Ступінь локальної інвазії первинної пухлини й інвазії в лімфатичні чи кровоносні судини також є предикторним щодо ймовірності пухлинної дисемінації.

Викладене вище пояснює актуальність досліджень, спрямованих на вивчення ефективності променевих методів діагностики, у визначенні ступеня поширеності пухлини на сторожові лімфатичні вузли (ЛВ), зокрема за раку щитоподібної залози (РЩЗ).

Було обстежено 84 хворих на РЩЗ (51 жінка та 33 чоловіки) з метастатично ураженими сторожовими та віддаленими ЛВ віком 30–77 років. У переваж-

ної кількості хворих (55 %) діагностовано II стадію пухлинного процесу, у 24% — I, III стадію — в 14 %, IV — в 7 % обстежених.

Більшість хворих — 77 (91,7 %) були прооперовані за місцем проживання, метастази в ЛВ у них були знайдені під час постлікувального обстеження. Решта — 7 (8,3 %) пацієнтів прооперовано в умовах онкохірургічного відділення ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ. В останніх ураження ЛВ було виявлено при плановому клінічному і сонологічному обстеженні на етапі передопераційного лікування. Характерно, що ці пацієнти скарж на збільшення шийних ЛВ чи їх болісність не пред'являли.

Діагноз РЩЗ у прооперованих поза клінікою ІМР встановлювали за даними, представленими в медичній документації, й на підставі обов'язкового перегляду їх гістопрепаратів.

У всіх пацієнтів досліджено синологічну картину метастатично уражених сторожових та віддалених ЛВ, 63 хворим проведено доплерографічне дослідження з визначенням рівня кровотоку; пункційну аспіраційну біопсію (ПАБ) метастатичних ЛВ з цитологічним дослідженням пунктату проведено в 53 хворих на РЩЗ з метастатичним ураженням ЛВ.

При обстеженні у 31 (49,2 %) пацієнта виявлено ураження сторожових, у 30 (47,6 %) — віддалених ЛВ. У 2 випадках (3,2 %) були втягнуті в патологічний процес обидві групи ЛВ.

При сонологічному дослідженні регіонарних зон метастазування в усіх хворих на РЩЗ ЛВ візуалізувалися. Найчастіше — в 15 (23,8 %) випадках виявлено ураження глибоких ЛВ у зоні біфуркації загальної сонної артерії, у 12 (19,04 %) — підщелепних; по 10 (по 15,9 %) — глибоких шийних за ходом загальної сонної артерії і надключичних; задньошийних — 8 (12,7 %), передгортанних і паратрахеальних — 3 (4,8 %), заушних — 1 (1,6 %). Ураження заглоткових, привушних і щічних ЛВ у нашому спостереженні не виявлено.

Рівень кровотоку в ділянці патологічно змінених ЛВ був визначений у 63 хворих. Превалював підвищений рівень кровотоку (до 50–75 %) у 42 (66,7 %), у 18 (28,6 %) — він відповідав нормальним значенням (до 21–40 %), а в 3 (4,7 %) був зниженим (< 20%). Ймовірно, знижений рівень кровотоку в цих пацієнтів спостерігався через виникнення післяпроменевого фіброзу зони «декольте» внаслідок впливу проведеного курсу променевого лікування (дистанційна гамма-терапія на зону метастазування, радіойодотерапія).

Для цитологічного вивчення структури ЛВ із підозрою на метастатичне ураження, виявлення метастазу і визначення його цитогенезу були виконані цитологічні дослідження та проаналізовані результати 58 пункцій сторожових і віддалених ЛВ у 53 хворих на РЩЗ.

При дослідженні матеріалу з ЛВ в осіб із РЩЗ, що мали сонологічні та доплерографічні ознаки ма-

лігнізації, цитологічний висновок про наявність метастазу РЦЗ було поставлено у 38 (65,5 %) випадках — 7 (18,4 %), 27 (71,0 %) і 4 (10,6 %) відповідно в підключичних і надключичних, шийних і підщелепних ЛВ. У 20 випадках (34,5 %) метастазів не виявлено.

При папілярному раці цитологічна картина метастазу варіювала залежно від гістологічної форми раку, практично в усіх випадках ми спостерігали повне заміщення тканини ЛВ атипovими клітинами. При метастазі класичного РЦЗ виявлялися групи і папілярні структури добре окреслених клітин, більших за нормальні, округлої та полігональної форми, з помірно базофільною цитоплазмою. Ядра клітин були збільшені у розмірах, їх форма часто наближалася до полігональної, хроматин мав пилоподібний вигляд. У більшості випадків в окремих ядрах папілярних карцином зустрічаються так звані «включення» — глибокі кулясті інвагінації ядерної оболонки, що містять частину цитоплазми. Можливі такі включення різних розмірів — від зовсім маленьких до таких, що заповнюють усе ядро. При метастазі фолікулярного варіанту папілярного РЦЗ в цитогамі поряд із папілярними структурами були присутні мікрофолікули.

Метастаз фолікулярного РЦЗ визначено в 2 випадках (5,3 %). У пунктатах ЛВ були присутні збільшені за розмірами клітини фолікулярного епітелію, зібрані в шари і мікрофолікулярні структури. Ядра клітин мали округлу форму, за розміром перевищували нормальні, зрідка в окремих ядрах зустрічалися характерні включення.

Метастази медулярного раку виявлено в 5 (13,2 %) випадках. Вони відповідали типу метастазу медулярного раку з округлих клітин. У пунктатах виявлялися переважно ізольовані кулясті скупчення атипovих клітин невеликих і середніх розмірів з ексцентрично розташованими округлими ядрами, дрібними ядерцями, базофільною цитоплазмою, часто — двоядерні клітини.

Метастази анапластичного раку було діагностовано в 3 (7,8 %) випадках. У пункційному матеріалі спостерігали численні пухлинні клітини і їх комплекси, що втратили морфологічні ознаки фолікулярного епітелію. У препаратах переважали клітини середніх і великих розмірів, з високим ядерно-цитоплазматичним індексом, край поліморфні. Ядра клітин були різні за розміром і також поліморфні.

Треба підкреслити, що переважна більшість хворих на РЦЗ вже були прооперовані деякий час тому, а метастатичне ураження сторожових ЛВ виникло пізніше, після проведення комплексного протипухлинного лікування. Частина хворих у післяопераційному періоді отримали курс дистанційної гамма-терапії, частину лікували ^{131}I , що спричинило появу ознак променевого патоморфозу. Це, безумовно, відбилося на результатах цитологічної діагностики: інформативні пункції з висновком про наявність метастазу РЦЗ склали тільки 65,5 %, а 34,5 % пунктатів виявилися неінформативними.

Таким чином, цитологічна діагностика є надійним методом, що морфологічно підтверджує наявність метастазів у ЛВ, виділених як підозрілі на їх присутність за допомогою інших методів. Слід підкреслити, що найбільша інформативність пунктатів зі сторожових та віддалених ЛВ у хворих на РЦЗ притаманна ЛВ, які не підпадали під вплив спеціального променевого лікування.

У всіх хворих на РЦЗ, у яких при сонологічному дослідженні ми візуалізували метастатично уражені сторожові та віддалені ЛВ, були визначені суттєві ехоструктурні ознаки та зміни васкуляризації цих метастатичних новоутворів із широким діапазоном швидкостей і атиповою ангіоархітектонікою.

Сонологічна картина метастатично уражених ЛВ характеризувалася їх збільшенням, наявністю чіткого контура у початковий період метастазування, зі зміною його на хвилястий або дископодібний при прогресуванні метастатичного процесу. Структура ЛВ була значно зміненою, — зернистою та гіпоехогенною з дрібними окремими включеннями і невиразною ультразвуковою тінню — явища мікрокальцинації. Кровообіг був місцями нерівномірно підвищений. Треба зазначити, що на рівень кровообігу у метастатично зміненому ЛВ впливала наявність або відсутність у ньому некротичних змін. Так, у хворих без некротичних змін ЛВ відзначали підвищення васкуляризації у воротах, а в зонах дегенеративно-дистрофічних та некротичних змін у тканині ЛВ кровообіг був відсутнім. Ця атипова концентрація судин згодом може стати місцем виходу та поширення злоякісного процесу поза межі капсули вузла. У разі поширення метастазів у кілька поряд розташованих ЛВ показники кровообігу в них, особливо в ділянці воріт, істотно не відрізняються.

З урахуванням визначених сонологічних особливостей та характеру кровотоку, нами було розроблено критерії оцінки стану ЛВ у хворих з їх метастатичним ураженням:

А. Фокальність процесу: контур у початковий період метастазування чіткий, хвилястий або дископодібний. Структура зерниста, гіпоехогенна з дрібними окремими включеннями діаметром до 1 мм з невиразною ультразвуковою тінню.

Б. Зміни кровотоку у воротах, по периферії ЛВ, у капсулі та безпосередньо в тканині ЛВ при розмірах більше 1,5 см.

В. Проростання пухлини за межі капсули та можлива дисемінація у єдиний ланцюг ЛВ.

Г. Метастазування у віддалені ЛВ.

При визначенні чутливості та специфічності суто сонологічного дослідження та кольорового доплерівського картування шляхом застосування РОК-аналізу для цих діагностичних методів при обстеженні хворих на РЦЗ з ураженням сторожових та віддалених ЛВ встановлено, що при об'єднанні груп зі сторожовими та віддаленими ЛВ в одну чутливість соноскопічного дослідження становила $1,0 \pm 0$, специфічність — 0, оскільки дані є бінарними. Аналогічні

результати отримані і в разі розподілу груп на пацієнтів з ураженням сторожових та віддалених ЛВ. При аналізі чутливості та специфічності доплерівського картування з визначенням рівня кровотоку у сонологічно виявлених ЛВ встановлено, що чутливість методу кольорового доплерівського картування в діагностиці метастатичного ураження сторожових і віддалених ЛВ у хворих на РЦЗ становить $78 \pm 13\%$, специфічність — $65 \pm 18\%$. Таким чином, метод кольорового картування є досить інформативним у виявленні метастатично уражених сторожових та віддалених ЛВ у хворих на РЦЗ.

Аналізуючи ефективність доплерівського картування у виявленні метастатичного ураження ЛВ у хворих на РЦЗ, треба підкреслити, що цей метод має більшу ефективність у не оперованих та не лікованих променевими методами. Хірургічне втручання, як і дія гамма-опромінення, при пухлинах щитоподібної та грудної залоз, безперечно, порушує лімфовідток та кровопостачання тканини, внаслідок чого чутливість методу вимірювання рівня кровотоку може зменшуватися. Очевидно, даний метод з найбільшою ефективністю доцільно використовувати при первинному обстеженні пацієнтів з пухлинами щитоподібної залози. Ефективність доплерівського картування у виявленні метастатичного ураження ЛВ у хворих, що були вже оперовані, є дещо зниженою, хоча і з високою ймовірністю дає відповідь про характер ураження ЛВ.

Кольорове доплерівське картування у поєднанні ПАБ — важлива діагностична методика. Її застосування сприяє встановленню правильного діагнозу та проведенню своєчасного адекватного лікування. Використання УЗ-доплерографії дозволяє оцінити тяжкість основного захворювання, ступінь поширеності та ефективність попереднього лікування. Топографо-анатомічне зіставлення метастатичного осередка та прилеглих анатомічних структур сприяє розробці правильної тактики при подальшому призначенні хірургічного лікування.

Література

1. Афанасьєва Н.І., Васильєв Л.Я., Грушка Г.В. та ін. // УРЖ. — 2003. — Т. IX, вип. 3. — С. 309–313.
2. Emy P., Michnet P., Saint-Marc O. // *Ann. Chir.* — 1998. — Vol. 52, № 5. — P. 461–464.
3. Shaha A.R. // *Otolaryngol. Clin. North Am.* — 1998. — Vol. 31, № 5. — P. 823–831.
4. Lee M.T., Lin S.Y., Yang H.J. et al. // *J. Otolaryngol.* — 2000. — Vol. 29, № 5. — P. 322–326.
5. Witte J., Slotmann U., Simon D. et al. // *Zentralbl. Chir.* — 1997. — Vol. 122, № 4. — P. 259–265.
6. Sato N., Oyamatsu M., Koyama Y. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 69, № 3. — P. 151–155.
7. Keith E. Britton, Granowska M. // *Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 5, № 2. — P. 89–92.
8. Farahati J., Morti M., Reiners C. // *Zentralbl. Chir.* — 2000. — Vol. 125, № 10. — P. 830–834.

Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

Роль визначення рівня тироглобуліну в діагностиці йодонегативних метастазів та рецидивів диференційованого тироїдного раку **The role of determining thyroglobulin level in diagnosis of iodine-negative metastases and relapses of differentiated thyroid cancer**

Тироглобулін (ТГ) — йодований глікопротеїн, необхідний для синтезу гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), виробляється тільки фолікулярними клітинами цієї залози. Тому після абляції тканини ЩЗ у процесі проведення протипухлинного лікування у хворих на тироїдний рак (хірургічне видалення залози, радіойодотерапія) визначити рівень ТГ неможливо, а його підвищення свідчить про наявність функціонуючої тироїдної тканини, яку в даному випадку розцінюють як злоякісну [1].

Нині імуноферментний метод визначення рівня ТГ є одним з основних тестів у спостереженні за хворими на рак щитоподібної залози (РЦЗ) і після абляції залишкової тканини у ранні терміни дозволяє виявляти рецидив або метастатичне ураження лімфовузлів (ЛВ), легень та інших органів. Для підвищення чутливості цього тесту використовують метод визначення антитіл до ТГ (АтТГ). Їх присутність інколи раніше за появу визначуваного ТГ може свідчити про виникнення метастазів і (або) рецидивів тироїдного раку [2]. Тому за наявності аутоантитіл до ТГ визначення рівня останнього, свідчить про наявність функціонуючої тканини ЩЗ, а невизначення такого рівня не дозволяє твердити про її відсутність. Особливого значення набуває питання прогнозування виживності хворих при йодонегативних постлікувальних сканах [3].

Вивчення рівня ТГ, АтТГ та тиротропного гормону гіпофіза (ТТГ) проведено 139 хворим, 121 жінці (87%), 18 чоловікам (13%), з постлікувальними йодонегативними сканами.

Розподіл на групи всіх пацієнтів був зумовлений існуючими нормами, критичними значеннями і патологічним підвищенням рівня ТГ як прогностично значущого в радикально оперованих хворих РЦЗ, що отримали курс радіойодотерапії та на заключному етапі лікування мали йодонегативні скани. Залежно від встановленого вмісту ТГ хворих було умовно поділено на 4 групи.

Першу групу склали 80 осіб (57,6%), 69 жінок (86,3%), 11 чоловіків (13,7%), з рівнем ТГ у сироватці крові менше 2,5 нг/мл. Вік хворих жінок становив 17–76 років, вікова медіана — 49,0 років; чоловіків — 31–67 років, медіана віку — 45,0 років.

За стадією онкологічного процесу в 1-й групі переважали хворі з І стадією — 34 (42,5%) пацієнти,

II стадію встановлено в 24 (30,0 %), III — у 14 (17,5 %), IV — у 8 (10,0 %) осіб. Серед пацієнтів I-ї групи папілярний рак діагностовано в 67 (83,7 %) випадках, фолікулярний — у 7 (8,8 %), фолікулярний варіант папілярного раку — в 6 (7,5 %) пацієнтів.

Серед хворих I-ї групи на момент обстеження у 28 (35 %) виявлено метастази у шийні лімфовузли (ЛВ), у 2 (2,5 %) — ураження легень. У 1 пацієнтки цитологічно встановлено рецидив захворювання після проведеної комплексної терапії (хірургічне лікування, курс ДГТ, радіоїодотерапія до повної абляції тироїдної тканини), скоріше за все через відсутність адекватної супресивної гормонотерапії.

В другу групу з рівнем ТГ 2,5–5,0 нг/мл увійшли 25 пацієнтів — 22 жінки (88 %) та 3 чоловіки (12 %). Вік жінок становив 28–63 роки, вікова медіана — 47,0 років; вік чоловіків — 47–57 років, медіана віку — 48,0 років. У 2-й групі превалювали особи з II стадією онкологічного процесу — 12 (48,0 %) пацієнтів, по 6 хворих (по 24 %) мали I і III стадію, IV — тільки 1 (4,0 %) чоловік. Переважну більшість склали особи з папілярним раком ЦЗ — 17 (68,0 %), на фолікулярний рак страждали 7 (28,0 %) пацієнтів, в 1 (4,0 %) гістологічно верифікований фолікулярний варіант папілярного раку.

У 7 (28 %) хворих 2-ї групи були виявлені метастази в шийні ЛВ. Пацієнтів з метастатичним ураженням інших локалізацій не виявлено.

Третя група з рівнем ТГ у сироватці крові 5,0–10,0 нг/мл була представлена 12 хворими (8,6 %), 11 жінками (83,3 %) і 1 чоловіком (16,7 %). Вік жінок становив 37–69 років, вікова медіана — 50 років, чоловік мав вік 45 років.

У 3-й групі, так само, як і в 2-й, переважали хворі з II стадією онкологічного процесу (6 (50,0 %) осіб); I стадію визначено в 5 (41,7 %) пацієнтів, IV — в 1 (8,3 %). У 3-й групі, так само, як і в перших двох, переважали хворі на папілярний рак — 10 (83,3 %) осіб, фолікулярний рак діагностовано в 2 (16,7 %).

Тільки у 3 (25 %) хворих цієї групи виявлено метастази в ЛВ. Як і в 2-й групі, метастази у легені та кістках були відсутніми.

Четверту групу склали 22 хворих (15,8 %) з рівнем ТГ понад 10,0 нг/мл, 19 жінок (86,4 %) та 3 чоловіки (13,6 %). Вік жінок становив 26–75 років, вікова медіана — 45,0 років, чоловіки — 31–41 рік, медіана — 33,0 роки. У 50,0 % випадків (11 хворих) встановлено I стадію пухлинного процесу, II, III та IV стадії діагностовано відповідно у 8 (36,4 %), 2 (9,1 %) і 1 (4,5 %) випадках. Пацієнти 4-ї групи хворіли переважно на папілярний рак — 77,3 % (17 випадків). Фолікулярний рак гістологічно підтверджено в 4 (18,2 %), фолікулярний варіант папілярного раку — у 1 (4,5 %) особи.

У цій групі 8 пацієнтів (22,7 %) страждали на метастатичне ураження ЛВ, у 1 виявлено метастази в легені.

Відбір крові у пацієнтів проводили натщесерце, після досягнення гіпотирозу, шляхом скасування су-

пресивної гормонотерапії левотироксином протягом 4–5 тижнів. Для кількісного визначення вмісту тироглобуліну в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу («сендвіч»-варіант) використовували набір реагентів «ТироидИФА-ТГ» (Росія, Санкт-Петербург). Мінімально вірогідно визначувана цим набором концентрація ТГ у сироватці крові людини не перевищує 1,5 нг/мл [4]. Кількісне визначення аутоантитіл до тироглобуліну в сироватці крові людини проводять тим же методом з використанням набору «ТироидИФА-АтТГ-1». При цьому мінімальна вірогідно визначувана концентрація АтТГ в сироватці крові людини не перевищувала 10 Од./мл [5]. Для кількісного визначення концентрації тиротропного гормону (ТТГ) в сироватці крові людини методом твердофазного імуноферментного аналізу використовують набір реагентів «ТироидИФА-ТТГ-1». Мінімально вірогідно визначувана набором концентрація ТТГ у сироватці крові людини не перевищує 0,05 мМОд./л [6].

Визначення довірчих інтервалів і оцінку вірогідності виконано за допомогою програми Statistica 6,0, пакета Basic Statistic/Tables, засобами методу "t-test, single sample", як такого, що дозволяє виконати обробку даних коротких вибірок і є достатнім для якісних (а не кількісних) оцінок отриманих результатів.

У 47 (33,8 %) з усіх обстежених (139 пацієнтів) при первинному лікуванні було встановлено метастази в шийні ЛВ, найбільше — у 1-й групі: у 3 хворих (2,2 %) на першому етапі радіонуклідної терапії діагностовано метастази в легені, в 1 — в кістках, (встановлені в процесі радіоїодотерапії на постлікувальних сканах), які згодом стали вторинно радіоїодорезистентними.

У першій групі хворих середній показник рівня ТГ — 0,57 нг/мл, у жінок у середньому 0,54 нг/мл, у чоловіків — 0,72 нг/мл. Рівень АтТГ у сироватці в середньому склав 48,25 МОд./мл, змінюючись від 0 до 530,0 МОд./мл.

Слід звернути особливу увагу на те, що в 15 пацієнтів I-ї групи (18,8 %), вміст АтТГ перевищував граничну межу 60,0 МОд./мл, у 6 з них (40 %) відповідаючи межах 60,0–100,0 МОд./мл (відносно незначне підвищення рівня), з них у 4 хворих (67 %) на УЗ-сканах виявилася «залишкова» тироїдна тканина, що могло сприяти насамперед підвищенню рівня АтТГ при дуже низькому рівні ТГ. Серед цих 4 пацієнтів у 2 спостерігалось метастатичне ураження шийних ЛВ, у 2 нам не вдалося верифікувати осередки метастазування та/або рецидивування. Та це не свідчить про відсутність метастазів у цих хворих. Вони потребують подальшого спостереження. У 2 хворих підвищення рівня АтТГ не супроводжувалось наявністю УЗ-картини рецидиву або метастазу. У 9 пацієнтів (60 %) рівень вмісту АтТГ перевищував 100,0 МОд./мл, сягаючи 530,0 МОд./мл, причому тільки у 6 осіб (67 %) мали місце ультразвукові ознаки пролонгації захворювання без регіо-

нарного та віддаленого метастазування, що можна тлумачити як рецидивування хвороби з виникненням вторинної радіоїодорезистентності.

У 2 пацієнтів цієї групи з метастатичним ураженням паренхіми легень рівень ТГ був низьким в середньому 0,67 нг/мл, при середньому значенні АтТГ 6,04 МОд./мл, ТТГ — 13,8 мМОд./л. Таким чином, лабораторні дані підтверджують перехід функціонально активних легневих метастазів у функціонально неактивні зміни в легенях, доведені рентгенологічно. Тобто на фоні радіонуклідної терапії легневі метастази згодом набувають радіоїодорезистентності. Такий факт низького ТГ у хворих з рентгенологічно візуалізованими метастазами в легені можна пояснити недостатньою стимуляцією ТТГ на фоні відмови від гормонотерапії.

Рівень ТТГ у обстежених 1-ї групи становив 1,51–89,0 мМОд./л, в середньому — 29,88, а в 51 хворого (63,8 %) був нижчим за 25,0 мМОд./л.

Таким чином, у 18,8 % пацієнтів 1-ї групи з практично невизначуваним рівнем ТГ ми отримали дані про циркуляцію АтТГ, що може бути раннім і найчутливішим показником виникнення рецидивів або/та метастазів у хворих на РЦЗ з йодонегативними сканами, що збігається з результатами інших дослідників [2]. Такі пацієнти потребують ретельного спостереження і застосування діагностичних методів, спрямованих на виявлення можливих йодонегативних рецидивів та/або метастазів.

Безумовно, недостатнє підвищення рівня ТТГ перед лікуванням радіоїодом або діагностичним обстеженням, можливо, зумовлює низькі рівні як ТГ так і АтТГ. Це пояснює факт радіоїодорезистентності регіонарних і віддалених метастазів. Такі хворі потребують застосування заходів, спрямованих на штучну стимуляцію секреції ендогенного ТТГ або використання екзогенного ТТГ перед проведенням діагностичних заходів або радіоїодотерапії.

Ми визначили, що рівень ТГ у 25 хворих 2-ї групи становив 2,5–5,0 нг/мл, в середньому — 3,74 нг/мл, а рівень АтТГ у них відповідав межах 0–78,0 МОд./мл, в середньому — 10,19 МОд./мл.

У 5 (20 %) хворих 2-ї групи при УЗД на фоні негативних постлікувальних сканів були виявлені метастази в ЛВ шийі, але в жодному випадку рівень АтТГ не перевищував 60,0 МОд./мл, рівень ТТГ коливався від 6,1 до 48,0 мМОд./л, в середньому — 29,88 мМОд./л. У 7 (28 %) хворих рівень ТТГ перевищував 25,0 мМОд./л, у 18 (72 %) — відзначено недостатню стимуляцію ТТГ при скасуванні пригнічуючої гормонотерапії.

У хворих 2-ї групи вміст ТГ змінювався в межах, граничних з патологічними, поєднуючись з відсутністю вірогідного підвищення АтТГ та негативною УЗ-картиною, що може свідчити про відсутність метастазування та пролонгації захворювання. Але пацієнти 2-ї групи з низьким стимульованим ТТГ потребують додаткового спостереження та обстеження.

Нами встановлено, що рівень ТГ у сироватці крові 12 хворих 3-ї групи становив 5,1–9,93 нг/мл, в середньому — 7,08 нг/мл. У 4 (25 %) з них на початку лікування спостерігалися метастази в ЛВ шийі, але зараз дані лабораторних досліджень дозволяють твердити про, начебто, відсутність у хворих рецидивів та функціонально активних метастазів РЦЗ. Разом з тим у 3 пацієнтів при УЗД було візуалізовано «залишкову» тканину ЦЗ та збільшені шийні ЛВ, ще у 5 (42 %) була відсутня відповідна УЗД-картина, і тільки гамма-топографічні дослідження з ^{99m}Tc-пертехнетатом дозволили візуалізувати «залишкову» йодорезистентну тканину ЦЗ.

Рівень АтТГ у хворих 3-ї групи становив 0,2–37,0 МОд./мл, в середньому — 11,35 МОд./мл, а ТТГ 1,22–52,0 мМОд./л, в середньому 28,94 мМОд./л. Таким чином, як у 3-й так і в 2-й групі рівень АтТГ не перевищував граничної межі. У 5 осіб 3-ї групи (41,7 %) рівень ТТГ не перевищував 25,0 мМОд./л. Тобто скасування у них гормонотерапії було недостатнім для зростання ТТГ перед обстеженням. Причини недостатнього підвищення ТТГ у пацієнтів 3-ї групи з регіонарними і віддаленими метастазами також можуть полягати в недостатній передлікувальній стимуляції ТТГ.

Особливу увагу треба звернути на 4-ту групу обстежених з йодонегативними постлікувальними сканами, яка складалася з 22 хворих (15,8 %). Вміст ТГ у сироватці крові у них був у межах 10,5–462,8 нг/мл, в середньому — 81,15 нг/мл, у 8 (22,7 %) з них виявлені метастази в шийні ЛВ, у 1 — метастази в легені (ці зміни розвинулися в процесі радіоїодотерапії, найімовірніше, через неадекватність супресивної гормонотерапії в міжгоспітальний період). Так, серед 5 хворих (71,4 %) зі значним підвищенням ТГ (понад 100,0 нг/мл) у 3 виявлені метастази у шийні ЛВ з наявністю відповідних ультразвукових ознак. У решти — в 2 випадках — будь-які клінічні, ультразвукові або гамма-топографічні дані про метастатичне ураження були відсутні. Ці хворі потребують подальшого ретельного спостереження. Слід зазначити, що у них рівень АтТГ не перевищував 40,0 МОд./мл (при нормі до 60,0 МОд./мл). Високий рівень ТГ у пацієнтів 4-ї групи дозволяє віднести їх до тих, хто найімовірніше має йодонегативні метастази і рецидиви, які дотепер не вдалося візуалізувати.

Рівень АтТГ у пацієнтів 4-ї групи відповідав межах 0–520,0, в середньому — 35,12 МОд./мл. Тільки у 3 хворих він становив 82,0–520,0 МОд./мл, а ТГ 22,5–95,0 нг/мл з наявністю «залишкової» тканини на УЗ-сканах, що може свідчити про рецидивування захворювання, а ТТГ дорівнював 8,53–43,6 мМОд./л, у середньому — 24,62 мМОд./л. Рівень ТТГ у сироватці крові менше 25,0 мМОд./л встановлено рівно в половини хворих.

Тобто принаймні однією з причин йодонегативності метастазів і рецидивів тироїдного раку в обстежених пацієнтів може бути недостатня стимуляція ТТГ пе-

ред радіоїодотерапією. Така ТТГ-недостатність може зумовлювати низький вміст ТГ, утруднювати діагностику метастазів і рецидивів пухлини і, таким чином, визначення ТГ в цих випадках стає неінформативним. Іншим фактором, що заважає застосуванню дослідження вмісту ТГ у діагностиці йодонегативних метастазів та рецидивів тироїдного раку, є наявність АтТГ. Високі титри антитіл, що зв'язують ТГ, не дають можливості визначати останній і, отже, можуть також нивілювати значущість цього діагностичного тесту, особливо за умов йодонегативних сканів.

Таким чином, самостійне визначення вмісту ТГ (особливо при негативних значеннях показника) у хворих на тироїдний рак з йодонегативними постлікувальними сканами не може бути критерієм виживності пацієнта. Докладнішу інформацію дає одночасне визначення антитіл до ТГ та ТТГ, що при комплексному аналізі разом з УЗД дає можливість визначити категорію «виживності» пацієнта та ідентифікувати йодонегативні скани як істинно-позитивні.

Література

1. Sisson J.C., Thompson N.W., Giordano T.J. et al. // *Thyroid*. — 2000. — Vol. 10, № 2. — P. 165–169.
2. Tumino S., Belfiore A. // *Ibid* — Vol. 10, № 5. — P. 431–433.
3. Koh J.M., Kim E.S., Ryu J.S. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 58, № 4. — P. 421–427.
4. Головаченко В.А., Полинцев Д.Г. Інструкція по застосуванню набору реагентів для імуноферментного визначення аутоантитіл до тиреоглобуліну в сироватці крові людини (ТироидИФА-АтТГ-1) // *Лабораторія біотехнології ЗАО «Алкор Био»*. — СПб, 2001. — 11 с.
5. Головаченко В.А., Полинцев Д.Г., Ткаченко Н.Н. Інструкція по застосуванню набору реагентів для імуноферментного визначення тиреоглобуліну в сироватці крові (ТироидИФА-ТГ) // *Там же*. — СПб, 2006. — 11 с.
6. Головаченко В.А., Полинцев Д.Г., Ткаченко Н.Н. Інструкція по застосуванню набору реагентів для імуноферментного визначення тиреотропного гормону в сироватці крові людини (ТироидИФА-ТТГ-1) // *Там же*. — СПб, 2000. — 11 с.

І.В. Багдасарова, В.М. Містрюков

*Інститут нефрології АМН України,
Національний медичний університет
і.м. О.О. Богомольця,
Київ*

**Функціональний стан нирок у дітей,
хворих на первинний та вторинний
хронічний пієлонефрит, за даними
динамічної реносцинтиграфії**

**The functional state of the kidneys
in children with primary and secondary
chronic pyelonephritis according
to dynamic kidney scan findings**

Пієлонефрит (ПН) — загальне захворювання організму з переважним інфекційно-запальним ураженням каналців, інтерстиція та чашково-мискової системи нирок, що має ознаки інфекційного захворювання та порушення функціонального стану нирок за

тубулоінтерстиціальним типом [1]. Діагноз ПН встановлюють на підставі комплексу клініко-лабораторних та інструментальних методів обстежень, що дозволяє диференціювати первинний ПН від вторинного, а за тривалістю патологічного процесу — гострий від хронічного. Хронічний ПН (ХПН) може мати рецидивуючий або латентний перебіг, активну фазу та фази часткової або повної клініко-лабораторної ремісії [2].

Основні променеві методи діагностики ПН (ультразвуковий та рентгенологічний) дозволяють оцінити лише наявність морфологічних змін, які визначають за досить тривалого перебігу ПН без урахування функціональних параметрів діяльності нирок. Для оцінки функції нирок найбільш інформативними є радіонуклідні методи — динамічна і статична сцинтиграфія із нефротропними радіофармацевтиками (РФП) на основі короткоживучих радіонуклідів [1–4].

За останні роки опубліковано багато наукових робіт, присвячених променевій діагностиці пієлонефриту у дітей, проте дуже небагато їх присвячено вивченню функціонального стану нирок залежно від клінічної форми та генезу пієлонефриту, особливо в реабілітаційному періоді.

Мета дослідження — вивчити основні радіонуклідні показники функціонального стану нирок за даними динамічної реносцинтиграфії у дітей, хворих на первинний та вторинний ХПН, залежно від активності патологічного процесу.

На базі кафедри радіології з курсом радіаційної медицини Національного медичного університету було обстежено 104 дитини віком 7–14 років з хронічним пієлонефритом. Діагноз був верифікований на основі традиційних методів обстеження (анамнезу, об'єктивних даних, результатів лабораторних, мікробіологічних та інструментальних методів досліджень: екскреторної урографії, мікційної цистографії, УЗД). Серед обстежених хворих у 39 дітей (37,5 %) був встановлений діагноз первинний (необструктивний) хронічний ПН (1-ша клінічна група), та у 65 дітей (62,5 %) — вторинний (обструктивний) хронічний пієлонефрит (2-га клінічна група). В 1-й групі у стадії загострення налічувалось 22 хворих, та у стадії ремісії — 17. В 2-й групі було 46 та 19 хворих відповідно. Контрольну групу склали 16 умовно здорових дітей, у яких після обстежень у нефрологічному відділенні Інституту нефрології АМН України патологію нирок не підтвердили.

Усім хворим була проведена динамічна реносцинтиграфія у стандартному режимі з частотою 1 кадр на хвилину протягом 20 хв із застосуванням ^{99m}Tc-пірофосфату, який вводили внутрішньо в дозі 1–1,5 МБк/кг маси тіла. Дослідження виконували на гамма-камері Pho-Gamma LFOV з опрацюванням результатів на комп'ютері IBM з використанням програми “UNICHI” (Україна). Були проаналізовані показники: Тmax (час досягнення максимуму амплітуди ренограми) та відсоток виведення РФП на

Час максимального накопичення РФП у нирках дітей з хронічним пієлонефритом залежно від стадії захворювання, хв

Клінічна група	Стадія захворювання	Кількість обстежень, n	Найбільш уражена нирка	Контралатеральна нирка
1	Загострення	22	5,76 ± 1,68 *	3,89 ± 1,39
	Ремісії	17	4,18 ± 1,57	3,27 ± 0,60
2	Загострення	46	6,72 ± 1,56 *	4,17 ± 1,09
	Ремісії	19	6,71 ± 1,91 *	3,40 ± 0,71
Контрольна		16	3,01 ± 0,51	3,01 ± 0,51

Тут і далі: * — різниця статистично вірогідна між групами — досліджених та контрольною (p < 0,05).

Відсоток виведення РФП на 20-й хвилині дослідження у дітей з хронічним пієлонефритом залежно від стадії захворювання, %

Клінічна група	Стадія захворювання	Кількість обстежень, n	Найбільш уражена нирка	Контралатеральна нирка
1	Загострення	22	46,0 ± 10,13	57,06 ± 8,55
	Ремісії	17	49,18 ± 9,31	57,09 ± 6,10
2	Загострення	46	37,50 ± 9,50*	50,78 ± 7,72
	Ремісії	19	38,06 ± 10,93 *	56,07 ± 7,82
Контрольна		16	61,01 ± 4,90	61,01 ± 4,90

20-ту хв дослідження (у значної кількості хворих піввиведення РФП за 20 хв не досягалося, тому показник T^{1/2} був малоінформативним) [5]. У зв'язку з частим асиметричним ураженням нирок при ПН статистичний аналіз показників проводили окремо по найбільш ураженій та контралатеральній (функціонально кращій) ниркам [6].

У групі дітей з первинним ХПН (1-ша група) у фазі загострення порушення функції нирок було виявлено у 9 з 22 хворих (40,9 %), тоді як у стадії ремісії захворювання ці порушення спостерігалися тільки у 5 з 17 пацієнтів (29,4 %). У хворих із вторинним ХПН (2-га група) порушення функції нирок, на відміну від первинного, спостерігалося у 38 з 46 пацієнтів (82,6 %) у фазі загострення і зберігалися у фазі ремісії — 15 з 19 дітей (78,9 %) [6]. Показник T_{max} у хворих на первинний ХПН у стадії загострення був вірогідно більшим, ніж у контрольній групі (табл. 1), проте в ремісії мав тенденцію до нормалізації. У хворих із вторинним ПН T_{max} залишався стабільно високим незалежно від активності процесу. Спостерігалася тенденція до збільшення показника T_{max} у хворих із вторинним ПН по відношенню до хворих з первинним. У пацієнтів із вторинним ПН цей показник був теж вірогідно більшим, ніж у контрольній групі.

Аналогічна тенденція відбувалася при аналізі виведення РФП до 20-ї хв дослідження (табл. 2). У хворих на первинний ПН у стадії ремісії виявлялася тенденція до поліпшення цього показника у порівнянні з фазою загострення, тоді як у хворих зі вторинним ПН відсоток виведення РФП був найменшим незалежно від стадії захворювання і вірогідно відрізнявся від контрольної групи. У функціонально кращій нирці цей показник вірогідно не відрізнявся.

Асиметрія виведення РФП з нирок (найбільш уражена нирка по відношенню до контралатеральної)

визначалася у всіх групах досліджених дітей (табл. 3), але найбільшою вона була у 2-й групі обстежених, незалежно від стадії захворювання.

Показник асиметрії виведення РФП з нирок у дітей з хронічним пієлонефритом залежно від стадії захворювання, %

Клінічна група	Стадія захворювання	Кількість обстежень, n	Коефіцієнт асиметрії
1	Загострення	22	0,81
	Ремісії	17	0,86
2	Загострення	46	0,73
	Ремісії	19	0,71
Контрольна		16	0,98

Таким чином, порушення екскреторної функції нирок у хворих на первинний ПН мають зворотний характер і обумовлені більшою мірою функціональними змінами. Порушення екскреторної функції нирок у хворих на вторинний ПН на відміну від первинного, були більш вираженими та стійко зберігалися навіть при зниженні активності запального процесу, що підтверджують літературні дані стосовно провідної ролі первинного порушення уродинаміки у цих хворих [1–3, 7].

Література

1. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидний В.Г., Багдасарова І.В. *Основи нефрології детского возраста.* — К.: Книга плюс, 2002. — 348 с.
2. Майданник В.Г. *Диагностика и лечение заболеваний почек у детей.* — К., 1993. — 136 с.
3. Багдасарова І.В., Іванов Д.Д. *Нові підходи до визначення перебігу пієлонефриту // Первинний пієлонефрит: Матер. конф.* — К., 1995. — С. 11–12.
4. Кундін В.Ю. // *УРЖ* — 2003. — Т. XI, вип. 4. — С. 467–469.

5. Кундін В.Ю. Динамічна реносцинтиграфія в нефрологічній практиці // *Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць (вип. 8)*. — К., 2003. — С. 64–71.
6. Коровина Н.А., Захарова Й.Н., Герасимова Н.П., Савельєва О.В. // *Рос. педиатр. жур.* — 2004. — № 4. — С. 15–19.
7. Лазар А.П., Багдасарова І.В., Містряков В.М. // *Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць (вип. 5)*. — К., 2001. — С. 90–96.

О.А. Будрейко, С.Х. Череватова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», Харків

Радіоімунне визначення реверсивного трийодтироніну в діагностиці порушень тироїдної регуляції на фоні цукрового діабету в дітей та підлітків **Radioimmune detection of reverse triiodothyronine in diagnosis of thyroid function disorders regulation against a background of diabetes mellitus in children and adolescents**

Тяжкий перебіг цукрового діабету (ЦД) в дитячому та підлітковому віці визначається наявністю абсолютної інсулінової недостатності, впливом контрінсулярних гормонів, що зумовлює лабільність біохімічних показників та труднощі досягнення компенсації вуглеводного обміну. Визначну роль у формуванні лабільності ЦД у дітей відіграють гормонально-метаболічні зрушення, що супроводжують процеси росту, серед яких особливості тироїдної регуляції як одного із значущих факторів адаптаційного процесу, вивчені недостатньо.

Попередніми дослідженнями встановлено, що ЦД у поєднанні з тиреопатіями зустрічається у 72,1 % хворих дитячого та підліткового віку [1], а у 75 % досліджуваних виявляються ознаки дистирозу на фоні ЦД, навіть за умови відсутності тироїдної патології [2].

Узагальнення відомостей про закономірності змін характеру тироїдної регуляції на фоні будь-якої хвороби дозволило встановити, що в цілому вони зумовлені однаковими механізмами, а характер прогресуючих зрушень рівня тироїдних гормонів при нетироїдному захворюванні визначається не його природою, а лише тяжкістю і тривалістю основного патологічного процесу і призводить до формування так званого «синдрому нетироїдної патології» (euthyroid sick-syndrome або nonthyroidal illness). Головними лабораторними проявами цього синдрому є зниження рівня трийодтироніну (T_3) (1-й варіант), зниження T_3 та тироксину (T_4) (2-й варіант), підвищення рівня T_4 (3-й варіант) [3, 4]. Перші два варіанти супроводжуються підвищенням рівня реверсивного T_3 через гальмування дейодування зовнішнього кільця T_4 (тобто створення T_3), що може відбуватися в різних ситуаціях (тяжкі захворювання або травми, голодування або безвуглеводний раціон, введення глюкокортикоїдів та деяких інших ліків і т. ін.). При блокаді дейодування

T_4 зі створенням T_3 більша кількість T_4 стає досяжною для системи дейодування внутрішнього кільця зі створенням rT_3 . Якщо його подальше дейодування загальмоване, то рівень rT_3 зростає. Оскільки ці процеси потребують участі НАДФ-Н (нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфату), то вважається, що активність дейодування може залежати від досяжності глюкози [5, 6]. Тому велика поширеність дистирозу при цукровому діабеті у дітей та підлітків може пояснюватися порушенням дейодування в умовах абсолютної інсулінової недостатності та зниження досяжності глюкози.

Метою нашого дослідження стало уточнення механізмів порушень тироїдної регуляції у дітей та підлітків, хворих на ЦД.

Обстежено 126 таких дітей та підлітків, віком 4–18 років, в тому числі дівчат — 67, хлопців — 59. У 25 здорових однолітків визначали рівні тиротропного гормону (ТТГ), вільних T_3 та T_4 . Проводили оцінку компенсації вуглеводного обміну за даними глікемії (середньодобової і добових коливань) та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c})

Дослідження гормонального тироїдного профілю з визначенням рівня трийодтироніну вільного (fT_3) та реверсивного (rT_3), тироксину вільного (fT_4), тиротропного гормону (ТТГ) проводили радіоімунним методом за допомогою стандартних комерційних наборів «Immunotech» (Чехія). Середні показники контрольної групи склали fT_3 — $3,7 \pm 0,1$ пмоль/л (10 перцентиль — 2,7 пмоль/л, 90 перцентиль — 4,5 пмоль/л), rT_3 — $20,5 \pm 2,5$ нг/дл (10 перцентиль — 12,0 нг/дл, 90 перцентиль — 29,0 нг/дл), fT_4 — $16,6 \pm 0,5$ пмоль/л (10 перцентиль — 13,0 пмоль/л, 90 перцентиль — 19,9 пмоль/л), ТТГ — $1,6 \pm 0,3$ мМЕ/л (10 перцентиль — 1,4 мМЕ/л, 90 перцентиль — 3,3 мМЕ/л). Зниження рівня тироїдних гормонів діагностували за умови показників, нижчих 10, підвищення — вищих 90 перцентилі.

Створення бази даних відносно стану здоров'я, перебігу ЦД у дітей та підлітків з синдромом нетироїдної патології, математичну обробку даних здійснювали за допомогою програм Fox Pro, Excel та Statgraphics. Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою непараметричних методів за критерієм Уїлкоксона, застосовували також кореляційний та регресійний аналіз.

Отримані результати свідчать про те, що нормальні показники fT_3 , fT_4 та ТТГ мали місце лише у $31,9 \pm 4,6$ % обстежених хворих. Як було показано раніше [2], серед дітей та підлітків, хворих на ЦД, найчастіше виявлялись такі варіанти дистирозу: із підвищеним рівнем ТТГ — $19,8 \pm 7,5$ %, з ізольованим зниженням fT_3 — $11,9 \pm 3,5$ % та ізольованим підвищенням fT_4 — $9,5 \pm 3,1$ %. Інші варіанти дистирозу були поодинокими. Слід зазначити що в цілому зниження периферичних одного або обох тироїдних гормонів виявляли в 31 ($24,6 \pm 4,7$ %) хворого, зокрема в 9 ($7,1 \pm 2,1$ %) — на фоні підвищеного рівня ТТГ.

Отримані дані показали, що ознаки так званого «синдрому нетироїдної патології» (СНП) мали місце лише у 18 % дітей та підлітків, хворих на ЦД, хоч різні варіанти патологічних змін тироїдного гормонального профілю виявлялись у 68 % хворих.

Поряд з цим, дослідження рівня rT_3 , підвищення якого вважають характерною ознакою СНП, показало, що у переважної більшості дітей та підлітків, хворих на ЦД, виявляється зниження цього показника (рис. 1), на фоні як підвищених, так і знижених рівнів периферичних тироїдних гормонів та ТТГ (рис. 2). При цьому найчастіше знижені рівні rT_3 виявляли в хворих із нормальними показниками fT_3 ($63,5 \pm 5,8$ %) і підвищеними показниками fT_4 ($61,5 \pm 6,3$ %).

Аналіз показників rT_3 у досліджуваних з ознаками лабораторного гіпотирозу (зниження fT_3 та/або fT_4) виявив їх стабільно низькі значення та відсутність відмінностей рівня rT_3 у осіб із супутнім підвищенням ТТГ ($11,7 \pm 2,7$ нг/дл) і нормальним рівнем ТТГ ($10,7 \pm 1,4$ нг/дл). Слід зауважити, що серед хворих дітей та підлітків з низькими рівнями одного чи обох периферичних тироїдних гормонів підвищені рівні rT_3 , тобто справжній СНП, виявлено лише у 2 ($1,6 \pm 1,5$ %), нормальні показники rT_3 — у 5

($4,0 \pm 2,1$ %), а знижені рівні, тобто справжній гіпотироз, — у 16 ($12,7 \pm 2,7$ %) осіб.

При цьому рівень ТТГ у дітей та підлітків із ЦД не може бути надійним маркером гіпотирозу (табл. 1), очевидно, через порушення тироїдної регуляції в умовах метаболічних порушень.

Так, у досліджуваних з лабораторним гіпотирозом (зниження тироїдних гормонів та зниження rT_3) рівень ТТГ підвищений мінімально ($3,1 \pm 0,3$ мМЕ/л) порівняно з показником ТТГ у хворих із СНП ($4,7 \pm 1,3$ мМЕ/л, $p < 0,05$), а співвідношення fT_4 /ТТГ у цій групі знижене ($5,10 \pm 0,48$) порівняно з контролем — ($6,42 \pm 0,47$), $p < 0,05$.

Співвідношення fT_3 / fT_4 у хворих з лабораторним гіпотирозом зменшене, тобто зсунуте в бік накопичення fT_4 , як на фоні нормального рівня rT_3 ($0,13 \pm 0,03$), так при його підвищенні ($0,10 \pm 0,01$) порівняно з контрольним показником ($0,23 \pm 0,01$, $p < 0,05$).

Слід також зазначити, що співвідношення fT_3 / rT_3 як показник накопичення rT_3 , було помітно знижене в хворих зі зниженими показниками fT_3 та/або fT_4 і підвищеним rT_3 , тобто при СНП ($0,07 \pm 0,02$), але подібні зміни спостерігалися і в групі хворих зі зниженими показниками fT_3 та/або fT_4 і нормальним рівнем rT_3 ($0,15 \pm 0,01$ порівняно з контрольним показником

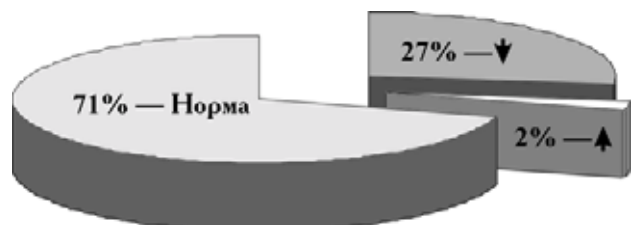


Рис. 1. Частота патологічних змін рівня реверсивного T_3 у дітей та підлітків, хворих на ЦД: ↓ — зниження вмісту гормонів; ↑ — його підвищення

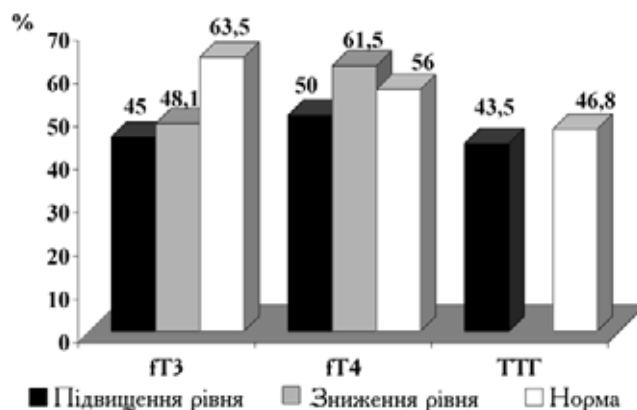


Рис. 2. Частота зниження рівня rT_3 залежно від патологічних змін тироїдних гормонів і ТТГ у дітей та підлітків, хворих на ЦД

Таблиця 1

Тироїдні гормони залежно від рівня rT_3 на фоні лабораторного гіпотирозу у дітей та підлітків, хворих на ЦД, $M \pm m$

Група хворих	n	fT_3 , пмоль/л	fT_4 , пмоль/л	rT_3 , нг/дл	ТТГ, мМЕ/л	fT_3 / fT_4	fT_3 / rT_3	fT_4 / ТТГ
↓ fT_3 і/або ↓ fT_4 і ↑ rT_3	2	$1,9 \pm 0,2$ #	$15,6 \pm 0,6$ * #	$25,5 \pm 1,5$ #	$4,7 \pm 1,3$ * #	$0,10 \pm 0,01$ #	$0,07 \pm 0,02$ #	$3,55 \pm 0,85$
↓ fT_3 і/або ↓ fT_4 і ↑ rT_3	16	$2,5 \pm 0,2$ #	$13,4 \pm 1,0$ * #	$8,6 \pm 0,5$ * #	$3,1 \pm 0,3$ #	$0,22 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,03$	$5,10 \pm 0,48$
↓ fT_3 і/або ↓ fT_4 і N ↑ rT_3	5	$2,3 \pm 0,2$ #	$16,7 \pm 0,6$	$20,4 \pm 2,5$	$2,6 \pm 0,6$	$0,13 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,01$	$8,4 \pm 3,9$
Контроль	25	$3,7 \pm 0,1$	$16,6 \pm 0,5$	$20,5 \pm 2,5$	$1,6 \pm 0,3$	$0,23 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$	$6,42 \pm 0,47$

Примітка. ↓ — зниження вмісту гормонів; ↑ — його підвищення; N — нормальний рівень гормонів; вірогідність відмінностей: * — $p < 0,05$ — відносно показників групи хворих із нормальним рівнем rT_3 ; # — $p < 0,05$ — показників контрольної групи.

ком — $0,23 \pm 0,01$, $p < 0,05$), що може відображати тенденцію до формування СНП у хворих на ЦД.

Отримані в попередніх дослідженнях результати та дані літератури [6, 7] відображують різноманітність взаємовідношень тироїдних гормонів і досліджуваних факторів (контрінсулярні гормони (СТГ та ін.), тирозв'язуючий глобулін (ТЗГ), цитокіни (ІЛ, ФНО) та ін.), характер яких відрізняється залежно від тривалості та компенсації ЦД у дитячому віці. Для уточнення цих зрушень проведений регресійний аналіз. Регресійні рівняння оцінювали для трьох груп досліджуваних залежно від тривалості захворювання (менше 1 року, 1–5 років та понад 5 років). Такий розподіл хворих здійснювали в зв'язку із припущенням, що тип порушень тироїдної регуляції відрізняється у хворих у період маніфестації ЦД і максимуму метаболічних порушень та в осіб із тривалим перебігом хвороби, коли адаптаційні можливості виснажуються.

За допомогою покрокової регресійної процедури були відібрані значущі показники, одним з яких став глікозильований гемоглобін. При цьому досягнутий рівень значущості для коефіцієнтів регресії досліджуваних показників не перевищував 0,001, а коефіцієнт детермінації становив $r^2 = 0,78–0,98$.

$rT_3 = 2,29HbA_1 + 0,53IL4 - 0,15IL6 + 0,09ФНО$ — тривалість ЦД менше 1 року,

$rT_3 = 1,70HbA_1 + 2,23СТГ - 0,30ТСГ$ — від 1 до 5 років,

$rT_3 = 2,10HbA_1 - 0,23СТГ - 0,19 ТСГ - 0,05IL4 + 6,06ФНО$ — більше 5 років.

Проведений регресійний аналіз показав, що найбільш стабільно на рівень rT_3 впливав HbA_1 , що може вказувати на роль декомпенсації вуглеводного обміну у виявленій тенденції до зниження rT_3 у дітей та підлітків, хворих на ЦД.

Отримані результати дозволяють припустити, що зниження рівня rT_3 може бути наслідком порушення процесів дейодування тиронінів у периферичних тканинах на фоні метаболічних порушень при ЦД у дітей, а виявлені у них патологічні зміни тироїдного гормонального профілю у більшості випадків не можуть бути віднесені до синдрому нетироїдної патології, описаного для дорослих хворих із соматичною патологією.

Таким чином, ЦД 1-го типу у хворих дитячого віку супроводжується значним зниженням вмісту реверсивного T_3 (у 72,0 % досліджуваних), незалежно від змін рівня периферичних тироїдних гормонів, що, можливо, зумовлене порушенням процесів їх дейодування на периферії та пов'язане з декомпенсацією вуглеводного обміну.

Виявлений у 68 % дітей та підлітків із ЦД дистироз не може бути віднесений до так званого «синдрому нетироїдної патології» через відсутність характерного для нього підвищення вмісту реверсивного T_3 (виявляється лише у 2 % випадків).

Література

1. Будрейко О.А. // *Ендокринолог.* — 2005. — № 2, вип. 10. — С.166–172.
2. Будрейко О.А., Нікітіна Л.Д., Філіпова Н.В., Чумак С.О. Деякі аспекти діагностики дистирозу при цук-

ровому діабеті у дітей та підлітків // *Експерим. та клінічн. ендокринологія: фундаментальні та прикладні питання (П'ять Данілевські читання): Матер.наук.-практ.конф. з міжнар. участю.* — Харків, 2006. — С.26.

3. Трошина А.В., Абдулхабірова Ф.М. // *Пробл. ендокринолог.* — 2001. — Т. 47, №6. — С. 34–36.
4. Будневский А.В., Грекова Т.И., Бурлачук В.Т. // *Клин. тиреодол.* — 2004. — Т. 2, №1. — С. 5–9.
5. Браверман Л.И. *Болезни щитовидной железы.* — М., 2000. — 417 с.
6. Теппермен Дж., Теппермен Х. *Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс.* — М.: Мир, 1989. — 656 с.
7. Будрейко О., Філіпова Н., Нікітіна Л., Чумак С. *Дистироз та порушення функції печінки у дітей, хворих на цукровий діабет // Експериментальна та клінічна ендокринологія: від теорії до практики (Шості Данілевські читання).* — Харків, 2006. — С. 26–27.

Д. І. Дзевицький, О. В. Владимиров,
Н. А. Кучеренко

Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України,

Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечнікова

Радіонуклідна діагностика стану мікроциркуляції в глибоких тканинах гомілки при компресійних синдромах, обумовлених хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок

Radionuclide diagnosis of microcirculation in deep tissues of the leg at compression fractures due to chronic venous insufficiency of extremities

Із прогресуванням недуги у хворих на хронічну венозну недостатність нижніх кінцівок (ХВН) розвиваються порушення мікроциркуляції (МЦ), які стають причиною розвитку склеротичних змін шкіри та підшкірної клітковини — ліподерматосклерозу [1], поряд з чим формується склероз фасцій [2], що, як вважається, призводить до стиснення у фасціальних футлярах м'язів гомілки, їх атрофії та жирової дистрофії, пов'язаних із ішемією й гіпоксією, а також порушення роботи усіх компонентів венозної помпи, що посилює флебогіпертензію та тяжкість ХВН [3, 4]. Розвиток ліподерматосклерозу проявляється стійким підвищенням тканинного тиску (ТТ), що розцінюється як хронічний стан — фасціокомпресійний синдром (ФКС) [3]. Деякі автори виділяють дві форми ФКС: першу, зумовлену склеротичним ураженням шкіри, підшкірної основи та фіброзом глибокої фасції гомілки, та другу — «м'якотканинну», зумовлену циркулярним дерматоліпофіброзом, причому, фіброз фасцій не є обов'язковим компонентом [5]. Але сучасні повідомлення не висвітлюють причин розвитку розладів нервово-м'язового апарату нижніх кінцівок [4, 6, 7]. У доступній літературі ми також не виявили даних щодо стану МЦ у глибоких тканинах нижніх кінцівок та її змін під впливом фізичного навантаження.

Таким чином, оцінка стану МЦ у глибоких тканинах гомілки надасть додаткову інформацію про причини розвитку й тяжкість функціональних порушень при ХВН та дозволить обґрунтувати вибір заходів медичної реабілітації у цих хворих.

Ми поставили за мету розробити спосіб прямої радіоізотопної діагностики ФКС і оцінити стан МЦ у глибоких тканинах гомілки та його зміни під впливом ортостатичного навантаження для визначення ролі факторів компресії у розвитку порушень МЦ у глибоких тканинах гомілки у хворих на ХВН.

Ми дослідили результати обстеження 15 хворих, у яких були виявлені ознаки ХВН на обох нижніх кінцівках, причинами розвитку якої у 7 (46,7 %) випадках була варикозна та у 3 (20,0 %) — післятромбофлебітична хвороба, у 5 (33,3 %) пацієнтів післяфлебітичне ураження однієї кінцівки поєднувалося з варикозною хворобою іншої. Серед обстежених було 5 жінок та 10 чоловіків, їх середній вік склав $49,8 \pm 10,9$ року. Критеріями виключення з дослідження були артеріальна та лімфатична недостатність нижніх кінцівок і захворювання, які супроводжуються ураженням нервово-м'язового апарату нижніх кінцівок. Всім хворим проведено двобічне (30 кінцівок) комплексне інструментальне обстеження — ультразвукове дуплексне ангиосканування венозної системи нижніх кінцівок — на апараті HDI 1500 фірми ATL (США), визначення ТТ за методикою Т. Е. Whitesides (1975 р.) у модифікації В. І. Гайовича та співавт. (1992 р.) [7] та радіоізотопне дослідження МЦ у м'яких тканинах гомілки — на однофотонному емісійному томографі ГКС-301-Т («Тамара») за розробленим способом діагностики ФКС (декларційний патент України на винахід №76060).

Для кількісної оцінки стану та змін МЦ під впливом ортостатичного навантаження ми розробили спосіб діагностики ФКС, позбавлений недоліків відомого способу оцінки МЦ за Lassen та співавт. [8]: малого об'єму внутрітканинного депо ізотопу, складності вірогідного визначення глибокої анатомічної структури, в яку вводиться ізотоп, використання високорадіотоксичного NaI^{131} , високої швидкості ре-

зорбції болосу за рахунок значного збільшення тканинної перфузії під час фізичного навантаження [9], статичного характеру дослідження. Згідно із запропонованим способом у створене при вимірюванні ТТ депо ізотонічного розчину натрію хлориду вводили болос розчину технецію-99m-пертехнетату активністю 10 МБк — по 1 мл. У такий спосіб було досягнуто уповільнення резорбції болосу ізотопу із субфасціальних депо рідини без його «розтікання» субфасціальним простором.

Реєстрацію проводили 1 кадр на 10 секунд на матрицю 64×64 . Перший збір у стані функціонального спокою проводили протягом 10 хв. Потім хворий 30 хв ходив у повільному темпі, після чого аналогічно проводили другий збір. Для визначення кількісних показників швидкості резорбції болосу обчислювали значення коефіцієнта елімінації ізотопу з тканинних депо (К) у двох дослідженнях за формулою

$$K = N_2 / N_1 \cdot 100,$$

де N_2 — кількість відліків у кінці збору,
 N_1 — на початку збору.

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням програмних пакетів EXCEL 2000 та Statistica 6.0. Вірогідність відмінностей і залежностей показників оцінювали із застосуванням непараметричних критеріїв Манна-Уїтні та Спірмена. Вірогідними вважали показники при критичному рівні значущості $p < 0,05$.

Результати інструментального обстеження були поділені на 3 групи спостережень залежно від тяжкості ХВН за класифікацією Є. Г. Яблукова (1999): 1-шу склали 8 кінцівок з 0 та I ступенем ХВН, 2-гу — 10 з II, 3-тю — 12 з III її ступенем. У всіх хворих сонографічно виявлено рефлюкс поверхневими та/або глибокими венами нижніх кінцівок у поєднанні з рефлюксом перфорантними венами гомілки, однак залежності клінічної тяжкості захворювання від характеру ураження венозної системи визначено не було.

Результати дослідження продемонстрували зростання ТТ, уповільнення резорбції болосу у стані спокою та його прискорення після усунення впливу ортостатичної венозної гіпертензії під час фізичного

Показники ТТ і К залежно від клінічної тяжкості ХВН, Ме (25–75%)

Показник	Група спостережень		
	I (n = 8)	II (n = 10)	III (n = 12)
ТТ у кліностазі, мм. рт. ст. *	10,00 (10,00–20,00)	30,00 (20,00–40,00)	30,00 (20,00–35,0)
p **		< 0,002	< 0,002
ТТ в ортостазі, мм рт. ст.	25,00 (20,00–35,00)	50,00 (40,00–60,00)	60,00 (50,00–70,00)
p **		< 0,005	< 0,0005
К у стані спокою	75,17 (71,17–83,27)	65,19 (40,25–71,86)	66,28 (60,11–75,34)
p **		< 0,01	< 0,05
К після навантаження	78,07 (69,11–80,87)	80,42 (77,12–90,05)	86,43 (82,36–89,07)
p **		> 0,05	< 0,005

* Якщо ТТ при вимірюванні у кліностазі був меншим 20 мм рт. ст., для подальшої обробки цьому показнику присвоювали значення 10 мм рт. ст.; ** порівняно з 1-ю групою спостережень.

навантаження залежно від клінічної тяжкості захворювання (таблиця). Встановлено, що в міру прогресування ХВН значущі відмінності показників ТТ у кліно- та ортостазі спостерігалися порівняно з 1-ю групою спостережень, де вони не відрізнялися від нормальних показників [10]. При такому розподілі спостережень це може свідчити про те, що при тяжких формах ХВН відбувається декомпенсація патологічного впливу венозної гіпертензії на м'які тканини у вигляді їх стійкого набряку. При чому значуще прискорення швидкості резорбції болюсу при тяжких формах ХВН (II та III групи спостережень) у стані спокою можна пояснити компенсаторним посиленням МЦ у набряклих тканинах, у той час як значуще уповільнення резорбції болюсу у III групі спостережень свідчить про декомпенсацію МЦ у глибоких тканинах після фізичного навантаження. Відсутність значущих відмінностей швидкості резорбції болюсу після навантаження у II групі спостережень порівняно з I та III групами вказує на різноспрямований характер їх змін у таких хворих.

Вірогідність залежностей показників ТТ у кліностазі від К та характеру їх зв'язку у стані спокою ($r = -0,47$, $\rho < 0,01$) і в ортостазі та після навантаження ($r = 0,59$, $\rho < 0,001$) у сукупності спостережень свідчить про провідну роль набряку субфасціальних м'яких тканин, який посилюється під впливом фізичного навантаження, у розвитку порушень МЦ у глибоких тканинах гомілки.

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на те, що при ХВН розвиваються розлади МЦ у глибоких тканинах гомілки, які залежать від ступеня набряку тканин, спричиненого дією ортостатичної венозної гіпертензії. Вірогідна кореляція кількісних характеристик МЦ з показниками ТТ дозволяє вважати вплив ФКС однією з причин розвитку порушень МЦ у глибоких тканинах гомілки.

Розроблений спосіб діагностики фасціокомпресійного синдрому дозволяє кількісно оцінити стан мікроциркуляції у глибоких тканинах гомілки та його зміни під впливом фізичного навантаження при ХВН. Результати дослідження дають можливість визначити, що зміни мікроциркуляції у глибоких тканинах гомілки при ХВН зумовлені сукупною дією фасціокомпресійного синдрому та ортостатичної венозної гіпертензії.

Клініко-прогностичне значення змін мікроциркуляції у глибоких тканинах гомілки при ХВН, їх вплив на розвиток і прогресування розладів нервово-м'язового апарату нижніх кінцівок та пов'язаного з цим вибору лікувальної тактики потребують подальшого вивчення.

Література

1. Stacey M. C., Burnand K. J., Bhogol B. S., Black M. M. // *Cardiol. Surg.* — 2000. — Vol. 8, № 5. — P. 372–380.
2. Ramelet A. A., Monts M. *Phlebology, the guide.* — Paris, France, 1999. — 384 p.
3. Schmeller W., Gmelin E., Rosental N. // *Phlebol. Proctol.* — 1989. — Bd. 18. — P. 175–181.
4. Wang Kun, Qiao Zhen-Rong, Shi De // *Clin. J. Bases and Clin. In Gen. Surg.* — 2002. — Vol. 9, № 1. — P. 53–55.

5. Дрюк Н.Ф., Чернуха Л. М., Фурманенко Е. Д. // *Клін. хірургія.* — 2002. — № 9. — С. 9–13.
6. Gozke E., Celebi D., Biber S. et al. // *Phlebology.* — 2005. — Vol. 20, № 3. — P. 127–131.
7. Wang Kun, Qiao Zhen-Rong, Shi De // *Chin. J. Gen. Surg.* — 2001. — Vol. 10, № 6. — P. 506–510.
8. *Руководство по ядерной медицине / Под ред. Т. П. Сиваченко.* — К.: Вища шк., 1991. — 356 с.
9. Агаджанян Н. А., Тель Л. З., Циркин В. И., Чеснокова С. А. *Физиология человека.* — М.: Мед. книга. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. — 526 с.
10. Чернуха Л. М., Дрюк Н.Ф. *Трофічні виразки при захворюваннях вен нижніх кінцівок. Патогенез, діагностика, лікування: Метод. рекомендації.* — К., 2001. — 16 с.

М.П. Дикий

Національний науковий центр «Харківський фізико-технічний інститут» НАН України

Методи одержання ізотопів для радіотерапії на лінійних прискорювачах електронів з використанням Оже-електронів Methods of isotope production using linear electron accelerators for radiotherapy with Auger electrons

Сучасна ядерна медицина зробила значний крок вперед у зв'язку зі створенням техніки роботи з нуклеїновими кислотами, секвестрування ДНК, оборотної транскрипції, ланцюгових реакцій полімераз, що дозволяє сподіватися на ефективне використання цих підходів для лікування багатьох захворювань, зокрема й злоякісних. Існують численні способи транспорту сполук до клітин. І найефективнішим у цьому випадку є застосування мічення сполук ізотопів, які мають великі питомі втрати енергії та малі пробіги.

Ще в 1926 р. Regand та Lacassagne [1] відзначали, що ідеальним агентом для ракової терапії має бути важкий елемент, здатний емітувати радіацію молекулярного розміру. Цей елемент необхідно направляти до організму і селективно фіксувати в протоплазмі клітини для її знищення. На даний момент це можна сформулювати таким чином, що оптимальним варіантом впливу на ракову клітину є введення радіоактивного ізотопу в ядро і руйнування ДНК мінімально можливим радіаційним впливом. Ефективним варіантом реалізації цього завдання є використання ізотопів, які розпадаються з випромінюванням Оже-електронів.

Питома ефективність використання енергії електронів у разі транспортування ізотопів у ядро клітини в 100–300 разів вище, ніж при традиційному опромінюванні злоякісної пухлини зовнішнім випромінюванням або при використанні ізотопів зі значно більшими енергіями часток (гамма-випромінювання, електрони) [2–10]. Можливими кандидатами для використання Оже-випромінювачів є такі ізотопи: галогени ^{125}I , ^{123}I , $^{80\text{m}}\text{Br}$, ^{77}Br та метали ^{201}Tl , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{55}Fe , ^{51}Cr . З цих ізотопів $^{195\text{m}}\text{Pt}$ характеризується найвищим виходом Оже-електронів. Їх се-

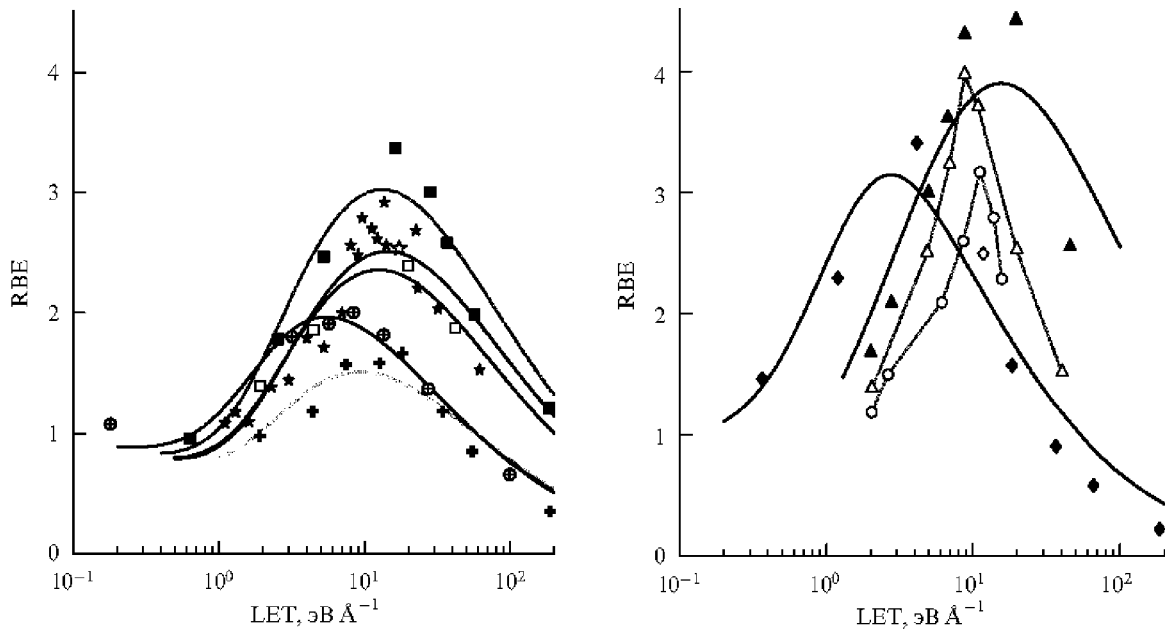


Рис.1. Відносна біологічна ефективність (RBE) залежно від ЛПЕ (LET) для різних типів опромінення при дії на різні органи і організми: ■, ⊕, Δ, ★ — клітини людини, □ — HeLa, + — CH₂B₂, ▲ — хом'яки V-79, ◆ — лімфоцити людини, Δ — легеня плода людини, ○ — CFU-S in vivo

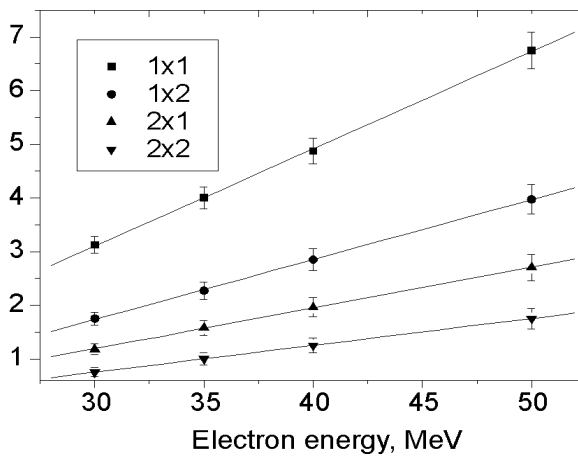


Рис. 2. Активність різних мішеней при насиченні залежно від енергії електронів пучка (струм 200 мкА). Символи — циліндричні мішені з платини природного ізотопного складу (діаметр × висоту, см)

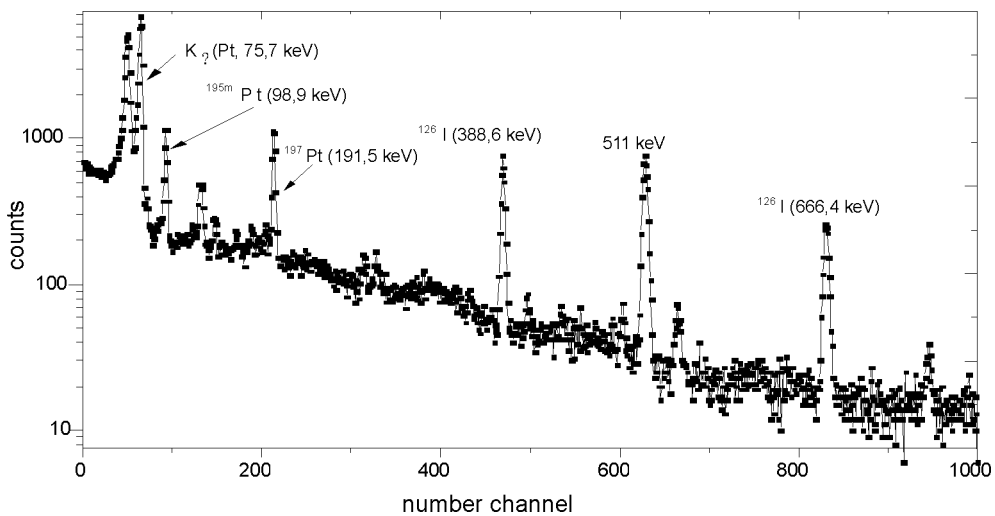


Рис. 3. Спектр гамма-випромінювання радіоактивної цисплатини при енергії електронів 26 МеВ

редня кількість для ^{195m}Pt становить 33 електрони, для ^{125}I — 21, для ^{123}I — 11, для ^{111}In — 1,8.

Одним з найкращих ізотопів для радіотерапії можна вважати ^{195m}Pt . Це зумовлене насамперед існуванням носія радіоактивної платини в ядро клітини — цисплатини. Найбільш інтенсивні електрони внутрішньої конверсії зумовлені МХУ Оже-електронами, що мають $E = 2,417$ кеВ та становлять 3,22 на один розпад ^{195m}Pt . Їх лінійна передача енергії (ЛПЕ) складає 9,5 кеВ/мкм, пробіг — 0,25 мкм. Тому для інкорпорованої молекули цисплатини пробіг Оже-електронів буде в межах ядра клітин. У таких же межах зупиняться LMM й LMX Оже-електрони з енергіями 7,4 та 9,7 кеВ (0,8 і 0,52 на розпад ^{195m}Pt , відповідно).

Виділення енергії електронів внутрішньої конверсії у сфері діаметром 5 нм при розпаді ізотопів становить для ^{195m}Pt — 2000, ^{125}I — 1000, ^{123}I — 550, ^{111}In — 450 еВ.

Можливим поясненням посиленої дії Оже-електронів є також значне підвищення відносної біологічної ефективності випромінювання для значень лінійної передачі енергії 2–10 еВ/А. Таке значення ЛПЕ реалізується для більшості Оже-електронів від ізотопів, які, як передбачається, використовуватимуть у ядерній медицині (рис. 1) [11].

Відразу з відкриттям дії цисплатини на злоякісні пухлини були розпочаті дослідження з її мічення радіоактивними ізотопами платини [12–15]. Але низька питома активність використовуваних ізотопів не дозволила одержати істотних результатів з терапії злоякісних пухлин.

У цьому напрямку найбільших результатів досягли дослідники США [16], які шляхом використання потужностей найбільш інтенсивного реактора світу ($2,5 \cdot 10^{15}$ нейтронів/см²с) при опромінуванні ізотопу ^{193}Ir спромоглися одержати ізотоп ^{195m}Pt з питомою активністю 60–80 мКі/мг.

Виробництво ^{195m}Pt з високою питомою активністю можливе на циклотроні CV28 у реакції $^{192}\text{Os}(\alpha, n)^{195m}\text{Pt}$. При струмі 20 μA і $E = 28$ МеВ вихід ^{195m}Pt на мішені Os природного ізотопного складу становить 1 мКі/добу, що за продуктивністю поступається методам його одержання з використанням гальмівного випромінювання прискорювачів електронів [17].

Використання потужнострумове прискорювача ННЦ ХФТІ для опромінування платини природного ізотопного складу електронами з інтенсивністю 200 мкА і енергією 30 МеВ дозволяє одержати сумарну питому активність ^{195m}Pt і ^{193m}Pt 7 мКі/мг (рис. 2). Для збагаченої мішені платини-196 питома активність досягає 15 мКі/мг. Також можливе підвищення інтенсивності потоку електронів до 400–600 мкА. Це дозволяє одержати питому активність платини-195м при використанні збагаченої мішені на рівні 40 мКі/мг, що тільки вдвічі поступається результатам дослідників США [16].

Безпосереднє опромінування на реакторах лікарських форм цисплатини у вигляді розчину без знач-

них порушень її хімічної структури дозволяє одержувати питому активності препаратів на рівні 30–80 Бк/мг [18]. При опромінуванні гальмівним випромінюванням електронів кристалічної форми цисплатини одержано її питому активність до 2000 Бк/мг без значних порушень цілісності [19]. Спектр гамма-випромінювання для даного випадку наведено на рис. 3. Можна бачити, що синтез кристалічної цисплатини реалізувався з використанням хімічних сполук йоду.

Кардинальним вирішенням проблеми одержання ^{195m}Pt з високою питомою активністю є використання (γ, α) , (γ, pr) реакцій на потужних прискорювачах електронів.

Питомі активності ^{195m}Pt до 10 Кі·мг⁻¹ можуть бути реалізовані при використанні реакції $^{199}\text{Hg}(\gamma, \alpha)^{195m}\text{Pt}$. Виділення ^{195m}Pt із ртуті здійснювали за допомогою електролізу. Вихід ^{195m}Pt на лінійному прискорювачі електронів при струмі 200 μA і $E = 30$ МеВ становить близько 30 мКі/добу на ртутній мішені природного ізотопного складу.

У НДК «Прискорювач» ННЦ ХФТІ розроблено метод одержання ізотопу платини ^{195m}Pt у реакції $^{197}\text{Au}(\gamma, \text{pr})^{195m}\text{Pt}$ на лінійному прискорювачі електронів з енергією 34 МеВ, струмом 200 мкА. Як мішень використовували зразок золота 1 г (99,9 %). Розроблено технологію виділення ^{195m}Pt з мішені цього металу за допомогою екстракції етилацетатом. Реалізовано синтез цисплатини з одержаного радіоактивного ізотопу ^{195m}Pt . Проведені попередні експерименти щодо дії радіоактивної цисплатини на пухлини у тварин дозволяють твердити про перспективність її застосування у медичних закладах України. Вихід ^{195m}Pt на лінійному прискорювачі електронів при струмі 400 мА і $E = 30$ МеВ може складати близько 50 мКі/добу.

Отже, в НДК «Прискорювач» ННЦ ХФТІ розроблені технології одержання ізотопу ^{195m}Pt — одного з найефективніших Оже-випромінювачів для ядерної медицини з використанням наступних ядерних реакцій $^{197}\text{Au}(\gamma, \text{pr})^{195m}\text{Pt}$, $^{199}\text{Hg}(\gamma, \alpha)^{195m}\text{Pt}$. Експериментальні дослідження дії радіоактивної цисплатини на пухлини у тварин показали можливість значного зниження дози препаратів на основі платини і, відповідно, зменшення її токсичної дії.

Література

1. Regaud C., Lacassagne A. // *Radiophysiol. Radiother.* — 1927. — Vol. 4. — P. 95–116.
2. Feinendegen I.E. // *Radiat. Environ. Biophys.* — 1975. — Vol. 12. — P. 85–99.
3. Adelstein S.J., Kassis A.I. // *Nucl. Med. Biol.* — 1987. — Vol. 14. — P. 165–169.
4. Kassis A.I., Adelstein S.J., Haycock C.K. et al. // *Radiat. Res.* — 1982. — Vol. 90. — P. 362–373.
5. Waliska M.A., Adelstein S.J., Kassis A.I. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 2001. — Vol. 77. — P. 625–630.
6. Dadachova E., Howell R.W., Bryan R.A., Frenkel A., Nosanchuk J.D., Casadevall A. // *Rad. Susceptibil. Hum. Pathogens.* — 2004. — Vol. 45, № 2. — P. 313–320.
7. Xue L.Y., Butler N.J., Makrigiorgos G.M., Adelstein S.J., Kassis A.I. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99, № 21. — P. 13765–13770.
8. Hall E.J., Mitchell S., Brenner D.J. // *Radiat. Res.* — 2004. — Vol. 161. — P. 117–118.

9. Zhou H., Randers-Pehrson G., Suzuki M., Waldren C.A., Hei T.K. // *Radiat. Prot. Dosim.* — 2002. — Vol. 99. — P. 227–232.
10. Zhou H., Suzuki M., Geard C.R., Hei T.K. // *Mutat. Res.* — 2002. — Vol. 499. — P.135–141.
11. Быков В.М., Степанов С.В. // *УФН.* — 2006. — Т. 176, №5. — С. 487–506.
12. Lange R.C., Spencer R.P., Harder H.C. // *J. Nucl. Med.* — 1972. — Vol. 13. — P. 328–330; 1973. — Vol. 14. — P. 191–195.
13. Wolf W., Manaka R. // *J. Clin. Hemat. Oncol.* — 1977. — Vol. 7. — P. 79–94.
14. Wolf W., Manaka R., Leh F. // *Ibid.* — P. 741–755.
15. Smith P.H.S., Taylor D.M. // *J. Nucl. Med.* — 1974. — Vol. 15. — P. 349–351.
16. F.F.Knapp Jr. et al. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* — 2005. — Vol.263. — P. 503–515.
17. Progress report on nuclear data research in the Federal republic of Germany // *Forschungszentrum Juilich GmbH, Juilich, FRG, 2005.* — 81 p.
18. Leal A.S., Junior A.D.C., Abrantes F.M., de B.C. Menezes M.A., Ferras V., Cruz T.S., Cardoso V.N., de Oliveira M.C. // *Appl. Radiat. Isotop.* — 2006. — Vol. 64, № 2. — P.178–181.
19. Дикий Н.П., Довбня А.Н., Ляшко Ю.В., Медведева Е.П., Медведев Д.В., Уваров В.Л. // *Тез. докл. 56 Межд. конф. по проблемам ядерной спектроскопии и структуре атомного ядра «Ядро-2006».* — Саров, 2006. — С. 288.

Г.А. Зубкова, В.В. Марков, Є.В. Лучицький,
В.М. Славнов, В.М. Рибальченко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», Київ

Використання радіоімунологічних методів дослідження для оцінки функціонального стану ендокринних залоз у хворих на цукровий діабет типу 2 з метаболічним синдромом **The use of radioimmune study for assessment of the functional state of endocrine glands in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome**

Метаболічний синдром — це симптомокомплекс поєднаних між собою патологічних станів (інсуліно-резистентності, ожиріння, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, артеріальної гіпертензії). Метаболічному синдрому (МС) належить провідна роль у патогенезі розвитку цукрового діабету ЦД 2-го типу (ЦД-2).

Резистентність периферичних тканин до дії інсуліну вважають центральною ланкою патогенезу ЦД-2, порушення толерантності до глюкози є однією з патогенетичних характеристик ожиріння, яке розглядають як зв'язок між інсулінорезистентністю та ЦД [1–3]. Дані літератури свідчать, що збільшення маси тіла прямо пов'язане з ризиком розвитку цілої низки захворювань. Так, ризик розвитку ЦД-2 вдвічі збільшується при ожирінні I ступеня, і в 5 разів — при II, в 10 — при III–IV ступені. Крім того, відомо, що близько 80 % хворих на ЦД-2 страждають на ожиріння [4, 5].

Сьогодні близько 7 % дорослого населення світу мають цю патологію. За даними австралійських дослідників, частота метаболічного синдрому досягла 30 % популяції. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2025 року кількість таких людей збільшиться вдвічі [4, 5]. Ожиріння — результат тривалого порушення енергетичного балансу, коли надходження енергії в організм з їжею перевищує його енергетичні витрати. Важливою складовою механізмів патогенезу ожиріння є власне жирова тканина, якій притаманні ауто- і паракринна функції.

Речовини, що виділяються жировою тканиною, справляють різноманітну біологічну дію і можуть впливати на активність метаболічних процесів у тканинах і різних системах організму або безпосередньо, або опосередковано через нейроендокринну систему, взаємодіючи з гормонами гіпофіза, катехоламінами, інсуліном. Суттєву роль у ожирінні відіграє порушення функціонального стану ендокринних залоз. Водночас дані літератури стосовно рівня гормонів у таких хворих неоднозначні.

Метою нашого дослідження було визначити рівень інсуліну, кортизолу, альдостерону, АКТГ, СТГ у хворих даного контингенту із МС.

Обстежено 124 пацієнти віком 40–65 років з ЦД-2 і МС з тривалістю захворювання 0,5–12 років (МС і ожиріння I ступеня — 28; МС і ожиріння II–III ступеня — 25; МС і ЦД-2 середньої тяжкості — 27; МС і ЦД-2, тяжка форма — 20; ця ж недуга без МС — 24). До контрольної групи увійшли 20 умовно здорових донорів відповідної вікової категорії. Обстежені не мали тяжких діабетичних ангіопатій, перенесених раніше вірусних гепатитів та алкоголізму.

Концентрацію гормонів у сироватці крові визначали радіоімунологічним методом за допомогою наборів фірми Immunotech (Чехія).

У результаті проведених досліджень встановлено, що рівень інсуліну був вірогідно підвищений у групах пацієнтів з МС та ожирінням II–III ступеня, МС і ЦД-2 середньотяжкої і тяжкої форми. У хворих із МС та ожирінням I ступеня і пацієнтів із ЦД-2 невеликої тривалості вірогідних змін концентрації інсуліну у сироватці крові не спостерігалось. Середній рівень кортизолу у крові був підвищений лише у пацієнтів із МС та ЦД-2 середньотяжкої і тяжкої форми. Середня концентрація альдостерону так само була підвищена тільки у групах пацієнтів із МС та ЦД-2 середньотяжкої і тяжкої форми захворювання. Тобто спостерігаються однонаправлені зміни продукції кортизолу й альдостерону в обстежених нами групах. Середній рівень АКТГ був вірогідно підвищений у хворих на МС з ожирінням II–III ступеня, МС та ЦД-2 середньотяжкої і тяжкої форми. Середній рівень СТГ крові був вірогідно знижений у всіх групах обстежених пацієнтів за винятком групи із МС та ожирінням I ст (таблиця).

Інсулінорезистентність у хворих на МС та ЦД-2 компенсується надмірною продукцією β -клітинами інсуліну, що підтримує нормоглікемію. Тому гіперінсулінемія, яку ми спостерігали у хворих на МС з

Група обстежених	Інсулін, мкОД/мл	Кортизол, нмоль/л	АКТГ, пмоль/л	СТГ, нмоль/л	Альдостерон, пмоль/л
Контрольна група, n = 22	10,9 ± 1,2	330,2 ± 26,4	12,32 ± 0,9	3,5 ± 0,4	380,5 ± 21,4
МС (ожиріння I ст.), n = 28	13,2 ± 1,0 p > 0,05	346,8 ± 18,2 p > 0,05	14,3 ± 0,9 p > 0,05	2,4 ± 0,32 p > 0,05	401,9 ± 22,6 p > 0,05
МС (ожиріння II-III ст.), n = 25	16,4 ± 0,8 p < 0,05	362,6 ± 26,2 p > 0,05	16,4 ± 2,3 p < 0,05	2,0 ± 0,2 p < 0,05	453,9 ± 24,7 p > 0,05
ЦД типу 2	12,2 ± 3,2 p > 0,05	349,6 ± 29,2 p > 0,05	15,9 ± 1,2 p > 0,05	1,9 ± 0,1 p < 0,05	501,7 ± 2,2 p > 0,05
МС + ЦД-2 (середня тяжкість) n = 27, тривалість ЦД 3,29 ± 0,9 років	17,4 ± 0,9 p < 0,05	418,6 ± 9,1 p < 0,05	16,3 ± 2,3 p < 0,05	1,5 ± 0,2 p < 0,05	454,8 ± 25,6 p < 0,05
МС + ЦД-2 (тяжка форма) n = 20, тривалість ЦД 7,3 ± 1,2 років	16,9 ± 1,4 p < 0,05	437,6 ± 25,8 p < 0,05	16,7 ± 2,3 p < 0,05	1,4 ± 0,4 p < 0,05	562,4 ± 34,6 p < 0,05

Примітка. Р – порівняно з групою умовно здорових людей (контрольна група).

ожирінням II–III ступеня, прирівнюється до маркерів інсулінорезистентності та вважається провісником початку ЦД. За даними літератури, в подальшому, при зростанні ступеня інсулінорезистентності, β-клітини не в змозі компенсувати гіперглікемію, що призводить до їх виснаження [6–9]. Можна припустити, що у хворих на ЦД-2 з МС підвищений рівень інсуліну може спостерігатись довгі роки, а тривалість цього періоду залежить від того, наскільки довго β-клітини можуть секретувати достатню кількість інсуліну для подолання резистентності.

Отримані нами дані з вивчення рівня гормонів підтверджують нейроендокринну теорію розвитку інсулінорезистентності, запропоновану В.А. Алмазовим із співавт. [10]. В її основі лежить вікове підвищення активності гіпоталамуса, переважно системи АКТГ–кортизол, що призводить до помірного перманентного надлишку кортизолу. Останній стимулює кортизол-залежну ліпопротеїдліпазу на капілярах жирових клітин верхньої половини тулуба, черевної стінки та вісцерального жиру, що призводить до збільшення його відкладення, розвитку гіпертрофії жирових клітин і адипозного ожиріння. За даними літератури, у частини хворих на ЦД-2 виявлено підвищення рівня АКТГ та кортизолу. Вираженість змін зростала із збільшенням тривалості захворювання. Кортизол уповільнює перебіг запальних процесів, гальмує імунні реакції, що сприяє хронізації запального процесу [11].

Підвищений рівень альдостерону корелює з артеріальною гіпертензією, яка також є складовою МС.

Відомо, що СТГ стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів, викликає активацію всіх типів фагоцитів, збільшує продукцію пероксид-аніону та проліферативну активність лімфоцитів, є одним з ключових факторів підвищення активності альдегідоксидази. Зниження базального рівня СТГ у крові виявлено у хворих на ЦД-2. Зафіксовано вірогідну кореляцію між рівнем СТГ і показниками метаболізму глюкози у хворих на ЦД-2 та у здорових. Перебіг тяжких соматичних захворювань супроводжується зміною стану гіпоталамо-гіпофізарної системи з виникненням катаболічного стану: зниженням вмісту СТГ у поєднанні з гіпотирозом, гіпогонадізмом, гіпокортицизмом [12].

Література

1. Аметов А.С. // Тер. архив. — 2002. — Т. 74, №10. — С. 5–7.
2. Целуйко В.И., Чернишов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром. — Харьков: Гриф, 2002. — 248 с.
3. В.Г.Науменко // Ліки Укр. — 2003. — Т. 75, №10. — С. 21–24.
4. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому. — Київ — Чернівці, 2005. — 185 с.
5. Мітченко О.І. // Нова мед. — 2004. — Т. 3, № 14. — С. 20–24.
6. Reaven G.M. // J.Clin. Endocrinol. & Metabol. — 2003. — Vol. 88, № 6. — P.2399–2403.
7. Reaven G.M. // Diabet. Care — 2004. — Vol. 27. — P. 1011–1012.
8. Osei K., Rhinesmith S., Gaillard T., Schuster D. // Afric. Americ. Diabet. Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1439–1446.
9. DeFronzo R.A., Simonson D.C., Del Prato S. // Diabet. — 1985. — Vol. 34. — P. 87A.
10. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. // Тер. архив. — 1999. — №10. — С. 18–22.
11. Красильникова Е.И., Алмазов В.А., Благосклонная Я.В. // Клин. мед. — 1996. — №8. — С. 40–43.
12. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Универсум publishing, 1998. — 352 с.

О.В. Копилова, О.А. Степаненко,
С.К. Гаєва, К.В. Грищенко

Науковий центр радіаційної медицини
АМН України, Київ

Особливості функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи у дітей з пубертатним диспітуїтаризмом, народжених від учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС

The function of hypothalamo-hypophyseal-thyroid system in children with pubertate dyspituitarism born from participants of Chernobyl accident clean-up

Оцінка стану тироїдної системи дітей, народжених від опромінених радіоїдом та іншими радіонуклідами батьків унаслідок катастрофи на ЧАЕС, має суттєве значення для розуміння можливих наслідків у

розвитку ендокринної патології. Тривалі спостереження за дітьми, які народилися в сім'ях учасників ліквідації катастрофи на ЧАЕС, свідчать про високу частоту захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) (45,3 проти 28,8 % у дітей неопромінених осіб) [1–4]. У значної частини даної категорії обстежуваних виявляли відносну функціональну недостатність ЩЗ, прояви пубертатного диспитуїтаризму, що може бути зумовлено певними нейроендокринними розладами на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи, коли порушується синхронність дозрівання ядер гіпоталамуса, що призводить до тривалої неритмічної стимуляції передньої долі гіпофіза та підвищення секреції тропних гормонів. Відповідно виникає гіперстимуляція функції органів мішеней, що стає основою розвитку дисрегуляторних розладів пубертатного періоду і може призводити до маніфестації порушень сомато-статевого розвитку [5, 6].

В період становлення репродуктивної функції у цих дітей спостерігається прискорене дозрівання з більш ранньою появою вторинних статевих ознак і частішими розладами менструальної функції. Аналіз результатів гормональних досліджень показав збільшення частоти прискорення процесів статевого дозрівання та зрілості кісткової системи [7].

Метою дослідження стало вивчення впливу опроміненої ЩЗ батьків — учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС йодного періоду на формування тироїдної патології та порушень сомато-статевого розвитку у їх нащадків з проявами пубертатного диспитуїтаризму.

В дослідженні брали участь 172 дітей віком 12–17 років, які народилися від учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС. Проводилося клінічне обстеження, визначався вміст гормонів у сироватці крові — тиротропний гормон гіпофіза (ТТГ), вільний тироксин (FT4), гонадотропіни (ЛГ, ФСГ) з використанням РІА-тест наборів фірми "Immuno-tech" (Прага) на апараті гамма-лічильник "Berthold" (Австрія). Вивчалися резервні можливості гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи на підставі прове-

дення функціональної проби з тироліберином. Вміст ТТГ в сироватці крові визначали до проведення навантажувальної проби з тироліберином та через 30 і 60 хвилин після його внутрішнього введення. Використовували реагент "Relefact TRH 200" — синтетичний тиротропін-релізінг-гормон фірми-виробника Hoechst Marion Roussel. Кількість реагента для введення обчислювали з розрахунку 1 мкг TRH на 1 кг маси тіла пацієнта. Фізичний розвиток оцінювали за допомогою таблиць стандартів фізіологічних вікових коливань для дітей України, статевий розвиток — за ступенем розвитку вторинних статевих ознак згідно з класифікацією Таннера з використанням таблиць вікових нормативів. Ультрасонографію ЩЗ та гонад проводили на апараті "Logiq-100". Статистичну обробку отриманих даних виконували з використанням t-критерію Стьюдента.

При клінічному обстеженні захворювання ЩЗ виявлені у 36,0 %, гіпоталамічний синдром пубертатного періоду — у 40,2 % дітей, які народилися від учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС. Визначені різні прояви дисфункції високочутливих структур гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної систем: ожиріння I–II ступеня встановлено у 62,0 % дітей, поява множинних стрій на шкірі грудей, плечей, живота та стегон — у всіх обстежених, асиметрія артеріального тиску між правою і лівою рукою (до 10–15 мм рт.ст.) — у 30,0 % осіб, порушення оваріально-менструального циклу — у 18,0 % дівчинок, пубертатна гінекомастія — у 14,0 % хлопчиків.

Рівень фізичного розвитку, що відповідає нормативним коливанням, визначено у 71,0 % осіб, затримку — у 5,8 %, випередження — у 23,2 %. Такий великий відсоток дітей з прискоренням фізичного розвитку може бути пов'язаний з відносним посиленням секреції СТГ і бути непрямою ознакою напруження адаптаційно-компенсаторних механізмів у пубертатному періоді.

Індекс статевого дозрівання за Таннером у 73,6 % дівчинок варіював у межах вікових нормативних ко-

Таблиця 1

Результати визначення гонадотропної функції гіпофіза у дітей, народжених від учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС

Група спостереження	Показник	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, мМЕ/мл
Діти без проявів пубертатного диспитуїтаризму	n, M ± m	21, 1,82 ± 0,11*	21, 2,04 ± 0,08*
Діти з проявами пубертатного диспитуїтаризму	n, M ± m	36, 0,43 ± 0,16	36, 1,09 ± 0,29

Примітка. * — вірогідні відмінності ЛГ, p < 0,05; * — вірогідні відмінності ФСГ, p < 0,05.

Таблиця 2

Результати проведеної проби з тироліберином у дітей, народжених від учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС

Група спостереження	Показник	Вміст ТТГ в сироватці крові, мОд/л		
		до проби	через 30 хв	через 60 хв
Діти без проявів пубертатного диспитуїтаризму	n, M ± m	18, 1,82 ± 0,19	18, 9,54 ± 0,21	18, 5,00 ± 0,18
Діти з проявами пубертатного диспитуїтаризму	n, M ± m	34, 3,43 ± 0,26	34, 21,69 ± 0,29*	34, 12,00 ± 0,27*

Примітка. * — вірогідні відмінності ТТГ, p < 0,05.

ливань, відставання відмічалось у 7,0 %, випередження — у 19,4 %.

При ультразвукографії гонад дівчинок 14–17 років зменшення розмірів матки та яєчників виявлено у 13,7 % у порівнянні із нормативними показниками. Неоднорідність ехоструктури яєчників відзначена у 5,2 %, ущільнення капсули — у 12,9 %. У 4,6 % обстежених хлопчиків визначено зменшення об'єму гонад та зміни їх структури (розширення судин, потовщення стінок, помірна кількість рідини та кісти придатків). Ці зміни частіше зустрічалися у дівчинок і хлопчиків з верифікованим діагнозом гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, що підтверджує висновки інших авторів [8] про те, що дискоординація функції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу може проявлятися тенденцією до зменшення розмірів, частим виявленням гіпоехогенних утворень та мікрофолікулярною структурою яєчників.

Ультразвукове обстеження ЦЗ показало збільшення її об'єму у кожній третій дитини. У 57,0 % осіб відзначалися зміни в ехоструктурі у вигляді скупчень гідрофільних включень, лінійних або точкових ехопозитивних включень, прошарків фіброзу.

При гормональному обстеженні дітей з проявами пубертатного диспітуїтаризму порушення функції ЦЗ не виявлено. Базальний рівень ТТГ у всіх дітей, народжених від учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС, був у межах нормативних коливань і становив $2,42 \pm 0,17$ мОд/л, рівень FT4 — $16,6 \pm 0,41$ нмоль/л.

Визначення гонадотропної функції гіпофіза за рівнем лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів у сироватці крові показало, що має місце зниження їх у дітей з проявами пубертатного диспітуїтаризму (табл.1).

Основною причиною девіацій темпів статевого розвитку у цих дітей можна вважати зміну гіпоталамічної регуляції гонадотропної функції гіпофіза, зокрема, порушення фізіологічного співвідношення ЛГ/ФСГ, особливо в осіб з проявами пубертатного диспітуїтаризму. У досліджуваних дівчинок частіше відзначалося порушення менструального циклу, в тому числі — розвиток ановуляторного циклу. Можливо, це зумовлюється відносною гіперестрогенемією внаслідок посиленої конверсії андрогенів в естрогени в адипоцитах, зниженням рівня прогестерону, порушенням секреції ЛГ. Такі гормональні зміни призводять до розвитку склерокістозу яєчників з порушенням репродуктивної функції у подальшому.

Для визначення резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи у дітей з захворюваннями ЦЗ та із проявами пубертатного диспітуїтаризму проводилася навантажувальна проба з тироліберином.

У дітей без проявів пубертатного диспітуїтаризму з наявним дифузним нетоксичним зобом ІА–ІБ ст. без структурних змін у ЦЗ в результаті проведеної навантажувальної проби з тироліберином вміст ТТГ в сироватці крові підвищувався в 3–5 разів відносно базального рівня. В групі дітей з верифікованим діаг-

нозом хронічного тироїдиту без маніфестних клінічних проявів порушення функції ЦЗ — в 7–8 разів. Гіперсекреторна реакція виявлена у 18,7 % дітей з маніфестною формою хронічного тироїдиту. Результати наведені в табл. 2.

В групі дітей з пубертатним диспітуїтаризмом при наявності захворювань ЦЗ, а саме: дифузним нетоксичним зобом ІА–ІБ ступеня — рівень ТТГ після навантажувальної проби з тироліберином підвищувався в 5–6 разів по відношенню до базального. У дітей з маніфестною формою хронічного тироїдиту — відмічалось найбільш значне збільшення рівня ТТГ — в 8–10 разів, що свідчило про наявність гіперсекреторної реакції у 52,9 % обстежених.

При порівнянні результатів проведеної тироліберинової проби у дітей, які народилися від учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС з наявними ознаками пубертатного диспітуїтаризму та без них, виявлені вірогідні розбіжності. Це підтверджує наші припущення, а саме, що нейроендокринні розлади на рівні гіпоталамо-гіпофізарної системи призводять до появи проліферативних процесів у ЦЗ, зниження її функції та опосередковано сприяють порушенням соматостатевого розвитку дітей.

Результати проведених досліджень обґрунтовують прогнозування розвитку тироїдної патології у дітей, народжених від батьків з опроміненою щитоподібною залозою.

Таким чином, виявлені девіації пубертату, які проявляються збільшенням частоти розвитку гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду, повільним становленням менструального циклу на фоні відносного зменшення розмірів яєчників, зміни їх ультраструктури та зниження ехогенності, можуть бути наслідком порушень нейроендокринної регуляції функцій організму дітей під впливом чинників як радіаційної, так і нерадіаційної природи.

У дітей з проявами пубертатного диспітуїтаризму та маніфестною формою хронічного тироїдиту зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдній системі найбільш виражені, що підтверджується частотою виявлення гіперсекреторної реакції (52,9 %), у відповідь на введення тироліберину, і свідчать про наявність прихованого гіпотирозу.

Дисрегуляторні зрушення в гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдній системі можуть викликати гіперпродукцію не тільки тироліберину, але й інших ліберинів. Це призводить до дисгормональних змін не тільки в ланці гіпофіз—щитоподібна залоза, але й в гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній системі, що сприяє порушенню сомато-статевого розвитку дітей, народжених від батьків, які постраждали внаслідок катастрофи на ЧАЕС.

Література

1. Степанова Е.И., Кондрашова В.Г., Вдовенко В.Ю. и др. // Сб.: Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. — К.: Медкол, 1999. — Кн.2. — С. 23–31.
2. Коренев М.М., Бориско Г.О., Камарчук Л.В. // Эндокринолог. — 2001. — Т. 6. — С. 211–212.

3. Боярська О.Я., Копилова О.В., Степаненко О.А. та ін. // УРЖ — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 453–455.
4. Коренів М.М., Левенець С.О., Бориско Г.О. та ін. // УРЖ. — 2006. — Т. XIV, вип. 4. — С. 29–33.
5. Плехова Е.И., Костенко Т.П. // Ендокринолог. — 2006. — Т.11. — С. 266.
6. Терещенко А.І. // Педіатр., акушер. та гінекол. — 2004. — № 4. — С. 26–28.
7. Костенко Т.П. // Зб.: Актуальні питання ендокринології дітей та підлітків. — Харків, 2004. — С. 45–46.
8. Верхошанова О.Г., Левенець С.А., Кашкалда Д.А. // Там же. — С. 19–20.

П.О. Король, О.М. Косяков,
Н.В. Шинкаренко, Д.В. Левінський

Київська міська клінічна лікарня №12

Роль остеосцинтиграфії з ^{99m}Tc -пірофосфатом при ревізійному ендопротезуванні кульшових суглобів

The role of bone scan with ^{99m}Tc -pyrophosphate at revision femur joint grafting

Ревізійне ендопротезування кульшових суглобів (КС) при їх патологічній нестабільності останнім часом є актуальним провідним методом ортопедичної корекції. Для виявлення та підтвердження патологічного процесу в КС досі використовували лише прицільне рентгенологічне дослідження даних ділянок.

Метою нашої роботи стало вивчення ролі остеосцинтиграфії з ^{99m}Tc -пірофосфатом у визначенні наявності та ступеня запалення у КС, метастатичного ураження тощо у пацієнтів, що підлягають ревізійному ендопротезуванню цих суглобів, та визначення критеріїв операбельності.

Остеосцинтиграфію як сучасний радіодіагностичний метод використовують у таких випадках:

для візуалізації скелетогенних і кістковомозкових пухлин різного генезу;

визначення осередків метастатичного ураження скелета та критеріїв операбельності хворих;

пошуку осередків ураження при системних захворюваннях;

вивчення динаміки патологічного процесу.

Остеосцинтиграфію проводили на одноканальній гамма-камері «Тамара-301 Т» у статичному режимі в передній прямій, бічних і задній проекціях. З метою остеосцинтиграфії ^{99m}Tc -пірофосфат активністю 550–770 МБк вводили внутрішньо. Статичну остеосцинтиграфію виконували через 3–4 години після введення препарату. Перед дослідженням хворому необхідно було спорожнити сечовий міхур.

Для остеосцинтиграфії з ^{99m}Tc -пірофосфатом застосовували багатоканальний паралельний коліматор на 140 КеВ. Оптимальна кількість імпульсів на кадр — 150 тисяч.

Обробка результатів дослідження на комп'ютері полягає в констатуванні, згладжуванні, виділенні зон інтересу з наступною побудовою гістограм.

Статичну остеосцинтиграфію з ^{99m}Tc -пірофосфатом було проведено 22 хворим віком 31–64 роки з одно- та двобічним коксартрозом. З метою визначення критеріїв операбельності, остеосцинтиграфію кульшових суглобів проведено 9 особам з одностороннім коксартрозом, яким планувалось ревізійне ендопротезування. Іншим 13 пацієнтам таке дослідження виконували з метою оцінки стабільності КС у післяопераційному періоді, а також вивчення динаміки патологічного процесу.

За характером накопичення радіофармпрепарату (РФП) у патологічному осередку і прилеглих здорових тканинах результати дослідження оцінювали та вважали їх істинно-позитивними при гіперфіксації РФП у злоякісній пухлині (чітке зображення на сцинтиграмі, радіометрично — понад 200 % накопичення порівняно із симетричною здоровою тканиною). При гострих запальних процесах у проекції КС фіксувалося підвищене накопичення РФП (чітке зображення на сцинтиграмі, радіометрично — 150–200 % накопичення порівняно із симетричною здоровою тканиною). При хронічних запальних процесах у проекції КС фіксувалося дифузно-нерівномірне накопичення РФП (нечітке зображення на сцинтиграмі, радіометрично — 120–150 % накопичення порівняно із симетричною здоровою тканиною).

Хворі, яким планувалось ревізійне ендопротезування, скаржилися на болі в ділянці ушкодженого суглоба при активних рухах, стомлюваність, загальну слабкість; об'єктивно спостерігалася гіперемія шкіри над проекцією ушкодженого суглоба.

На остеосцинтиграмах кісток таза та КС у 6 хворих, яким планували ревізійне ендопротезування, візуалізувалося осередково-дифузне накопичення РФП у ділянці проекції ушкодженого суглоба, радіометрично — 154–182 % накопичення порівняно із симетричною здоровою тканиною (рис.1).



Зона	% відн.
A	263,50
B	100,00

Рис. 1. Остеосцинтиграма в передній прямій проекції хворого з правобічним коксартрозом IV ступеня, якому планується ревізійне ендопротезування

Водночас на верифікаційних рентгенограмах ушкоджених КС спостерігалось лише різке зниження просвіту суглобової щілини з крайовими кістковими розростаннями на вертлюжній западині та голівці стегнової кістки, візуалізувалася деформація останньої.

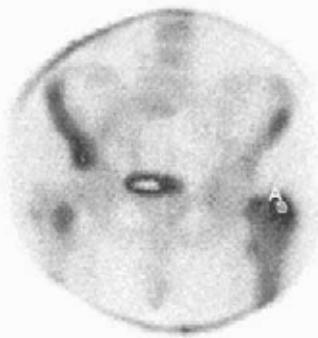
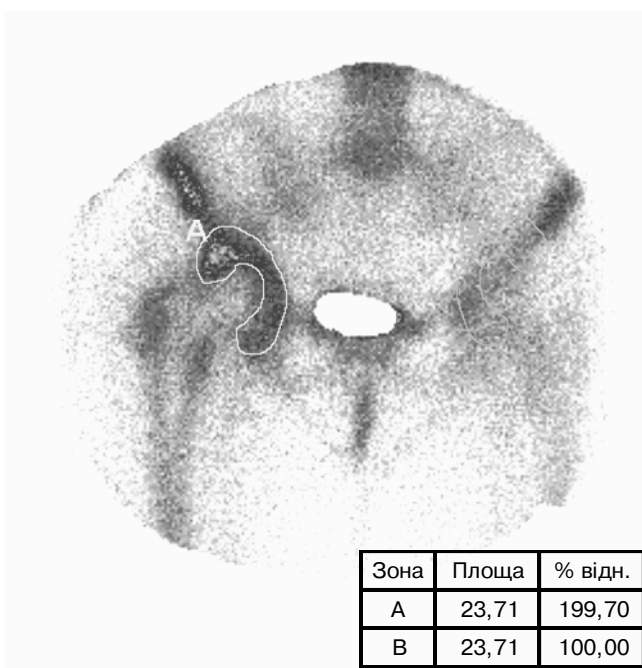


Рис. 2. Остеосцинтиграма в передній прямій проекції хворого з лівобічним коксартрозом III ступеня, якому планується ревізієне ендопротезування



Зона	Площа	% відн.
A	23,71	199,70
B	23,71	100,00

Рис. 3. Остеосцинтиграма в передній прямій проекції хворого з правобічним коксартрозом III ступеня, якому проведено ревізієне ендопротезування

На остеосцинтиграмах кісток таза та КС у інших 2 хворих, яким планували ревізієне ендопротезування (у одного в ділянці середньої третини діафіза стегнової кістки, у другого — в ділянці епіфіза стегнової кістки), спостерігали осередки гіперфіксації РФП. Радіометрично — 250–345 % накопичення порівняно із симетричною здоровою тканиною, що характерно для вторинного патологічного процесу (рис. 2).

Хворі скаржилися на гострий біль у ділянці ураженого суглоба, різке зниження рухових функцій, біль при рухах у суглобі.

Однак при рентгенографічному дослідженні кісток таза та нижніх кінцівок у даних пацієнтів в діафізах та епіфізах стегнових кісток патологічні вогнища не візуалізувалися. Спостерігали лише зменшення просвіту суглобової щілини, та деформацію голівки стегнової кістки.

У 10 пацієнтів із групи, яким було проведено ревізієне ендопротезування, клінічно спостерігали знач-

не поліпшення рухової функції, зниження гіперемії, набряку та місцевої температури над прооперованим суглобом. Однак хворі відзначали і далі незначний біль у ділянці КС при рухах.

На остеосцинтиграмах кісток таза та КС даних пацієнтів спостерігається накопичення РФП у проекції вертлюжної западини та голівки стегнової кістки. Радіометрично — 80–110 % накопичення порівняно із симетричною здоровою тканиною (рис. 3).

При рентгенографічному дослідженні кісток таза й нижніх кінцівок у хворих даної групи візуалізувалися лише незначна деформація голівки стегнової кістки. В проекції вертлюжної западини патологічних осередків не виявлено.

Таким чином, остеосцинтиграфія з ^{99m}Tc -пірофосфатом є об'єктивним методом диференційної діагностики при ревізієному ендопротезуванні КС. Це сучасний чутливий метод визначення критеріїв операбельності хворих при ревізієному ендопротезуванні кульшових суглобів. Він також дозволяє диференціювати осередки метастатичного ураження КС у хворих, яким планується ревізієне ендопротезування. Остеосцинтиграфію з ^{99m}Tc -пірофосфатом можна використовувати для вивчення динаміки патологічного процесу після виконання ревізієного ендопротезування.

І.В. Лінник, О.І. Солодянникова

Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,

Інститут онкології АМН України, Київ

**Можливості радіонуклідної
діагностики в оцінці перфузії міокарда
у хворих на хронічні обструктивні
захворювання легень.**

**(Дані літератури
та результати власних досліджень)
Capabilities of radionuclide diagnosis
in assessment of myocardium perfusion
in patients with chronic obstructive
airway disorders**

Перфузійна сцинтиграфія міокарда (ПСГМ) — радіонуклідний неінвазивний метод дослідження для оцінки кровопостачання міокарда на рівні мікроциркуляції у хворих із різними серцево-судинними захворюваннями. В зарубіжній літературі цей метод вважають «золотим стандартом» у діагностиці життєздатності серцевого м'яза та порушень його кровопостачання, зумовлених різними причинами [1, 2]. Заснований ПСГМ на оцінці розподілу в міокарді внутрішньо введеного радіофармпрепарату (РФП), який включається в неушкоджені кардіоміоцити пропорційно коронарному кровотоку [3, 4]. Говорячи про можливість визначення перфузії міокарда за допомогою РФП, введеного в периферичний венозний кровотік, виходять з постулату, що відсоток поглинання

введеної активності тканиною міокарда в широкому діапазоні величин хвилинного об'єму еквівалентний коронарній фракції. Екстракція РФП з крові міокардальною клітиною при цьому не залежить від швидкості кровотоку [5]. Дані положення справедливі доти, доки кровотік не знижується до 10–12 % від нормального, або не перевищує 300 % порівняно з кровотоком у спокої [2, 6]. Таким чином, фіксація РФП у міокарді з високим ступенем вірогідності відображує розподіл коронарного кровотоку. Метод ПСГМ дозволяє також визначити належність ділянок відносного чи абсолютного зниження кровотоку, оскільки міокард з нормальним кровопостачанням створює картину рівномірного розподілу препарату. Зони з обмеженим кровотоком унаслідок різних причин візуалізуються як ділянки зі зниженим включенням РФП або дефекти перфузії.

За два десятиліття вирішення різних клінічних завдань, а також економічні аспекти, пов'язані з досить високою собівартістю РФП, сприяли розробці багатьох методик проведення ПСГМ у клінічній практиці [3].

У 1977 р. уперше для візуалізації перфузії міокарда було запропоновано і апробовано використання ізотопу талію — ^{201}Tl , який має біологічні властивості, подібні до калію, що добре поглинається міокардом. Ізотоп ^{201}Tl випромінює гамма-кванти з енергією 69–83 кеВ з періодом піврозпаду 73 години. Оптимальні планарні зображення отримують при введенні 2 мКі (74 МБк) ^{201}Tl -хлориду з наступним збором сцинтиграфічної інформації через 5 хв. За 5–10 хв накопичення талію міокардом виходить на плато й складає близько 2 % від уведеної дози в стані спокою, підвищуючись при навантаженні до 5 % [7, 8]. Даний радіонуклід є найбільш апробованим у оцінці міокардальної життєздатності.

Активний транспорт ^{201}Tl через клітинну мембрану кардіоміоцита здійснюється за допомогою $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ази і забезпечує обмінний механізм захоплення 60 % РФП, решта 40 % препарату розподіляється пасивно, згідно з трансмембранним електрохімічним градієнтом [3, 10]. Доказом активного поглинання талію кардіоміоцитами є кореляція між екстракцією його з крові клітиною й рівнем АТФ. Слід зазначити, що ^{201}Tl накопичується в міокарді активніше, ніж калій чи його найближчий аналог — рубідій. Водночас вимивання талію із серцевого м'яза здійснюється значно повільніше, ніж Na , Rb або Cs . Найвірогіднішою причиною цього є те, що Na-K-ATP аза зв'язує ^{201}Tl двома локусами, тоді як K — одним [10]. Це первинне захоплення прямо пропорційно залежить від розподілу регіонарного кровотоку в дистальному відділі коронарного судинного русла. Після першого включення в клітину талію не фіксується в міокарді, в подальшому відбувається його перерозподіл. Дефекти перфузії, що відображують порушення регіонарного кровопостачання міокарда, зумовлені більш запізнілим потраплянням ізотопу Tl у зону ішемії, а подальше їх «запливання» — по-

вільнішим його вимиванням внаслідок зниження кровопостачання. На сьогодні існують різні протоколи проведення сцинтиграфії міокарда з ^{201}Tl . Найбільш високоінформативні, і тому найчастіше використовувані, такі: навантаження — 4-годинний перерозподіл — реін'єкція ^{201}Tl ; спокій — 4-годинний перерозподіл. Підвищення чутливості в оцінці життєздатності міокарда при реін'єкції Tl пояснюється гіпотезою, згідно з якою підвищення накопичення ізотопу відбувається в ділянках міокарда зі зниженим кровотоком у стані спокою і значними дефектами перфузії при перерозподілі. Дана гіпотеза була підтверджена в дослідженнях J. Maddahi і співавт. [2], де вказано, що 38 % сегментів з необоротними дефектами перфузії на відстрочених (через 24 год після навантаження) сцинтиграмах були життєздатними при реін'єкції. Досить важливою є також кількісна оцінка накопичення ^{201}Tl , бо більшість навіть стабільних, але середньовиражених дефектів (з включенням понад 50 % від максимуму) були, за даними ПЕТ, життєздатними. Незважаючи на те, що ПСГМ із ^{201}Tl при реін'єкції властива висока чутливість у прогнозі функціонального поліпшення скоротливої функції міокарда після реваскуляризації, недавні дослідження продемонстрували невисоку специфічність цієї методики [8]. Показано, що сцинтиграфія з реін'єкцією Tl може переоцінювати подальше функціональне поліпшення деяких сегментів після реваскуляризації. Вірогідність оцінки цих результатів на даний час не встановлена. Можливо, що за рахунок згаданих сегментів уповільнюються процеси ремоделювання, зменшуються симптоми серцевої недостатності і поліпшується прогноз після операції. У тих випадках, коли клінічна задача обмежується визначенням зон життєздатного міокарда без виявлення ішемії, протоколом вибору є дослідження в стані спокою і після 4-годинного перерозподілу.

Попри високу інформативність ПСГМ з ^{201}Tl , широке використання даного методу в клінічній практиці зустрічає ряд серйозних перешкод. Це пов'язане, насамперед, з недостатньо оптимальними характеристиками спектра випромінювання вказаного ізотопу, високою вартістю його циклотронного виробництва, а також значним променевим навантаженням на пацієнта [4].

У зв'язку з цим останніми роками для ПСГМ все ширше використовують $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -2-метокси-2-ізобутил-ізонітрил ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ, sestamibi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил). Міокардальний розподіл цього РФП також визначається кровотоком, проте надходження його до клітини відбувається пасивно, без участі Na-K-ATP ази. Це ідеальний перфузійний агент для виявлення міокардальної ішемії, оцінки і визначення життєздатності міокарда. Комплексний ліпотропний моновалентний катіон, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ пасивно, шляхом дифузії, проникає крізь клітинну мембрану. Вважають, що МІБІ акумулюється мітохондріями завдяки генерованому мембранному потенціалу. Препарат швидко, протягом 10 хв, накопичується в кардіоміоцитах, тривало

зберігається міокардом. Період його напіввиведення складає близько 5 годин. У зв'язку з тим, що екскрецію ^{99m}Tc -МІБІ здійснює гепатобіліарна система, печінка також активно накопичує даний препарат, створюючи труднощі у візуалізації міокарда. Тому дослідження рекомендується проводити за 1 годину після введення 10 мКі (370 МБк), з метою зниження субдіафрагмальних артефактів з боку печінки, жовчного міхура і дванадцятипалої кишки. На відміну від ^{201}Tl перерозподіл ^{99m}Tc -МІБІ мінімальний, проте кращі фізичні властивості цього ізотопу (енергія гамма-квантів 140 кеВ) дають можливість одержувати зображення порожнин серця при першому проходженні індикатора, що дозволяє поєднувати радіонуклідну вентрикулографію з подальшою сцинтиграфією міокарда.

Накопичення ^{99m}Tc -МІБІ в міокарді відображає одночасно і перфузію і метаболізм кардіоміоцитів. Слід підкреслити, що радіонуклідний агент створює загальний сигнал від регіонів міокарда, де кардіоміоцити можуть бути в різному ступені життєздатності, починаючи від інтактних і закінчуючи некротизованими або фіброзно-зміненими [5, 9]. З середини 1970-х років почали переглядатися класичні уявлення про транзиторну ішемію як про повністю оборотний процес, коли Heunrickx із співавторами показали, що короткочасна ішемія здатна викликати тривале зниження регіонарної скоротливості. У 1982 р. Braunwald запропонував називати міокард із сповільненим відновленням скоротливості після епізоду ішемії «стантованим» («оглушеним»). Клінічними ситуаціями, при яких можливе «оглушення», є стани після ефективного тромболізу, балонної ангіопластики, затяжного ангінозного нападу, при нестабільній стенокардії [5, 11].

Інший феномен так званого «хронічно ішемізованого міокарда» отримав назву «гібернації» («сплячки»). В даний час під цим терміном розуміють стан гіпофункції в умовах хронічно зниженого кровотоку. Останні роботи показали, що в стані сплячки під впливом зниженого кровотоку метаболізм кардіоміоцитів переходить на анаеробний обмін. Експериментально підтверджено, що тривала субтотальна судинна оклюзія спочатку призводить до розвитку ознак анаеробного метаболізму, які, проте, зникають за 2–3 год. У біоптатах з ділянок сплячого міокарда, що містить глікоген, співвідношення АТФ : АДФ не відрізнялося від сегментів, що нормально функціонують. Це свідчить про те, що в даному випадку міокард піддається процесу метаболічної адаптації, щоб привести у відповідність можливості кровотоку і потреби в кисні. Виявлення міокарда, що «спить» засноване на тому, що в цих ділянках збережений «залишковий» кровотік, а клітинна мембрана не порушена і збережений негативний мітохондріальний градієнт, обов'язковий для інтрацелюлярної акумуляції і утримування ^{99m}Tc -МІБІ [13]. В даний час у практичній медицині поняття «сплячий» і «оглушений» міокард об'єднують терміном «життєздатний» міокард. Одна

з проблем візуалізації гібернованого, «сплячого» міокарда пов'язана з тим, що ступінь зниження кровотоку в ньому може бути настільки вираженим, що на зображеннях перфузії його не можливо відрізнити від фону. У таких випадках проводять функціональні проби (з фізичним навантаженням або фармакологічними), результат яких здатний не тільки виявити ділянки життєздатного міокарда, але й прогнозувати результати лікування. Міокард, що «спить» — важливий резерв скоротливої функції серця, який може виснажуватися з часом, оскільки в ньому запускаються механізми патологічного апоптозу — передчасної запрограмованої загибелі кардіоміоцитів [6].

Таким чином, дослідження останніх років довели, що ^{99m}Tc -МІБІ — не тільки відмінний перфузійний препарат, але й точний маркер життєздатності міокарда, що відображає цілість сарколеми кардіоміоцитів. На відміну від ПСГМ з ^{201}Tl , використання ^{99m}Tc -МІБІ не дає хибнопозитивних результатів [14].

Проводять ПСГМ у трьох стандартних проєкціях: передньо-прямій (АНТ), ліво-передній скісний — 45° (LAO 45°) і ліво-бічний (LL 90°). Найбільш визнаний варіант обробки сцинтиграм — автоматизована корекція фону і розділення зображення міокарда на сегменти. Потім визначають рівень сцинтиляційного рахунку в кожному сегменті, відносно максимального рівня рахунку, що приймають за 100%. Результати ПСГМ оцінюють з використанням 12-сегментарної моделі ЛШ і виражають у балах: 1 — нормальний розподіл препарату (понад 60% максимального накопичення), 2 — гіперперфузія (від 25 до 60%) і 3 — аперфузія (менше 25%). Можливе визначення індекса гіперперфузії (ІГ) як суми балів по всіх аналізованих сегментах, поділеної на їх кількість.

У даний час планарна ПСГМ практично повністю замінена однофотонною емісійною комп'ютерною томографією (ОФЕКТ). Використання останньої збільшує інформативність сцинтиграфічного дослідження серця на 30% [8, 11]. Суть емісійної томографії впливає з доведеного австрійським математиком І.Радонем [Radon, 1917] постулату про те, що функцію розподілу можна відновити за її проєкціями. Цей принцип знайшов застосування спочатку в радіоастрономії, а потім і в медицині: рентгенівській [Cormack, 1963] і емісійній [Chesler, 1971] томографії. Практично процедура зводиться до двох етапів: 1 — запису серії нативних планарних сцинтиграм; 2 — комп'ютерної реконструкції томографічних зрізів на їх основі. Запис здійснюється або при циркулярному переміщенні детектора колом — 360°, або півколом — 180°. Вибір методу реєстрації зображень при виконанні ОФЕКТ визначається двома взаємоконкуруючими завданнями: мінімальний час збирання інформації і максимальні якість і повнота одержуваної інформації. Останнім часом, завдяки наявності дводетекторних гамма-камер, найчастіше запис проводять томографією на 180°, від 45° правої передньої скісної проєкції (РАО) до 45° лівої задньої скісної

проекції (LPO). Для перфузійної сцинтиграфії з ^{99m}Tc -МІБІ є різні протоколи досліджень залежно від клінічних завдань. Використовують як одноденні протоколи з реєстрацією у спокої і (або) при стрес-тесті, так і дводенні протоколи. Одноденний протокол може містити початкове дослідження у спокої після введення 370 МБк, а потім — дослідження після стрес-тесту з додатковим введенням 740 МБк. Дводенний протокол більш цінний з погляду якості зображення в спокої, проте менш зручний через збільшення часу дослідження [13].

Найбільш широко ПСГМ застосовують у діагностиці ішемічної хвороби серця, при запальних ураженнях міокарда, до і після проведення реваскуляризації. У таких випадках причина порушень перфузії серцевого м'яза — зниження необхідного рівня кровотоку в епікардіальних і інтрамуральних коронарних артеріях. На даний час практично невивченим залишається кровопостачання міокарда на рівні мікроциркуляції у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень, ускладнені легенево-серцевою недостатністю (ЛСН). Враховуючи те, що, за даними літератури [1, 2], у процесі прогресування ЛСН найбільшою мірою страждають насосна та скоротлива функції ЛШ, ми поставили за мету проаналізувати стан перфузії міокарда ЛШ у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, ускладнений ЛСН.

Ми наводимо дані власних досліджень, в яких об'єктом обстеження були 10 хворих на хронічний обструктивний бронхіт, ускладнений ЛСН. У всіх встановлено II ст. ЛСН. Обстежені — чоловіки віком 51–63 роки. Залежно від ступеня лівошлуночкової дисфункції, яку встановлювали методом радіонуклідної вентрикулографії (РНВГ), і величини загальної фракції викиду (ЗФВ) лівого шлуночка обстежені хворі розподілилися таким чином: 3 особи із ЗФВ меншою 40 %, 7 — з меншою 50 %. Зважаючи на те, що за дискримінаційний рівень ЗФВ за даними РНВГ прийнято вважати 50 %, у всіх обстежених мало місце погіршення скоротливої функції міокарда ЛШ.

Цим хворим було проведено ПСГМ з ^{99m}Tc -МІБІ. Препарат вводили в дозі 550 МБк внутрішньо, інформацію записували на матрицю 256×256 , інтенсивність лічби 500 тис. імп. Візуалізацію міокарда ЛШ проводили в трьох позиціях — прямій передній, лівій скісній (45°), лівій боковій (90°). Дослідження виконували на гамма-камері E-Cam 180 (Siemens), обробляли зображення за допомогою програми Cardiac non-gated.

Таким чином, у хворих з вираженою ЛСН (II ст.) погіршується перфузія міокарда лівого шлуночка. Сцинтиграфію міокарда з ^{99m}Tc -МІБІ можна використовувати для комплексної оцінки міокардіального резерву у хворих з вираженою лівошлуночковою дисфункцією на фоні обструктивного захворювання легень.

Література

1. Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., Ходарева Е.Н., Паша С.П. // *Практик. врач.* — 1999. — № 15. — С. 20–24.
2. Maddahi J., Garsia E.V., Berman D.S. et al. // *Circulation.* — 1981. — Vol. 64, № 4. — P. 924–929.
3. Boucher C.A., Zir L.M., Beller G.A. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1980. — Vol. 46, № 2. — P. 189–193.
4. Fikrle A., Luscher D. et al. // *Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 26, № 9. — P. 961–962.
5. Беленков Ю.Н., Саидова М.А. // *Кардиол.* — 1999. — Т. 39, № 1. — С. 6–12.
6. Лишманов Ю.Б., Сазонова С.И. и соавт. // *Мед. рад. и радиац. безопасн.* — 2004. — Т. 49, № 2. — С. 59–66.
7. Manricue A., Marie P.V., Agostini D., Acar P. // *Med. Nucleare.* — 2003. — Vol. 27, № 2. — P. 79–85.
8. Shinkel A.F., Elhendy A. // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91, № 4. — P. 408–411.
9. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Бабокин В.Е. // *Мед. рад. и радиац. безопасн.* — 2004. — Т. 49, № 4. — С. 35–44.
10. Britten J.S., Blank M. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1968. — Vol. 156, № 2. — P. 160–165.
11. Веснина Ж.В., Бабокин В.Е. и соавт. // *Мед. рад. и радиац. безопасн.* — 2002. — Т. 47, № 2. — С. 55–62.
12. Mohammad M., Golanowski L., Ruddy T. // *J. Nucl. Cardiol.* — 2001. — Vol. 8, № 1. — P. 10–18.
13. Сахарчук І.І., Ільницький Р.І. // *Врач. дело. Лікарська справа.* — 1997. — № 3. — С. 76–80.
14. Паша С.П., Михеев В.Э., Сергиенко В.Б. // *Вестн. рентгенол. и радиол.* — 2000. — № 1. — С. 21–25.

Н.І. Луховицька, Н.І. Афанасьєва

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України», Харків

Радіонуклідна діагностика йодонегативних метастазів та рецидивів у хворих на диференційований рак щитоподібної залози **Radionuclide diagnosis of iodine-negative metastases and relapses in patients with differentiated thyroid cancer**

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЦЗ) є однією з поширених форм онкологічних захворювань в Україні і складає в середньому 1,0–2,2 % усіх злоякісних новоутворів [1, 2]. Зростання захворюваності на тироїдний рак, яке простежується останніми роками, призвело до виникнення великої низки соціально-економічних та медичних проблем [3].

Питання про виявлення метастатично уражених лімфовузлів (ЛВ) ший при диференційованому тироїдному раці завжди було дуже актуальним. За даними окремих дослідників, частота ураження регіонарних ЛВ при диференційованих формах РЦЗ коливається в межах від 33 до 63 % [4].

Протягом багатьох десятиріч ступінь поширення пухлинного процесу у хворих на ДРЦЗ виявляли при сцинтиграфії з ^{131}I та ^{123}I . Методика дозволяє визначати як наявність тироїдної тканини в «типовому» місці, так і діагностувати метастатично уражені ЛВ в ділянці ший і ретрофарингеального простору [5].

Ситуація значно ускладнюється у прооперованих хворих із наявністю сонографічно підтверджених метастатично уражених ЛВ та/або рецидивів ДРЦЗ, що не здатні накопичувати ^{131}I , тобто мають радіоїодорезистентний характер.

Деякі автори доводять, що частота зустрічальності радіоїодонегативних метастазів та/або рецидивів при ДРЦЗ дорівнює 30 % [5, 6]. Відомо також, що 60 % метастазів та/або рецидивів ДРЦЗ набувають радіоїодорезистентності в процесі лікування [7].

Незважаючи на широке розповсюдження сонографічних методів дослідження з використанням тонкоглкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), радіонуклідна діагностика місцево-поширених форм ДРЦЗ не тільки не втратила вагомості значення, а й набула цінності у візуалізації саме радіоїодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЦЗ. За останні роки у радіології взагалі та в онкологічній практиці зокрема, застосовують сучасні радіофармпрепарати (РФП) з групи катіонів; один з них — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestmibi (MIBI) [8]. Використання препаратів цієї групи зумовлено їх унікальною здатністю накопичуватися в мітохондріях пухлин.

Ми провели вивчення чутливості і специфічності сцинтиграфії тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI у візуалізації йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЦЗ порівняно з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом.

Сцинтиграфія тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI проведена 30 хворим (23 жінки та 7 чоловіків) віком від 24 до 83 років. I стадію пухлинного процесу було діагностовано у 10 хворих, II стадію — у 6, III — у 10, IV — у 4 хворих.

Сонографія шиї була виконана 28 пацієнтам.

Пункційна біопсія ЛВ із підозрою на наявність метастазів та осередків місцевих рецидивів була виконана 12 пацієнтам.

Тиросцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом виконана 7 пацієнтам.

Рівень тироглобуліну (Тг) на фоні скасування супресивної гормонотерапії протягом 1 міс. визначали 22 хворим.

Двом обстеженим з наявністю віддалених метастазів ДРЦЗ у легені було проведено комп'ютерну томографію та рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини.

Сцинтиграфію тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI проводили за загальноприйнятою методикою; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI активністю 400–600 МБк (променеве навантаження дорівнює 2,3–3,5 мЗв/год) вводили внутрішньо в об'ємі 0,7–1,0 мл. Візуалізацію здійснювали у статичному режимі тричі: через 30 хв, 80 хв і 2,5 год у положенні хворого «на спині» або «сидячи» у передній та задній прямій проєкціях.

Тиросцинтиграфію з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом виконували за загальноприйнятою методикою. Розчин з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетату активністю 80–100 МБк (променеве навантаження дорівнює 1,4 мЗв на щитоподібну залозу та 0,08 мЗв на тіло) вводили внутрі-

венно в об'ємі 1–3 мл. Візуалізацію здійснювали в статичному режимі одноразово через 20 хвилин в передній прямій проєкції; використовували томографічну гамма-камеру ОФЕКТ-1. ААДУ. 941351.002. Кількість імпульсів 500000, матриця $256 \times 256 \times 16$ (коліматор LEHR) (м. Сміла, Україна).

Для кількісного визначення вмісту тироглобуліну в сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу.

Статистичне опрацювання результатів проведено з використанням програми Statistica 6,0, пакета Basic Statistic/Tables, засобами методу “t-test, single sample”. Чутливість та специфічність сцинтиграфії тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI визначали з використанням ОХП-аналізу [9].

Аналіз результатів сцинтиграфії всього тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI показав, що з 30 обстежених із йодонегативними постлікувальними сканами істинно-позитивний результат отримано у 20 хворих (66 %) (рис. 1). У 12 з них (60 %) з місцево-поширеними формами ДРЦЗ позитивні результати сцинтиграфії всього тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI підтверджені даними сонологічного та цитологічного досліджень.

У 5 хворих (25 %) з позитивними $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-сканами сонологічних даних про продовження пухлинного процесу не отримано. Але при подальшому обстеженні цих пацієнтів і дослідженні рівня пухлинного маркера — тироглобуліну в 3 з 5 хворих ми отримали значно підвищений результат — 300,1; 461,0 та 174,0 нг/мл відповідно. Отже, можна зробити висновок, що в цих пацієнтів, незважаючи на відсутність тироїдної тканини при УЗД, значно підвищений рівень Тг та позитивний результат сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI свідчать про наявність метастазів та/або рецидивів тироїдного раку. Ці пацієнти надалі потребують динамічного спостереження з активною лікувальною програмою ^{131}I та визначенням не тільки рівня тироглобуліну, але й антитіл до нього. В двох випадках (10 %) віддаленого метастазування у легені позитивна сцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI підтверджена даними рентгенологічних досліджень та комп'ютерною томографією (рис. 2).

Із 13 хворих з позитивними сканами з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, у яких був визначений вміст тироглобуліну у сироватці крові, його рівень був низьким і коливався в межах від 0 до 2,5 нг/мл у 23 %; у 15,4 % хворих він був помірно підвищений — 2,5–10,0 нг/мл і у 23 % його показники були високими і становили 10–100 нг/мл, а в 38,6 % рівень тироглобуліну значно перевищував 100 нг/мл (в середньому — 301,2 нг/мл). Таким чином з урахуванням отриманих позитивних даних при сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI та підтвердженні їх різними методами досліджень (УЗД, КТ, Тг) ці пацієнти становлять групу з радіоїодонегативними метастазами та/або рецидивами ДРЦЗ.

У 9 випадках (30 %) з усіх обстежених ми отримали збіг негативних сканів при сцинтиграфії всього тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, з негативними постлікувальними

сканами з ^{131}I , та відсутністю «залишкової» тироїдної тканини при сонологічному дослідженні, тобто одержано істинно-негативний результат сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ. У всіх хворих цієї групи був визначений рівень тироглобуліну. У 7 пацієток він дорівнював 0 нг/мл, що в поєднанні з результатами сцинтиграфії та сонологічного дослідження свідчить про вилікованість цих хворих. У двох випадках результати Тг дорівнювали 3,0 та 17,0 нг/мл, що при негативних сканах з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ та ^{131}I не може бути свідченням продовження хвороби, але такі пацієнти потребують подальшого динамічного спостереження з дослідженням рівнів пухлинних маркерів — не тільки тироглобуліну але й антитіл до нього, та повторного сканування як з ^{131}I , так і з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ, щоб підтвердити або відкинути можливість метастазування пухлини.

Лише в одному випадку (3,3 %) ми отримали хибно-негативний результат сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ при наявності «залишкової» тироїдної тканини, доведений сонологічним методом.

Тиросцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом була виконана 7 пацієнтам і у них при наявності позитивних даних сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ та візуалізації залишкової тканини щитоподібної залози при УЗД, в жодному випадку сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом фіксації РФП не виявлено, що свідчить про неінформативність методу для візуалізації радіоїодонегативних метастазів та рецидивів ДРЦЗ.



Рис. 1. Статична сцинтиграма шиї з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ в передній прямій проекції. Хвора Т-а, № іст. хв. 55597, візуалізація вторинно радіоїодорезистентної тироїдної тканини в нижній та середній третинах кивального м'яза справа та в нижній третині зліва при сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ

З урахуванням отриманих даних, за допомогою ОХП-аналізу, нами була визначена чутливість та специфічність застосованого діагностичного методу сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ. Чутливість сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ у візуалізації регіонарних і віддалених метастазів та рецидивів тироїдного раку склала 94 %, специфічність 64 % (рис. 3, табл. 1).

Отже, радіоїодорезистентність значно зменшує, а іноді унеможливує сцинтиграфічне дослідження з ^{131}I -натрію йодидом при діагностиці рецидивів та метастазів тироїдного раку з незадовільним накопиченням радіоїоду [10], що доведено також і в наших дослідженнях. Це пояснює актуальність досліджень, спрямованих на підвищення ефективності діагностики розповсюджених форм пухлин щитоподібної залози, визначення та відбір найбільш чутливих діагностичних тестів за умов зниженої фіксації радіоїоду.

У проведених нами дослідженнях з використанням сучасного РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ у пацієнтів з радіоїодонегативними сканами доведена висока чутливість та специфічність, що дорівнюють 94 та 64 % відповідно.

Результати цього методу порівнювалися з даними сонологічного дослідження, тиросцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом та визначення вмісту тироглобуліну у сироватці крові хворих на ДРЦЗ. Тиросцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом є неінформативною у визначенні йодонегативних рецидивів і метастазів ДРЦЗ. Слід зазначити, що жодна з цих методик,



Рис. 2. Статична сцинтиграма шиї та органів грудної клітки з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ в передній прямій проекції. Хвора К-а, № іст. хв. 2091, візуалізація вторинно радіоїодорезистентної тироїдної тканини в паренхімі обох легень при сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ

Таблиця 1

Дані про чутливість та специфічність сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ у хворих із регіонарними і віддаленими метастазами та рецидивами тироїдного раку

Метод	Всього, пац.	Чутливість			Специфічність		
		УЗД, пац.*	метод, пац.*	$X \pm \delta$	УЗД, пац.*	метод, пац.*	$X \pm \delta$
МІВІ	30	16	15	$0,94 \pm 0,06$	14	9	$0,64 \pm 0,13$

Примітка. * — кількість пацієнтів, діагностованих відповідним методом, як «хворі» при обчисленні чутливості, чи як «здорові» при обчисленні специфічності.

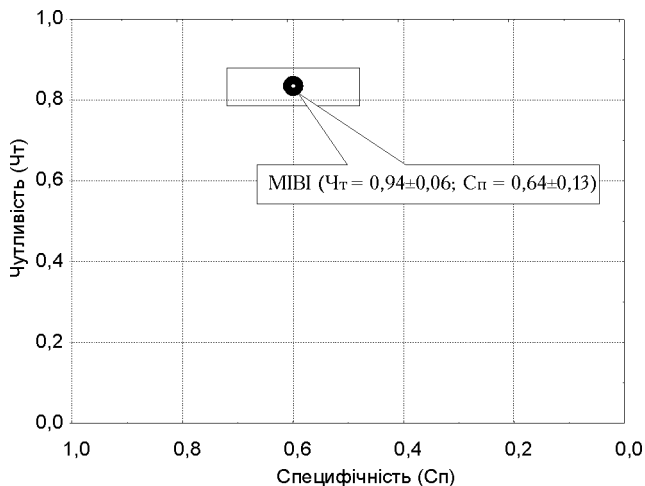


Рис. 3. — Чутливість та специфічність сцинтиграфії з ^{99m}Tc -MIBI у хворих із регіонарними і віддаленими метастазами та рецидивами тироїдного раку

використаних самостійно, не може з певністю розв'язати питання наявності або відсутності радіоодонегативних метастазів або рецидивів ДРЩЗ. Тільки індивідуальний підхід до кожного хворого, комплексна діагностика з аналізом постлікувальних сканів з ^{131}I -натрію йодидом, сцинтиграфії з ^{99m}Tc -MIBI, даних УЗД та визначення рівня тироглобуліну й антитіл до нього допоможуть вирішити проблему візуалізації йодонегативних метастазів і рецидивів тироїдного раку, що може підштовхнути до визначення шляхів подальшого лікування пацієнтів з ДРЩЗ.

Література

1. Пачес А.И., Пропп Р.М. *Рак щитовидной железы*. — М.: Медицина, 1995. — 370 с.
2. Богданова Т.И., Безверхая Т.П. // *Клин. хирург.* — 1994. — Т.40, №3. — С.55–59.
3. Плешков В.Г., Коренев С.В., Тугай В.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2002. — №5. — С.49–55.
4. *Рак щитовидной железы в Туркменистане / Нулимаев Г.Н., Джумаев М.Г., Бабакульева Д.Х. и др. // Онкология 2000: Тез. 2 съезда онкологов стран СНГ (Украина, Киев, 23–26 мая 2000.)* — К., 2000. — Реф. 480.
5. Leger A.F., Baillet G., Dagousset F. // *Radiol.* — 2000. — Vol.73, №876. — P.1260–1264.
6. Lippi F., Capezone M., Miccoli P. et al. // *Tumori.* — 2000. — Vol.86, №4. — P.367–369.
7. Kwekkeboom D.J., Kam B.L., Bakker W.H. et al. // *J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 43. — P. 34.
8. Aigner R.M., Fiiger G.F., Nicoletti R. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 23. — P.1568–1574.
9. Пилипенко М.І., Радзішевська Є.Б., Книгавко В.Г. // *Лекції з математичної статистики для лікарів. Бібліотека УРЖ. — Харків: Інститут мед. радіології ім. С.П. Григор'єва; Харківський держ. мед. університет, 2001.* — 88 с.
10. Zarnegar R., Brunaud L., Kanauchi H. et al. // *Surgery.* — 2002. — Vol. 132, № 6. — P. 984–990.

Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький,
Г.А. Зубкова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.В. Комісаренка АМН України»,
Київ

Радіонуклідна ангіографія статевих органів у чоловіків, хворих на цукровий діабет й еректильну дисфункцію, та її діагностична цінність

Radionuclide angiography of sex organs in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction and its diagnostic significance

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини, що зумовлене його поширеністю, клінічним поліморфізмом, тяжкістю хронічних ускладнень. У 24–79 % чоловіків, хворих на ЦД, спостерігаються хронічні захворювання статевих органів та сексуальні порушення [1]. Встановлено що ЦД, серцево-судинні захворювання та артеріальна гіпертензія — найчастіші чинники розвитку еректильної дисфункції (ЕД). Патологічним змінам у органах статевої системи, як і в інших системах органів у чоловіків, хворих на ЦД, притаманний прогресуючий характер із поступовим їх розвитком. Етіопатогенетичними факторами розвитку статевих розладів у чоловіків, хворих на ЦД, є метаболічні порушення, ангіопатії, нейропатії, гормональні зміни. Ураження серцево-судинної системи, макро- і мікроангіопатії виявлено при ЦД у багатьох органах (серце, мозок, нирки, печінка), зокрема і в яєчках [2, 3]. Діагностичними критеріями ступеня ураження копулятивної та генеративної функцій у чоловіків і ефективності лікування є андрологічне та клініко-лабораторне обстеження. Для визначення структурно-функціонального стану яєчок використовують інвазивний (біопсія яєчок) та неінвазивний (магніторезонансна спектроскопія) методи [2], а стану кровопостачання — доплерівську ультрасонографію [3]. Жоден з перелічених методів не дає повної характеристики структури та кровопостачання яєчок. Проведені нами раніше дослідження функціонального стану яєчок у хворих на гіпогонадизм із використанням комплексного радіонуклідного методу свідчать про можливість кількісної та якісної оцінки структурно-функціонального стану чоловічих статевих залоз і їх кровопостачання [4].

Еректийна недостатність — найпоширеніше порушення статевої функції при ЦД, основу якого складають патологічні зміни судин статевого члена. Судинні порушення ерекції різного генезу становлять 25–70 % [5]. Все більше даних літератури свідчить про значення ЕД як маркера розвитку ЦД статевого члена. Еректильна недостатність може бути одним з найбільш ранніх чинників (предикторів) розвитку серцево-судинних захворювань, артері-

Показники функціональної активності яєчок у хворих на ЦД чоловіків за даними сцинтиграфії

Група обстежених	Статистичний показник	Площа яєчок, умов. од.		Середня активність, імн./с	
		ЛЯ	ПЯ	ЛЯ	ПЯ
Контрольна група (n = 12)	M ± m	207,6 ± 9,6	212,0 ± 23,0	81,3 ± 8,2	81,9 ± 5,1
	P		> 0,5		> 0,5
Хворі на ЦД та ЕД (n = 33)	M ± m	188,3 ± 12,2	190,6 ± 21,3	60,4 ± 3,3	69,0 ± 3,5
	P	> 0,5	> 0,5	< 0,02	< 0,05
	P ₁		> 0,5		> 0,5

Примітка. Тут і далі: вірогідність у порівнянні: P — з контрольною групою, P₁ — лівого та правого яєчок, ЛЯ — ліве яєчко; ПЯ — праве.

альної гіпертензії, ЦД 2-го типу [6]. Зниження судинного току крові при ендотеліальній дисфункції є загальним патофізіологічним механізмом цих захворювань. Ерекційна дисфункція — перший маркер субклінічної ендотеліальної дисфункції, яка розвивається задовго до розвитку клінічних симптомів ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань.

Рання діагностика змін кровотоку в органах репродуктивної системи чоловіків, хворих на ЦД, може використовуватися для своєчасної корекції й запобігання їх прогресуванню.

Метою нашого дослідження було вивчити структурно-функціональний стан та гемодинаміку яєчок і статевого члена в чоловіків із ЦД і ЕД за допомогою комплексного радіонуклідного методу з визначенням резервних можливостей судин статевого члена.

Обстежено 33 чоловіки віком 27–53 років, хворих на ЦД і ЕД, з метою проведення досліджень структурно-функціонального стану та гемодинаміки яєчок і 20 пацієнтів 29–63 років з метою вивчення стану кровотоку статевого члена. Контрольну групу склали практично здорові (без ознак андрологічної патології за даними об'єктивного та клініко-лабораторного обстеження) чоловіки, у яких було проведено сцинтиграфію яєчок, — 12 осіб, та ангіографію статевого члена для визначення кровопостачання й резервних можливостей із уведенням вазоактивного препарату (ВАП) «Каверджет» фірми Upjohn у дозі 10 мкг внутрікавернозно — 12 осіб того ж віку.

Обстеження проводили після внутрішнього введення болюсним методом 370 МБк ^{99m}Tc-пертехнетату в об'ємі 0,8–1,0 мл [4].

Сцинтиграфічні дослідження яєчок у чоловіків, хворих на ЦД та ЕД, свідчили, що площа лівого та правого яєчок дещо менша, ніж у обстежених контрольної групи, але ця різниця була невірогідною. Не спостерігалось вірогідної різниці між площею лівого та правого яєчок (табл. 1).

Середня активність умовної одиниці площі у хворих на ЦД та ЕД була вірогідно зменшена порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Вірогідної різниці середньої активності лівого та правого яєчок у обстежених пацієнтів та осіб контрольної групи не спостерігалось (див. табл. 1). У хворих на ЦД не тільки зменшувалися функціонально активні ділян-

ки паренхіми яєчок і їх кольорова гамма була більш блідою, що свідчить про зниження інтенсивності накопичення РФП, але і з'являлися функціонально неактивні ділянки, які не накопичували РФП.

Відомо, що однією з причин зменшення функціонально активної тканини в органах є ураження переважно судин системи мікроциркуляції [7]. Для з'ясування змін припливу крові до яєчок судинами великого, середнього та дрібного калібру у хворих на ЦД було проведено радіонуклідну ангіографію.

У чоловіків контрольної групи ангіографічна крива мала швидкий підйом після введення РФП, а після досягнення максимуму — значний спад. Час повного яєчкового кровотоку (ЧПЯК), час швидкого яєчкового кровотоку ЧШЯК та ЧУЯК лівого та правого яєчок вірогідно не відрізнялися (табл. 2).

У хворих на ЦД із ЕД підйом та спад кривої був пологішим, а у деякого протягом 1-ї хвилини спостереження не виводився РФП. У них спостерігались однотипні зміни: сповільнення кровотоку в судинах великого, середнього та дрібного калібру, збільшення ЧПЯК у лівому та правому яєчках. Припущення про наявність органічних змін у яєчках чоловіків, хворих на ЦД, що розвиваються внаслідок мікроангіопатій та нейропатій, було висловлено раніше іншими дослідниками [8]. Проведені нами дослідження підтверджують наявність макро- і мікроангіопатій яєчок у чоловіків, хворих на ЦД з ЕД. Відомо, що діабетична мікроангіопатія супроводжується стовщенням ендотелію капілярів. Сповільнення кровопостачання у статевих залозах чоловіків негативно впливає на статеву спроможність [9]. Зважаючи на те, що зменшення швидкості кровотоку в органі може призвести до гіпоксії тканини, можна передбачити їх певну роль в розвитку структурно-функціональних змін яєчок, що, в свою чергу, може призводити до зменшення продукції тестостерону.

Дослідження кровотоку в статевому члені у хворих на ЦД із ЕД виявили виражені зміни практично в усіх обстежених нами пацієнтів.

У контрольній групі кровонаповнювання статевого члена після введення ВАП збільшувалося в середньому на 150,6 ± 6,2 % (табл. 3). У групі хворих на ЦД з ЕД збільшення кровопостачання становило в середньому 93,8 ± 10,1 % (див. табл. 3). Аналіз

Показники яєчкового кровотоку у чоловіків, хворих на ЦД та ЕД, за даними радіонуклідної ангіограми

Група обстежених	Статистичний показник	ЧПЯК		ЧШЯК		ЧУЯК	
		ЛЯ	ПЯ	ЛЯ	ПЯ	ЛЯ	ПЯ
Контрольна група (n = 12)	M ± m	7,00 ± 0,51	7,14 ± 0,34	4,35 ± 0,46	4,35 ± 0,43	2,65 ± 0,71	2,84 ± 0,46
	P ₁			> 0,5			> 0,5
Хворі на ЦД (n = 33)	M ± m	12,11 ± 0,98	11,41 ± 1,40	6,24 ± 0,54	6,01 ± 0,55	5,78 ± 0,58	5,40 ± 0,78
	P	< 0,001	< 0,002	< 0,02	0,05	< 0,002	< 0,01
	P ₁		> 0,5		> 0,5		> 0,5

Таблиця 3

Показники приросту кровотоку в статевому члені чоловіків, хворих на ЦД, після функціональної проби з ВАП за даними радіонуклідної ангіографії

Група обстежених	Статистичний показник	Збільшення кровонаповнення статевого члена після введення ВАП, %
Контрольна група (n = 12)	M ± m	150,6 ± 6,2
Хворі на ЦД та ЕД (n = 18)	M ± m	93,8 ± 10,1
	P	< 0,001

показників приросту кровонаповнення статевого члена на фоні фармакологічної проби у окремих хворих із ЦД засвідчив, що індивідуальні показники у них були меншими нижньої межі нормальних коливань.

Нами обстежено 2 пацієнти, хворих на ЦД 2-го типу, з непостійною появою симптомів ЕД, яка, за результатами визначення ступеня ЕД за шкалою ПЕФ, належала до легкого ступеня, але розвивалася в пацієнтів за 1,5 та 2 роки до встановлення діагнозу цукровий діабет. Відсоток приросту кровонаповнення статевого члена складав у них 121,0 і 132,0 % та був вищим, ніж в основній групі пацієнтів з ЦД та ЕД, але нижчим за показники в контрольній групі. Необхідно відзначити, що у цих пацієнтів не було порушень кровотоку в судинах нижніх кінцівок. Більше того, навіть у хворих основної групи з ЦД та ЕД, у яких наші дослідження засвідчили у всіх обстежених, наявність ангіопатій у статевому члені, мікроангіопатії та макроангіопатії нижніх кінцівок були виявлені тільки у половини обстежених. Тобто отримані дані дають підстави твердити, що в статевих органах у чоловіків, хворих на ЦД, порушення судин можуть розвиватися на ранніх стадіях недуги та виявлятися раніше, ніж у судинах нижніх кінцівок.

Таким чином, отримані нами результати вказують на високу діагностичну цінність радіонуклідних методів дослідження кровотоку в статевих органах чоловіків, хворих на ЦД, можливість ранньої діагностики у них судинних порушень та органічної форми ЕД.

Раннє виявлення ангіопатій у яєчках можна використовувати для своєчасного призначення препаратів, які поліпшують мікроциркуляцію з метою запобігання структурним змінам, профілактики статевих розладів, вибору оптимального методу лікування, оцінки ефективності останнього в динаміці реабілітації.

Література

1. Лучицький Є.В., Качура О.В. // *Ендокринолог.* — 2001. — Т. 6, №1 — С.121–123.
2. J. van der Grond. // *Human reproduction Update.* — 1995. — Vol. 1, № 3. — P. 276–283.
3. Аллан П.Л., Даббінська П.А., Позняк М.А. та ін. *Клінічна доплерівська ультрасонографія.* — Л.: Медицина світу, 2001. — С. 209–236.
4. Luchitsky E.V., Kobayakov S.K., Slavov V.N., Markov V.V. // *Androlog.* — 1997. — № 1. — P. 5–11.
5. Сорокин А.И., Герасимов В.Б., Ленская О.П. и др. // *Мед. радиол.* — 1988. — № 12. — С. 3–5.
6. Tai Yuong A. *We can now prevent erectile dysfunction* // *J. Sex. Med.* — 2006. — № 6. — P. 366.
7. Wespes E., Goes P., Sepulman C. // *Urol.* — 1992. — Vol. 148, № 11. — P. 14–35.
8. Лучицький Є.В., Кобяков С.К., Славнов В.М. *Способ виявлення порушень гемодинаміки яєчок у хворих на цукровий діабет. Декларац. патент на винахід № 53523 А, 2003, бюл. № 1, «Промислова власність».*
9. Гогин Е.Е. // *Тер. архив.* — 2003. — № 4. — С. 5–7.

С.С. Макеєв, Ю.П. Зозуля, В.М. Семенова
ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова
АМН України», Київ

Однофотонна емісійна томографія пухлин головного мозку різного гістогенезу Single-photon emission tomography of brain tumors of various origin

Диференційна діагностика пухлин головного мозку (ПГМ) є найбільш вагомим фактором у виборі лікувальної тактики нейроонкологічних хворих і у більшості випадків визначає ефективність та доцільність подальшого лікування. Це зумовлено різноманітністю гістологічних типів пухлин, ступенем їх проліферативної активності та анаплазії взагалі, інтенсивністю кровопостачання, а також взаємовідношеннями з навколишніми тканинами та іншими особливостями.

Нині існує цілий арсенал томографічних методів діагностики ПГМ, серед яких виділяють дві основні групи. До першої групи так званих структурно-анатомічних методів належать комп'ютерна томографія (КТ) та магнітнорезонансна томографія (МРТ). До другої групи відносять однофотонну емісійну комп'ютерну томографію (ОФЕКТ) та позитронну емісійну томографію (ПЕТ) — методи, розроблені ще на межі 60–70-х років ХХ сторіччя [1, 2].

Комп'ютерна томографія та МРТ є одними з найбільш інформативних методів діагностики ПГМ і протягом останніх кількох десятиріч стали золотим стандартом діагностики осередкових уражень центральної нервової системи [3]. Проведення КТ і МРТ при ПГМ дозволяє виділити такі характерні ознаки: а) прямі — зміни щільності мозкової тканини та б) непрямі — зокрема, «мас-ефект» у вигляді дислокації медіанних структур з деформацією або зміщенням шлуночкової системи та перифокальний набряк мозку.

Як відомо, пухлинне зростання призводить до значної перебудови кровотоку та до його вираженої неоднорідності, що, в свою чергу, спричиняє появу некротичних зон або зон гіпобіозу — ділянок життєздатних клітин, які перебувають у стані зниженої біологічної активності. Крім того, пухлинні новоутвори супроводжуються значним перифокальним набряком, а їх попереднє антибластичне лікування може зумовлювати розвиток фіброзу паренхіми, а також локальні дистрофічно-дегенеративні зміни судинної мережі. Описані зміни відбиваються на комп'ютерних або магнітно-резонансних томограмах, але їх диференційна діагностика ускладнена у зв'язку з технічними особливостями згаданих методів. На відміну від цього, зазначені процеси можуть бути ефективно оцінені за допомогою ОФЕКТ, оскільки в емісійно-томографічному відображенні вони мають різні візуальні характеристики.

Сучасна ОФЕКТ надає інформацію щодо різних аспектів пухлин мозку, зокрема, метаболічної активності та життєздатності пухлинної паренхіми, її васкуляризації, проникності капілярів, експресії рецепторів та ін. Саме ОФЕКТ є цінним методом для оцінки первинних та рецидивних ПГМ, з огляду на те, що існує можливість застосування кількох специфічних радіофармацевтичних препаратів (РФП). Хоча й досі не розроблено «ідеальних» РФП для діагностики церебральних пухлин, ОФЕКТ можна успішно для цього застосовувати [4].

Метою нашого дослідження стало вивчення інформативності ОФЕКТ у діагностиці основних типів ПГМ і визначення їх характерних емісійно-томографічних особливостей.

Обстежено 408 хворих з гістологічно верифікованими ПГМ. Гліобластоми (IV ступеня злоякісності) були діагностовані у 91 пацієнта, гліоми III ступеня злоякісності — у 133, менінгіоми — у 49 та метастатичні пухлини — у 102 пацієнтів. У 33 осіб було ви-

явлено та в подальшому підтверджено на операційному матеріалі, що зростання внутрічерепних пухлин триває.

Для проведення ОФЕКТ головного мозку застосовували дводетекторну емісійну томографічну гамма-камеру «Е.Сам» (Siemens) з низькоенергетичним коліматором високого розподілення (LEHR). Протокол включав застосування 64 проекцій при сумарному обертанні детекторів на 360 градусів та тривалості однієї проекції 30 с. У переважній кількості хворих (380) ми застосували фільтр Low Pass Cosine (cutoff 0,6–0,9), у пацієнтів з конвексимально розташованими осередковими новоутворами малого розміру — фільтр Butterworth (cutoff 0,6–0,9).

Як радіофармацевтичну мітку використовували ^{99m}Tc -МІБІ — у 268, ^{99m}Tc (V) -ДМСА — у 80 та ^{99m}Tc -пертехнетат — у 60 пацієнтів. Радіофармацевтичні препарати вводили пацієнтам інтравеннозною активністю 370–740 МБк. Після ін'єкції проводили ОФЕКТ: на 5-й хвилині при дослідженні з МІБІ, на 120-й — з ДМСА та на 60-й хв при дослідженні з пертехнетатом. Час проведення ОФЕКТ після ін'єкції радіоіндикатора визначався максимумом його накопичення у пухлинній тканині.

При виявленні на ОФЕКТ осередку патологічного накопичення радіоактивної мітки, що відповідав локалізації пухлинного новоутвору, розраховували коефіцієнт асиметрії (КА), який відображує співвідношення радіоактивності у зоні інтересу до радіоактивності контралатеральної ділянки головного мозку. Також обчислювали діаметр виявленого новоутвору, оцінювали його форму та наявність порожнинних ділянок.

Проведені дослідження показали, що загальна точність однофотонної емісійної томографії у діагностиці ПГМ складала 91,6 %. Однак у гістологічно різних групах пухлин вона відрізнялась: у групах менінгіом та метастазів точність методу досягала 100 %, тоді як у групах анапластичних гліом та гліобластом — 82,7 і 93,4 % відповідно. Аналіз величин цих показників виявив, що таке зниження точності методу діагностики при злоякісних гліомах має об'єктивні причини. Цілеспрямований аналіз гістоструктури пухлин продемонстрував, що в частини пацієнтів виявлені гліоми мали ослаблену васкуляризацію й іноді нижчий ступінь злоякісності, ніж був зазначений попередньо. Для ілюстрації цього наводимо приклад спостереження пацієнта Г-к, 48 р., з пухлиною правої лобно-скроневої ділянки головного мозку. Проведена ОФЕКТ головного мозку з ^{99m}Tc -МІБІ не виявила змін, характерних для пухлинних новоутворів, що за сукупними даними КТ та ОФЕКТ давало підстави запідозрити гліому з мінімальними ознаками анаплазії. При гістологічному дослідженні видаленої пухлини діагностовано анапластичну астроцитому III ступеня злоякісності, що було досить несподіваним. У результаті додаткового поглибленого аналізу гістологічної структури цієї пухлини встановлено, що на переважній

більшості площі вона мала ознаки фібрилярно-протоплазматичної астроцитомі зі збідненою васкуляризацією. При цьому в окремих судинах спостерігалось різке звуження просвіту судин за рахунок значного стовщення адвентиції. Така особливість кровопостачання цієї пухлини спричинила недостатнє проникнення РФП у паренхіму пухлини.

Менша точність ОФЕКТ у діагностиці продовженого росту пухлин (81,8 %) може бути зумовлена тим, що у частини хворих з попередньо оперованими пухлинами низького ступеня злоякісності сцинтиграфічно ознаки продовженого росту пухлини не виявлялись унаслідок збереження їх типової структури після оперативного втручання, а також у зв'язку зі змінами, зумовленими проведенням антибластичного лікування і появою ознак лікувального патоморфозу у вигляді утворення некротичних осередків, клітинного розрідження та часткового виключення судин унаслідок дистрофічно-дегенеративних процесів.

Проведений аналіз нашого матеріалу показав, що переважна більшість церебральних пухлин досить чітко виявляється на емісійних томограмах як високоінтенсивні вогнища гіперфіксації радіоіндикатора. Водночас вони не мають визначальних емісійно-томографічних особливостей, які давали б підстави для їх більш чіткої диференціації за гістологічним типом. Переважна більшість виявлених пухлин мала високий рівень накопичення радіоіндикатора, що давало можливість переконано визначати лише їх пухлинну природу. В деяких випадках аналіз зовнішніх характеристик виявлених на ОФЕКТ вогнищ дозволяв робити певні висновки щодо їх гістологічної приналежності.

Найвищий рівень КА був і в менінгіомах, досягаючи середнього значення 26,3. При продовженому рості пухлин середній КА був на рівні 22,3, гліобластомах — 18,6, метастазах — 17,5 та анапластичних гліомах III ступеня злоякісності — 13,0.

Для диференційної діагностики менінгіом високий рівень КА іноді може відігравати важливу диференційно-діагностичну роль, особливо у сукупності з характерною для менінгіом локалізацією. Так, наприклад, наявність високоінтенсивного, чітко окресленого вогнища, розташованого конвексально або в базальних відділах головного мозку, яке тісно прилягає до екстрацеребральних структур, більшою мірою характерна для менінгіом, порівняно з іншими пухлинами, проаналізованими в даній роботі.

Середній розмір виявлених пухлин коливався в межах 3,0–4,5 см, причому найменший розмір вогнищевого новоутвору на емісійних томограмах був 1,0 см у діаметрі. Отже є підстави припустити, що пухлини головного мозку меншого розміру на ОФЕКТ не виявляються.

За нашими даними, найменший середній розмір (3,0 см) мали метастази головного мозку, що відповідає загальновідомим спостереженням. Також ці новоутвори у 67,1 % випадків (тобто, найчастіше порівняно з іншими пухлинами) мали округлу форму,

що відрізняло їх від інших новоутворів. Тому при наявності на емісійних томограмах округлого вогнищевого новоутвору малого розміру можна, в першу чергу, припускати метастатичне ураження головного мозку.

Округлу форму новоутвору також досить часто (30,8 %) спостерігали при менінгіомах, але величина цього показника була у понад два рази меншою, ніж при метастазах. На відміну від цього при продовженому рості пухлин округла форма патологічного вогнища спостерігалась лише зрідка, що природно з огляду на особливості такого росту.

Порожнинний компонент діагностовано у частини пухлинних новоутворів усіх гістологічних типів, проаналізованих у нашій роботі. Але в анапластичних гліомах, при продовженому рості пухлин та в гліобластомах ці утвори спостерігалися частіше, ніж в інших пухлинах: 24,0, 30,3 та 36,3 % відповідно. Натомість у менінгіомах та метастазах вони виявлялись усього у 17,9 та 18,8 % відповідно, що визначається особливостями росту цих пухлин.

Отже, метод ОФЕКТ інформативний у виявленні переважної більшості пухлин головного мозку, точність емісійної томографії церебральних новоутворів становить 91,6 %.

Найвищу точність ОФЕКТ має у діагностиці менінгіом та метастазів — 100 %, дещо меншу у діагностиці продовженого росту пухлин, гліом III та IV ступенів злоякісності — 81,8, 82,7 та 93,4 % відповідно.

Найбільш характерним для менінгіом у ОФЕКТ-відображенні є високоінтенсивне, великих розмірів вогнище відповідної базальної або конвексальної локалізації. Для таких новоутворів не характерні порожнинні ділянки.

Метастатичні пухлини на емісійних томограмах найчастіше виявляються як осередки рівномірно посиленого накопичення радіоіндикатора малого розміру без додаткового порожнинного компонента.

Продовжений ріст пухлини головного мозку в емісійно-томографічному відображенні виглядає як неправильної форми високоінтенсивні ділянки гіперфіксації радіоіндикатора, які у третині випадків можуть мати порожнину.

Література

1. Kuhl D.E., Edwards R.Q. // *Radiol.* — 1970. — Vol. 96. — P. 563–570.
2. Ter-Pogossian M.M., Phelps M.E., Hoffman E.J. et al. // *Ibid.* — 1975. — Vol. 114, № 1. — P. 89–98.
3. Benard F. et al. // *Seminars in Nuclear Medicine.* — Vol. XXXIII, № 2. — 2003. — P. 148–162.
4. Del Sole A., Falini A., Ravasi L. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 28, № 12. — P. 1851–1872.

А.А. Машевский, Р.М. Смолякова,
Л.А. Путырский, С.В. Бузюк,
А.С. Дубровский, Т.М. Кудина,
М.П. Будько, О.Н. Касьяненко

ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»,

Минск, Республика Беларусь

**Диагностическая значимость
радиосцинтиграфии
и иммунофенотипирования
в оценке степени распространения
рака грудной железы**
**Diagnostic significance
of radioscintigraphy
and immunophenotyping in assessment
of breast cancer dissemination**

В Республике Беларусь, как и во многих странах мира, отмечается неуклонный рост заболеваемости раком грудной железы (РГЖ).

Клинические и молекулярно-биологические исследования, посвященные изучению данной проблемы, свидетельствуют о том, что эффективность лечения больных РГЖ зависит от ранней диагностики, точных данных о характере и распространенности процесса, молекулярного генеза опухоли и правильного выбора тактики лечения.

К методам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) относится одна из ведущих позиций в диагностике первичных и метастатических поражений костей скелета, опухолей ГЖ, печени, селезенки, поджелудочной железы, головного мозга, лимфатических коллекторов. Высокий уровень достоверности, низкие лучевые нагрузки на больного, неинвазивность — свойства, характеризующие радиоизотопные методы диагностики *in vivo*.

В настоящее время в диагностике и выборе тактики лечения злокачественных новообразований особое внимание уделяется выявлению прогностических факторов, играющих важную роль в прогрессировании заболевания, предвидении биологического поведения опухоли, их значению в развитии метастазов, прогнозе результатов лечения. Определение пролиферативной активности опухоли; ангиогенной активности; гормонального статуса, рецепторов факторов роста у больных РГЖ имеет решающее значение для выбора программы специального лечения и прогноза течения заболевания.

Целью данного исследования стало определение диагностической значимости радиосцинтиграфии и иммунофенотипирования в оценке степени распространения РГЖ.

Материалом исследования послужили результаты клинических обследований 151 больной с впервые установленным диагнозом РГЖ I–IV стадии. Больные РГЖ включались в исследование после клинико-лабораторного, рентгенологического и эхоскопического обследования с обязательным морфологиче-

ским подтверждением диагноза. Степень распространения опухолевого процесса определялась в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей по системе TNM (ред. 2002). При анализе степени распространенности опухолевого процесса установлено, что I стадия РГЖ диагностирована у 45 больных, II — у 59, III — у 41, IV ст. — у 6 больных.

Морфологическая форма опухоли представляла собой инфильтративно-дольковую карциному у 102, инфильтративно-протоковую карциному — у 49 больных РГЖ.

Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 31 до 85 лет.

У 151 пациентки с РГЖ определение степени его распространенности проводилось с использованием сцинтимаммографии (РФП-^{99m}Tc-МИБИ); лимфомаммосцинтиграфии (РФП-^{99m}Tc-НАНАКОЛ); остеосцинтиграфии (РФП-^{99m}Tc).

Для определения экспрессии гормональных рецепторов опухолей (рецепторов эстрогена и прогестерона), пролиферативного протеина — Ki-67, рецептора эпидермального фактора роста (HER-2/neu), супрессорного мутантного протеина p53, онкопротеина Bcl-2 использовали иммуногистохимический метод с применением наборов ДАКО Cytomation.

Одним из наиболее важных сцинтиграфических исследований является остеосцинтиграфия, подтверждающая поражение скелета с возможным развитием метастазов. В результате проведенных остеосцинтиграфических исследований среди 78 больных РГЖ положительные результаты получены у 5. Диагностическая чувствительность остеосцинтиграфии у обследованных составила 84 %, диагностическая эффективность — 94,8 %.

Частота локализации опухоли в центральном и медиальных квадрантах составляет не менее трети от всех злокачественных новообразований ГЖ. На основании данных гистологического исследования после расширенной мастэктомии метастазы в парастеральных лимфатических узлах (ЛУ) при центральной и медиальной локализациях выявляются в 18–35 % случаев, а при поражении подмышечных лимфатических узлов этот показатель возрастает до 45–55 %. В то же время, при тщательном гистологическом исследовании удаленных во время лимфодиссекции тканей, только у части больных ЛУ были вовлечены в патологический процесс, особенно при ранних стадиях опухоли.

Лимфомаммосцинтиграфия выполнена у 51 больной РГЖ. Накопление радиофармпрепаратов в парастеральных ЛУ верифицировалось морфологически. Истинно-отрицательные сцинтиграфические результаты получены у 36 человек, что полностью соответствовало данным гистологического исследования; истинно-положительные результаты определялись у 3, ложно-отрицательные — у 9 пациенток. Следует отметить, что у 6 больных РГЖ отмечалось блокирование оттока по лимфатическим путям и ложно-

положительные результаты (в сравнении с морфологическим исследованием) зарегистрированы у 5 лиц. Диагностическая чувствительность метода составила 82,2 %, диагностическая эффективность лимфо-сцинтимаммографии — 72,5 %.

Известно, что гормонозависимые опухоли ГЖ, содержащие рецепторы стероидных гормонов, имеют более благоприятное течение и послеоперационный прогноз. Аджьювантная эндокринная терапия наиболее эффективна у больных первичными опухолями с высоким уровнем рецепторов стероидов. В связи с этим постоянно ведется поиск дополнительных критериев, характеризующих функциональную активность рецепторов стероидных гормонов и влияние других регуляторных факторов на биологическое поведение РГЖ. Результаты проведенных иммуногистохимических исследований показали, что у 24 больных РГЖ опухоли (41,4 %) оказались эстрогенопозитивными и 34 (58,6 %) — эстрогенонегативными. По содержанию прогестероновых рецепторов 25 опухолей (41,7 %) были позитивными и 35 (58,3 %) — негативными. В настоящее время доказана диагностическая и прогностическая значимость определения экспрессии HER-2/неу при РГЖ. Выявление HER-2/неу служит независимым маркером неблагоприятного прогноза, повышенного риска рецидива заболевания. В проведенном исследовании гиперэкспрессия онкобелка HER-2/неу обнаружена в опухолевых тканях 24,6 % больных. Отсутствие экспрессии HER-2/неу отмечено у 49,2 % больных РГЖ. Одним из прогностических критериев в диагностике и лечении больных злокачественными новообразованиями является исследование уровня экспрессии маркера апоптоза p53. Экспрессия супрессорного мутантного протеина p53 была обнаружена в 52,5 % случаев РГЖ. Из них слабопозитивное окрашивание наблюдалось в 43,6 % случаев, а сильнопозитивное — в 53,1 %. Анализ проведенных исследований позволил выявить корреляцию между экспрессией p53 и пролиферативной активностью опухоли Ki-67. При оценке пролиферативной активности опухолевых клеток установлено, что положительная реакция по Ki-67 наблюдалась в 75,9 % образцов опухолевых тканей у больных РГЖ. Из них 56,5 % обладали высокой пролиферативной активностью. Индекс Ki-67 обратно коррелировал со степенью дифференцировки опухоли ($R = -0,3$; $p = 0,027$). Наряду с оценкой мутантного маркера апоптоза p53 прогностическое значение имеет определение экспрессии индуктора апоптоза антигена Bcl-2. При определении Bcl-2 в изучаемых опухолевых тканях больных РГЖ была выявлена гиперэкспрессия онкопротеина Bcl-2 в 76,1 % случаев. При сравнительном анализе экспрессии изучаемого белка с экспрессией других маркеров РГЖ обнаружена достоверная корреляция с уровнем рецепторов эстрогена ($R = 0,3412$; $p = 0,031$) и рецепторов прогестерона ($R = 0,3594$; $p = 0,023$). Пролиферативная активность опухоли обратно коррелировала с экспрессией Bcl-2 ($R = -0,3111$; $p = 0,044$).

Таким образом, использование методов ядерной медицины (остеосцинтиграфии, маммосцинтиграфии, лимфосцинтиграфии) повышает уровень доказательной диагностики РГЖ за счет возможностей раннего и объективного определения распространенности опухолевого процесса. Иммунофенотипирование опухолей ГЖ позволяет определить молекулярно-биологическую активность опухоли, прогностическую и диагностическую значимость выявления уровней экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, онкопротеина HER-2/неу, мутантного онкосупрессора p53, индуктора апоптоза Bcl-2, пролиферативную активность Ki-67, что способствует выбору оптимальной программы лечения для больных РГЖ и повышению его эффективности.

А.А. Машевский, Р.М. Смолякова,
О.Г. Сукошко, В.В. Вабищевич,
М.А. Арыдова, Л.Г. Земко,
Л.А. Голубовская

ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Республика Беларусь

Остеосцинтиграфия и гормональный статус как прогностические факторы у больных раком предстательной железы **Bone scan and hormonal state as prognostic factors in patients with prostate cancer**

В последние десятилетия значительно возрос интерес к проблеме рака предстательной железы (РПЖ), которая стала крайне важной в социальном отношении. В Беларуси в структуре онкопатологии у мужчин РПЖ в 2004 г. занял четвертое место после рака легкого, кожи и желудка.

В регуляции роста клеток предстательной железы (ПЖ) принимают участие половые стероидные гормоны — андрогены и эстрогены. Пролиферативное действие стероидов на эпителиоциты осуществляется в норме и в случае гормонозависимого РПЖ через рецепторы половых гормонов — рецепторы к андрогенам (РА) и эстрогенам (РЭ). Андрогены принимают участие в стимуляции пролиферации эпителиальных клеток ПЖ. С возрастом у мужчин отмечается уменьшение соотношения андрогенов и эстрогенов, что может влиять на инициацию РПЖ.

В большинстве случаев заболевание выявляется в III–IV стадии процесса, когда у 40 % больных имеются метастазы в костях скелета. При этом происходит нарушение минерального обмена и кальциевого гомеостаза. В случае остеолитических метастазов отмечается снижение плотности кости, но последнее может быть обусловлено и генерализованным остеолитом, развивающимся вследствие эктопической продукции гормонов опухолью.

Цель работы — определение прогностической значимости исследования гормонального статуса и остеосцинтиграфии у больных РПЖ.

Материалом исследования послужили данные 94 больных РПЖ, обследованных и лечившихся в онкологическом урологическом отделении ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». У всех больных РПЖ диагноз верифицирован морфологически.

Метастатическое поражение костей скелета у больных РПЖ диагностировали методом остеосцинтиграфии на гамма-камере “E.cam” (Siemens) с использованием радиофармпрепарата (РФП)^{99m}Tc.

Уровни эстрадиола, прогестерона, тестостерона и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови оценивали радиоиммунным методом (РИА, ¹²⁵I), а рецепторов андрогенов (РА) — изучали иммуногистохимическим методом с применением наборов ДАКО Cytomation (клон AR 441).

Методом остеосцинтиграфии выявлено метастатическое поражение костей скелета у 17 из 53 обследованных больных РПЖ. Средний возраст больных, включенных в исследование, $63,0 \pm 2,9$ года. Контрольную группу составили 17 клинически здоровых мужчин.

Результаты проведенных исследований показали, что содержание эстрадиола в крови повышено у больных РПЖ без метастатического поражения ($0,45 \pm 0,02$ нмоль/л) в 2,4 раза, в группе больных с поражением костей скелета ($0,34 \pm 0,01$ нмоль/л) — в 1,8 раза по отношению к таковому в группе контроля ($0,19 \pm 0,02$ нмоль/л). Имеются данные, что эстрадиол принимает участие в регуляции стромально-эпителиальных взаимоотношений в ПЖ, и опосредованно способен индуцировать синтез простатоспецифического антигена (ПСА), если андрогены отсутствуют. В результате процессов ароматизации и увеличения активности ароматазы в ткани ПЖ увеличивается концентрация свободного эстрадиола, образующегося из тестостерона. Эстрадиол способствует тропности РА к андрогенам и увеличивает их количество в ядре эпителиоцитов. Эстрогены могут участвовать в регуляции апоптоза в ПЖ. Митотический цикл деления клеток по мере прогрессирования РПЖ становится менее зависимым от влияния андрогенов, что указывает на усиление роли других регуляторов роста, в частности эстрогенов.

Содержание прогестерона в анализируемой группе больных РПЖ с метастазами в костях скелета повышено до 155,6 % по сравнению со значениями показателя у больных без метастазов и в группе контроля ($p < 0,05$).

Проведенные исследования гормонального статуса у больных РПЖ с распространенным опухолевым процессом выявили высокую концентрацию тестостерона ($15,1 \pm 0,26$ нмоль/л) по отношению к содержанию такового у больных без выявленных метастазов в костях ($10,0 \pm 0,17$ нмоль/л) и в группе контроля ($6,1 \pm 0,13$ нмоль/л) ($p < 0,05$).

У больных РПЖ отмечен высокий уровень ФСГ ($13,3 \pm 0,13$ и $15,2 \pm 0,18$ МЕд/л у больных с метастазами и без метастатического поражения соответственно) по отношению к значению показателя в группе контроля ($4,50 \pm 0,14$ МЕд/л).

Анализ иммуногистохимических исследований показал, что у 27,3 % больных РПЖ отсутствовала экспрессия РА, умеренно выраженная экспрессия РА выявлена у 54,5 % и гиперэкспрессия РА в ткани опухоли отмечена у 18,2 % пациентов. У больных РПЖ низкая и умеренная экспрессия РА коррелировала с повышенным уровнем тестостерона и ФСГ в крови.

Согласно данным иммуногистохимического анализа, высокая экспрессия РА наблюдалась в высоко- и умеренно дифференцированных опухолях предстательной железы, при низкодифференцированных опухолях отмечена их низкая концентрация.

У больных РПЖ распространенный опухолевый процесс прямо коррелировал с низким содержанием РА и прогрессированием заболевания.

Таким образом, проведенные исследования гормонального статуса у пациентов позволили установить, что высокие уровни тестостерона и ФСГ в крови коррелировали с распространенным опухолевым процессом.

Корреляционный анализ показал, что у больных РПЖ с отдаленными метастазами низкая и умеренная экспрессия РА сопряжена с высоким содержанием тестостерона и ФСГ. Согласно полученным данным, увеличение содержания в крови тестостерона и ФСГ может служить дополнительным прогностическим критерием неблагоприятного прогноза заболевания.

Высокая экспрессия РА, выявленная у 18,2 % больных, является благоприятным прогностическим фактором и определяет перспективность проведения гормональной терапии.

Д.С. Мечев, О.В. Щербіна, О.І. Авраменко
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Місце ядерної медицини в радіологічних діагностичних програмах і алгоритмах (майстер-клас) **The place of nuclear medicine in radiologic diagnostic programs and algorithms (workshop)**

Променеві методи діагностики (синоніми: діагностична радіологія, радіологія-діагностика) є провідними при обстеженні хворих із патологією всіх, без винятків, розділів клінічної медицини. Як відомо [1], за допомогою згаданих методів досліджень ставлять до 80 % доопераційних діагнозів.

За останні 20–30 років променева діагностика зробила значний крок уперед завдяки впровадженню

в клінічну практику таких нових методів морфологічної візуалізації, як комп'ютерна, магнітнорезонансна, однофотонна емісійна комп'ютерна і позитронно-емісійна (двофотонна) томографії. Останні два з перелічених методів візуалізації дозволили досліджувати функціональні процеси в нормальних умовах, а при виникненні, наприклад, пухлинної патології проводити своєрідну неінвазивну біопсію [2].

Розвиток комп'ютерних технологій сприяв створенню методу сумісної позитронно-емісійної і рентгеновської комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ), за допомогою якого впродовж одного дослідження хворого можна одночасно отримати інформацію про морфологічні і функціональні зміни, повністю розв'язуючи проблему точності у визначенні збігу цих змін [3].

Нині розроблено багато різних методів і їх модифікацій для отримання діагностичних зображень, тому лікарям-практикам потрібен посібник для оптимального вибору методу у кожному клінічному спостереженні.

Як вважає наукова група ВООЗ [4], сьогодні необхідні діагностичні програми не тільки в радіології, а й в інших галузях медицини, що займаються діагностикою (ендоскопічні, гематологічні, клініко-амбулаторні, біохемічні та інші методи). При цьому бурхливий розвиток комп'ютерних технологій вимагає застосування чітких і простих рекомендацій щодо послідовності дій для отримання діагностичних зображень із найбільшою ефективністю для хворого (з урахуванням кошторису і ризику радіаційних навантажень у результаті досліджень).

З огляду на це, метою цього майстер-класу ми обрали обговорення ролі й місця методів ядерної медицини в медичній практиці та показ діагностичних програм і діагностично-лікувальних алгоритмів із застосуванням оптимальних критеріїв вибору найвірогідніших методів зображення.

Слід підкреслити, що діагностичний процес розпочинається з розробки програми для певної клінічної проблеми. Програма радіологічного обстеження хворого — це перелік ефективних сучасних радіодіагностичних методів і послідовність їх використання при обстеженні хворих з певними клінічними скаргами. Програма включає вибір методу/методів (визначення одного-двох найбільш ефективних) з метою розв'язання конкретної клінічної проблеми.

Згідно з рекомендаціями наукової групи ВООЗ, усі методи радіології-діагностики розподілені на 3 рівні, і визначені на основі принципу: від простого до складного; від меншої вартості до більшої; від більш доступного до менш доступного.

Отже, такий розподіл передбачає, що I рівень може відповідати районному діагностичному обслуговуванню хворих, II — обласному, III — спеціалізованому інституту або діагностичному центру. Необхідно підкреслити, що ефективність методів отримання зображень залежить від багатьох факторів: матеріально-технічного забезпечення, кваліфікації медперсоналу, якості допоміжних матеріалів, методик опрацюван-

ня отриманих результатів, а також можливостей застосованого методу та іншого.

В табл. 1 представлені всі сучасні радіологічні методи отримання діагностичних зображень і єдине в світі трактування назв цих методів. Аббревіатури КТ, МРТ, ОФЕКТ, ПЕТ є загальноприйнятими і дозволяються у спілкуванні з фахівцями всіх країн (лекції, доповіді, публікації тощо).

Слід відзначити, що на першому рівні діагностичних досліджень, на підставі даних світового досвіду [5], приблизно 5–7 % пацієнтів отримують правильний діагноз, на другому — ще 70–75 %, третьому — ще приблизно 15 % (сумарно 90–97 %).

Керуючись переліком радіодіагностичних методів дослідження, на першому етапі необхідно розробити програму для кожного клінічного випадку.

Як приклад створення такої програми ми наводимо тут розділ, який стосується дуже актуальної проблеми: патологічні новоутвори в грудних залозах, або скринінг на рак грудної залози (табл. 2).

Вивчаючи цю програму, можна з'ясувати, що методом вибору діагностичного зображення є мамографія з тонкогілковою біопсією при дотриманні умов, наведених у коментарі. Втім, і радіонуклідна діагностика посідає чільне місце серед радіодіагностичних методів при пошуку метастатичних уражень скелета.

Наступним етапом після створення відповідної програми є складання алгоритму обстеження і лікування. Алгоритм діагностичного обстеження — це загальна тактика комплексного обстеження хворого, яка включає радіодіагностичну програму; на основі алгоритму діагностичного обстеження пропонується лікувальна тактика.

Алгоритм обстеження уражень грудної залози представлений в табл. 3.

При злоякісних ураженнях грудної залози діагностично-лікувальний алгоритм слід коригувати залежно від наявності/відсутності метастатичних уражень скелета. Виходячи з цього, складання діагностичної програми обстеження хворих з метастатичними ураженнями скелета є дуже важливою метою онкології (табл. 4).

Слід відзначити, що матеріально-технічне забезпечення діагностичної радіології має велике значення. На сьогодні в Україні немає жодного позитронно-емісійного томографа (ПЕТ), і також дуже обмежена кількість однофотонних емісійних томографів (метод ОФЕКТ — II рівень програми). В розвинутих країнах світу пошуки метастазів пухлин різних локалізацій обов'язково починаються з остеосцинтиграфії (II рівень) і в 5–10 % випадків доповнюються МРТ; в Україні ж на першому і другому рівнях проводять рентгенологічні дослідження (точність до 75 %), які потім доповнюють ОФЕКТ чи МРТ (точність до 100 %).

Згідно з даними світового досвіду, а також на підставі спостережень, проведених на нашій кафедрі, з'ясовано, що близько 95 % пацієнтів отримують правильний діагноз за допомогою остеосцинтиграфії і приблизно

5 % — МРТ. Методами вибору (світовим «золотим стандартом») при обстеженні хворих із зазначеною патологією є остеосцинтиграфія (ОФЕКТ), з якої належить починати програму, і МРТ [8].

Аналіз стану променевої діагностики на початку ХХІ століття висвітлює вкрай важливу проблему для спеціалістів діагностичної та лікувальної медицини — створення єдиних уніфікованих діагностичних програм та діагностично-лікувальних алгоритмів обстеження

хворих з різними патологічними процесами. Протягом 8–10 років цьому питанню присвячена низка праць [5–7], зокрема й зазначена вище доповідь наукової групи ВООЗ [4]. Автори цих публікацій, незважаючи на відмінності в термінології та поняттєвому визначенні, єдині в головному: нині є необхідність у створенні узагальненого світового атласу, в якому були б охоплені всі галузі медичної науки і практики, всі захворювання людини. З нашого погляду, для України

Таблиця 1

Перелік радіодіагностичних методів дослідження

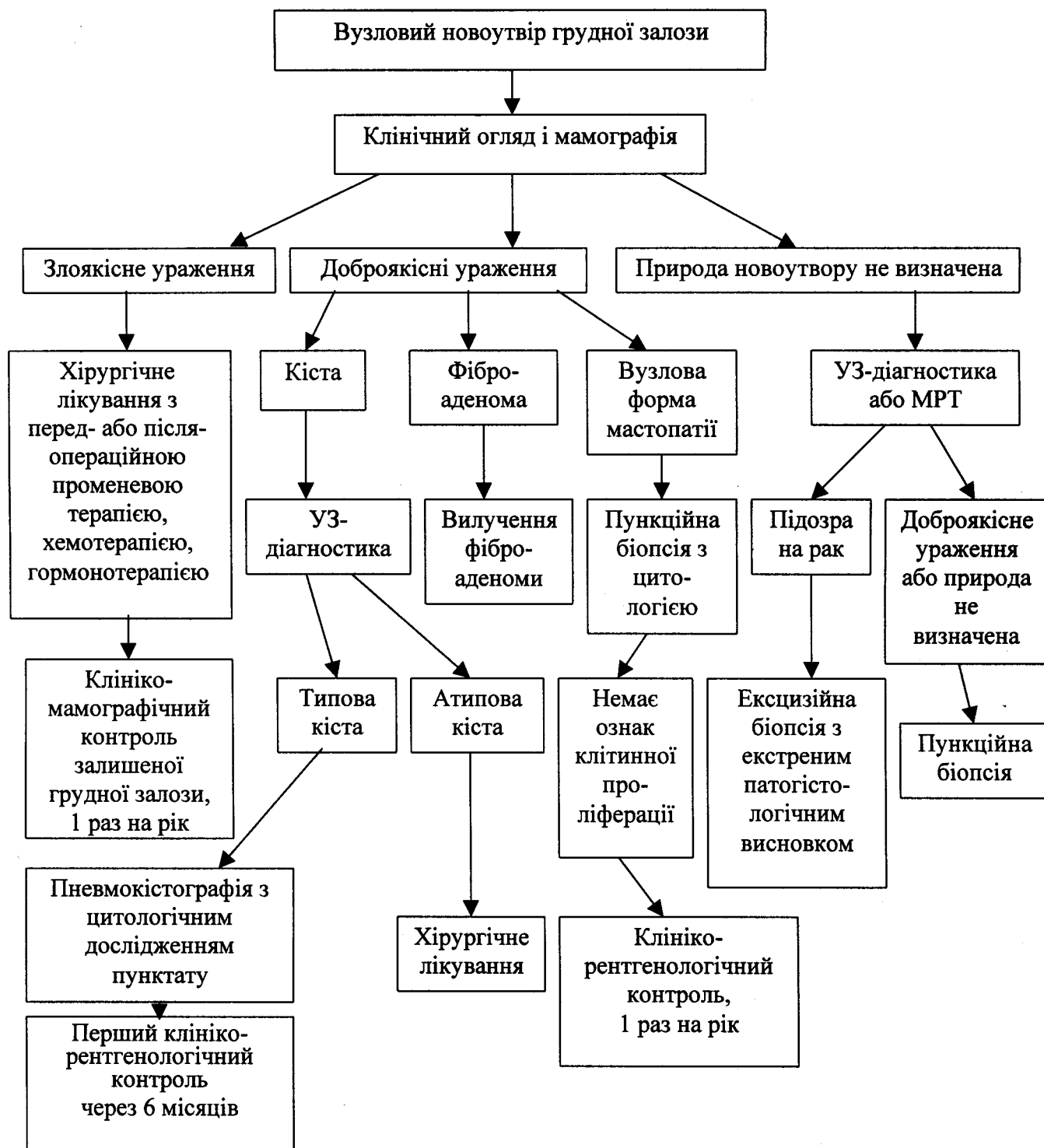
Рівень	№	Метод	Абревіатура укр./англ.
I	1	Стандартна ренографія	КЛТ/CLT УЗД/USD
	2	Конвенційна лінійна томографія	
	3	Рентгеноскопія із застосуванням підсилювачів рентген-зображення	
	4	Ультразвукове дослідження загального призначення	
II	1	Урахування методик I рівня	КТ/СТ ОФЕКТ/SPECT
	2	Спеціальні методики рентгенографії	
	2.1	Ангіографія (інтервенційна радіологія)	
	2.2	Мамографія	
	2.3	Макрорентгенографія	
	2.4	Лімфографія	
3	Спеціальні методи ультразвукового дослідження (доплерографія)		
4	Комп'ютерна томографія		
5	Радіонуклідна однофотонна емісійна комп'ютерна сцинтиграфія		
6	Термографія		
III	1	Урахування методик I і II рівнів	МРТ/MRI ПЕТ/PET, ПЕТ-КТ/PET-CT
	2	Магнітнорезонансна томографія	
	3	Позитронна (двофотонна) емісійна томографія	
	4	Імуносцинтиграфія з міченими моноклональними антитілами	

Таблиця 2

Програма скринінгу на рак грудної залози

Рівень	Методи	Коментар
I	Ультразвукові дослідження	Може забезпечити диференціювання солідних новоутворів від кіст, але не дозволяє виключити рак
II	Мамографія	1. Потрібна спеціальна рентген-апаратура (мамографи), спеціальна плівка, висока кваліфікація персоналу. 2. КТ (II рівень) не має діагностичної цінності при диференціюванні уражень грудних залоз
	Варіанти:	
	1. При нормальних мамограмах подальше дослідження не потрібне.	
	2. При сумнівних даних необхідна тонкогілкова біопсія при умові операції в найближчі дні.	
	3. При підозрі на злоякісні новоутвори потрібні:	
3.1. Рентгенографія легенів (виключити «м» в легені, середостіння).		
3.2. Візуалізація печінки — УЗД (виключити «м» в печінку).		
3.3. Візуалізація скелета — ОФЕКТ (виключити «м» в кістки)		
III	МРТ не має переваг перед мамографією з тонкогілковою біопсією	—

Діагностично-лікувальний алгоритм вузлового новоутвору грудної залози



Таблиця 4

Діагностична програма обстеження хворих з метастатичними ураженнями скелета

Рівень	Метод	Точність, %
I (районний)	1. Рентгенографія	50–60
	2. Конвенційна лінійна томографія (КЛТ)	55–65
II (обласний)	Остеосцинтиграфія (ОФЕКТ)	92–95
III (спец. лікарні, НДІ, діагностичні центри)	МРТ (після рентгенологічного і ОФЕКТ досліджень)	94–98

поки що це неможливо, втім до цієї мети слід наближатися. Серед перешкод у реалізації такого завдання:

- недостатня матеріально-технічна база в Україні (для порівняння: розвинені країни мають у своєму арсеналі в середньому на 1 млн населення 45 комп'ютерних, 15 МР- і 12 ОФЕК-томографів; в Україні ж відповідно тільки 2/млн, 1,5/млн і 0,5/млн; при цьому для здійснення дослідження методами III рівня ми маємо близько 80 МР-томографів, а ПЕТ і метод імуносцинтиграфії взагалі не використовуються через відсутність необхідної апаратури);

- запропоновані науковою групою ВООЗ методи третього рівня в багатьох областях України не можуть застосовуватись через відсутність апаратури і методик дослідження; реально сьогодні для нашої країни багато методів другого рівня є методами третього (КТ, ОФЕКТ, Допплер-УЗ системи та ін.);

- недостатньо розвинутий I (районний) рівень радіодіагностичної програми — якість рентгенологічних досліджень на застарілих апаратах виробництва 60—70-х років минулого століття (чимало з них без підсилювачів рентгенологічного зображення), що, як правило, при первинному зверненні хворого до лікаря не відповідає світовим стандартам;

- особливу увагу привертають проблеми інтервенційної радіології — пункційні біопсії з терміновим цитологічним дослідженням препаратів під контролем мамографії (грудна залоза), УЗ-діагностики (щитоподібна, передміхурова залози, печінка) та ін.; відсутність єдиної методологічної системи і великих центрів з відповідною апаратурою та кваліфікованим персоналом заважає розвитку цього вкрай важливого напрямку в діагностиці;

- не меншої уваги заслуговує і питання підготовки та постійного професійного росту радіологів-діагностів: яку б висококласну апаратуру і нові методи досліджень не демонстрували в післядипломних закладах, більшості лікарів-діагностів доводиться працювати в районах на рентгенівських і УЗ-апаратах, а також гамма-камерах виробництва 60—70-х років.

Запропонований «майстер-клас» представляє дискусійні проблеми. Зокрема, наголошується, що радіонуклідна діагностика посідає одне з чільних місць при створенні діагностичних радіологічних програм з подальшим вибором найбільш ефективних методів отримання діагностичних зображень. З огляду на це, діагностичні центри нашої країни повинні мати адекватну апаратуру (ОФЕКТ, ОФЕКТ-КТ, ПЕТ, ПЕТ-КТ) для повноцінної участі в комплексному обстеженні хворих і плануванні діагностичних програм та алгоритмів ефективного вибору методів візуалізації в радіології-діагностиці.

Література

1. Dixon A. // *Lancet*. — 1977. — Vol. 350. — P. 509–512.
2. Тюнин Л.А., Костеников Н.А., Поздняков А.В. *Комплексная лучевая диагностика опухолей головного мозга (МРТ, МРН, МРС, ПЭТ)*. // *Матер. VI междунар. симпоз. «Современные минимально-инвазивные технологии»*. — СПб, 2001. — С. 103–104.

3. Труфанов Г.Е., Рамешвили Т.Е., Дергунова Н.И., Бойков И.В. *Современная позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в диагностике опухолей*. — СПб: Элби-СПб, 2005. — 90 с.
4. Эффективный выбор диагностических изображений в клинической практике. Доклад научной группы ВОЗ. — Серия 795. — Женева, 1992. — 126 с.
5. Линденбратен А.Д., Королюк И.П. *Медицинская радиология*. — М.: Медицина, 2000. — 675 с.
6. Eisenberg R. *Diagnostic imaging: an algorithmic approach*. — Philadelphia: Lippincott, 1988. — 216 p.
7. Абизов Р.А., Мечев Д.С., Бичкова Н.П., Самойленко С.С. *Унифікація комплексного променевого обстеження в онкоотоларингології // Метод. рекомендації*. — К., 2006. — 16 с.
8. *Критерии выбора метода изображения. Королевская коллегия радиологов Великобритании / Я.С. Бабий, В.Т. Демин, Д.А. Петрук (лит. редакция)* — К., 2000. — С. 32–33.

В.Г. Нестеров, Д.В. Нестеров, Л.С. Титова, Т.С. Титова

ГОУ ВПО Белгородский государственный университет, Россия

Тестирование функциональных систем гомеостатического уровня организации в рамках радионуклидного обследования онкологических больных Testing the functional systems of homeostasis organization level during radionuclide investigation of cancer patients

Все чаще при проведении специфического лечения злокачественных опухолей сдерживающим фактором являются сопутствующие заболевания и низкие резервные возможности функциональных систем гомеостатического уровня организации [1]. В связи с этим следует подчеркнуть, что исследования, проводившиеся более 10 лет назад в Институте медицинской радиологии им. С.П. Григорьева (директор — проф. Н.И. Пилипенко) [2] по использованию радионуклидных технологий при тестировании функциональных систем гомеостатического уровня организации в процессе лечения онкологических больных, не только не теряют актуальности, но и приобретают все большую практическую значимость. Констатируя уникальность диагностических возможностей радионуклидных технологий, следует отметить как недостаточную разработку методов регистрации и интерпретации транзита радиофармпрепаратов (РФП) в организме, так и неизученность состояния гомеостаза у онкологического больного в процессе лечения. Решение этих вопросов и явилось целью нашего исследования.

В работе использованы результаты исследований, выполненных под руководством проф. Н.И. Пилипенко в Институте медицинской радиологии им. С.П. Григорьева.

Радионуклидное обследование проведено 312 пациентам с разными формами злокачественных ново-

образований, получавшим специфическое лечение по радикальной программе.

По методике Е.В. Гублера [3] определена информативность показателей функционального состояния исследованных органов и систем. Отобраны показатели с индексом надежности не менее 0,7, что видно из таблицы.

Взаимосвязь параметров начальных и результативных состояний функциональных систем гомеостатического уровня организации по данным радионуклидного тестирования изучали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. В роли результативного использовалось изменение функционального показателя, в качестве основного фактора — начальное значение признака. Вывод о статистически значимом изменении показателя делался при $p < 0,050$.

После окончания комплексного лечения рака легкого (РЛ) наблюдалась зависимость изменений показателей состояния системы кровообращения от исходного состояния самой этой системы ($p = 0,031$), выделительной функции гепатобилиарной системы ($p = 0,046$) и почек ($p = 0,035$). Уменьшение МОК с исходно сниженным СВТ_с ($p = 0,041$) и повышенным МОК ($p = 0,032$), вероятно, свидетельствовало о том, что у этих больных система кровообращения до лечения имела напряженное состояние при отсутствии резервов для компенсации негативного влияния на миокард специфического лечения РЛ.

Выявилась зависимость изменения показателей состояния клубочковой фильтрации $C_{ДТПА}$, ЭФМО_{ДТПА} от исходного значения МОК и СВТ_с ($p < 0,050$). Зависимость ЭФМО_{ДТПА} от исходного значения ЭФМО_{мезида} ($p = 0,011$), подтверждает тот факт, что ухудшение условий функционирования одного из органов выделения связано со снижением выделительной функции другого.

После окончания специфического лечения рака шейки матки (РШМ) отмечается уменьшение ЭФМО_р, зависимое от исходных значений этого показателя ($p = 0,045$) и среднего времени транзита ^{99m}Tc-ДТПА (СВТ_р) в этой же почке ($p = 0,034$). Изменения ЭФМО_р были большими при более низких ЭФМО_{общ}, СКФ_{общ}, СВТ_с и при более высоких МОК и СВТ_{р2} ($p < 0,050$). Большие изменения СВТ_р наблюдались при более низких значениях ЭФМО_р и более высоких исходных значениях СВТ_{р1}. Изменения СВТ_р зависели от начальных значений СВТ_{р2}, причем большие изменения СВТ_р наблюдались при больших значениях СВТ_{р2}.

Из показателей, которые определялись состоянием системы кровообращения, статистически значимые изменения определялись только для МОК. Зависимость его изменений от ЭФМО_{общ} ($p = 0,012$) можно объяснить стремлением организма стабилизировать среднее время пребывания во внутренних циркулирующих средах нефротропного РФП.

Непосредственно после окончания комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ) наблюдается зависимость изменений показателей состояния системы кровообращения от исходного состояния самой этой системы и выделительной функции гепатобилиарной системы. Заметное уменьшение МОК непосредственно после окончания специфического лечения РМЖ у больных с исходно сниженным СВТ_с ($p = 0,036$) и повышенным МОК ($p = 0,022$), вероятно, свидетельствует о том, что у этих больных система кровообращения до лечения имела напряженное состояние и была лишена резервов для компенсации негативного влияния на миокард специфического лечения РМЖ. Выявилась зависимость изменения показателей состояния клубочковой фильтрации от исходного состояния этого процесса и от показателя эф-

Показатели состояния функциональных систем с индексом надежности более 0,7 при $p < 0,05$

Название и единица измерения	Сокращение
Минутный объем кровообращения, мл	МО
Среднее время транзита крови по сердечно-сосудистой системе, с	СВТ _{ССС}
Среднее время транзита крови в легких, с	СВТ _л
Фракция выброса левого желудочка, %	ФВ _{левого}
Фракция выброса правого желудочка, %	ФВ _{правого}
Объем циркулирующей плазмы, мл	ОЦП
Клиренс ^{99m} Tc-ДТПА (скорость клубочковой фильтрации), мл/мин	$C_{ДТПА}$
Эффективная фракция минутного объема кровообращения для фильтрующих систем двух почек (общая) по ^{99m} Tc-ДТПА, %	ЭФМО _{ДТПА}
Эффективная фракция минутного объема кровообращения для фильтрующих систем одной почки (раздельная) по ^{99m} Tc-ДТПА, %	ЭФМО _{ДТПА р}
Среднее время пребывания (транзита) ^{99m} Tc-ДТПА в циркулирующей крови, мин	СВТ _{ДТПА}
Клиренс ^{99m} Tc-мезиды, мл/мин	$C_{мезида}$
Эффективная фракция минутного объема кровообращения для гепатобилиарной системы по ^{99m} Tc-мезида, %	ЭФМО _{мезида}
Среднее время пребывания (транзита) ^{99m} Tc-мезиды в циркулирующей крови, мин	СВТ _{мезида}
Показатель функциональной активности красного костного мозга, %	ФА _{ккм}

фективности очищения крови печени (ЭФМО_{мезида}) ($\rho = 0,027$).

Непосредственно после лечения рака щитовидной железы (РЦЖ) изменения функции почек зависят от их исходного состояния, системы кровообращения и, в меньшей степени, от исходного состояния печени. Это проявилось в том, что для изменения ЭФМО_{ДТПА}, обнаружена зависимость от начальных значений этого же показателя ($\rho = 0,009$), СВТ_с ($\rho = 0,049$) и СВТ_{мезида} ($\rho = 0,033$). Эти изменения оказываются большими при меньших значениях ЭФМО_{ДТПА}, СВТ_с и при больших исходных значениях СВТ_{мезида}.

Определена зависимость увеличения СВТ_{ДТПА} от его исходного состояния ($\rho = 0,044$) и исходного значения ЭФМО_{ДТПА} ($\rho = 0,045$). Установлено, что при больших исходных значениях СВТ_{ДТПА} и меньших ЭФМО_{ДТПА} наблюдается большее увеличение СВТ_{ДТПА}.

Заметим, что характеристики ЭФМО_{ДТПА}, как параметра функциональной активности самого нефрона, и СВТ_{ДТПА}, как параметра эффективности работы почек с точки зрения достаточности для организма в целом, непосредственно после лечения отличаются: изменения СВТ_{ДТПА} зависят от исходного состояния почек.

Непосредственно после окончания лечения проявляются зависимости изменений функциональных показателей системы кровообращения от исходного состояния этой системы и эффективности выполнения почками своей функции. МОК особенно заметно снижается при исходно повышенных его значениях: ($\rho = 0,027$) и СВТ_{ДТПА} ($\rho = 0,026$) и сниженном СВТ_с ($\rho = 0,025$).

Наиболее неблагоприятным было состояние, при котором система кровообращения не могла в достаточной мере компенсировать снижение функциональной активности фильтрующей системы почек в силу изначально невысокой функциональной активности, а также отмечалось замедление очищения крови от нефротропного РФП.

Несмотря на то, что зависимость показателей системы кровообращения от очистительной активности печени не обнаружена, мы не можем отрицать вероятность ее существования в генеральной совокупности.

Как показали наши исследования, система кровообращения у больных РЦЖ находится в напряженном состоянии исходно и не обладает существенными компенсаторными возможностями при негативном влиянии лучевой терапии на миокард, поскольку заметно уменьшение МОК после окончания лечения у больных с исходно низким СВТ_с ($\rho = 0,011$) и повышенным МОК ($\rho = 0,032$). Изменения ЭФМО_{мезида} зависят от начального значения СВТ_{ДТПА} ($\rho = 0,015$), причем при исходно повышенных значениях СВТ_{ДТПА} уменьшение ЭФМО_{мезида} больше. Близки к зависимости измененной ЭФМО_{мезида} от исходных значений самого ЭФМО_{мезида} ($\rho = 0,028$) ЭФМО_{ДТПА}

($\rho = 0,036$) и СВТ_{ДТПА} ($\rho = 0,026$). Изменения СВТ_{мезида} зависят от начальных значений С_{мезида} ($\rho = 0,008$) и ЭФМО_{мезида} ($\rho = 0,017$). Существенное возрастание СВТ_{мезида} наблюдается при исходно сниженных С_{мезида} и ЭФМО_{мезида}.

Другими словами, показатели очистительной функции печени зависят от своих исходных состояний и от показателя эффективности очищения крови почками. Зависимость показателя очистительной функции печени от эффективности очищения крови почками была ожидаемой, поскольку известно взаимовлияние этих органов друг на друга.

Не нашел статистического подтверждения факт зависимости очистительной функции печени от состояния системы кровообращения, хотя эта зависимость ожидается и близка к статистической значимости для СВТ_г ($\rho = 0,054$).

Таким образом, анализ взаимных влияний функциональных систем в процессе лечения онкологического больного при разных локализациях злокачественного новообразования показал, что в каждом случае можно обнаружить влияние состояния одной функциональной системы гомеостатического уровня на другую при действии на организм повреждающих факторов. Характер и выраженность этих влияний в значительной степени зависят от характера специфического процесса и ятрогенных влияний на организм.

Литература

1. Важенин А.В., Фокин А.А., Лукин А.А., Терешин О.С. // *Вопр. онкол.* — 2004. — Т.50, № 6. — С. 723–725.
2. Пилипенко М.І. Використання радіонуклідних методів діагностики для виявлення та прогнозування функції серцево-судинної системи, печінки і нирок у процесі хіміопроменевого лікування онкологічних хворих // Пилипенко М.І. та ін.: *Метод. рекомендації.* — Харків, 1993. — 32 с.
3. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и расшифровки патологических процессов.* — Л.: Медицина, 1978. — 294 с.

Д.В. Нестеров, Л.С. Титова, Т.С. Титова
ГОУ ВПО Белгородский государственный университет, Россия

К вопросу об определении регионарной вентиляции легких радионуклидными методами On determining regional lung ventilation using radionuclide techniques

Пульмонология переживает период бурного развития принципиально новых методов в диагностике практически всех форм легочной патологии [1, 2]. Определение показателей интегральной легочной вентиляции, доступное рутинным спирометрическим и спирографическим методам, далеко не всегда удовлетворяет запросы современного врача, поскольку не позволяет выявить локальные патофизиологические изменения при विकарной гиперфункции непораженных отделов легких. Поэтому большая клиническая значимость методов определения регионарной вентиляции легких не подвергается сомнению [3].

Для этой цели в настоящее время применяется исследование с ингаляционным введением газовой-воздушной смеси ^{133}Xe и последующей сцинтиграфией легких [4]. Считается, что этот метод достаточно информативен как при диффузных, так и при очаговых поражениях легких [4, 5].

Однако при реализации описанных в литературе методик мы столкнулись с общей ошибкой, имеющей, на наш взгляд, принципиальный характер и заставляющей усомниться в физиологической корректности используемых методов оценки регионарной вентиляции.

В связи с вышеизложенным целью нашей работы явилось определение новых методических подходов при оценке регионарной вентиляции легких с использованием радионуклидных технологий.

В работе использованы результаты исследований, выполненных в Институте медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМНУ (директор — проф. Н.И. Пилипенко). Проведен анализ 14 комплексных исследований регионарной вентиляции легких у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (8 человек) и немелкоклеточным раком легких (6 человек).

Сцинтиграфию проводили на гамма-камере Ohio Nuclear-110 (США). В качестве радиофармпрепаратов использовали воздушно-газовую смесь с ^{133}Xe («Изотоп», Россия) и макроагрегат альбумина, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (МАО- $^{99\text{m}}\text{Tc}$), получаемый с помощью набора ТСК-8 фирмы CIS (Франция). Количество вводимого ^{133}Xe не превышало 600 МБк, а МАО- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — 200 МБк.

После центрации детектора гамма-камеры с помощью загубника и носового зажима создавали замкнутую систему «пациент—спирограф»; ^{133}Xe вводился в сифон. Для определения интегральных и регионарных статических объемов и емкостей пациент делал максимально глубокий вдох и максимально глубокий выдох.

При выполнении традиционного исследования нами было отмечено, что при разбивке легочных полей на «зоны интереса» не выполняется обязательное условие — при дыхательных маневрах выделенным «зонам интереса» не соответствуют одни и те же участки легких. Так, если легочное поле делилось на зоны при спокойном дыхании, при глубоком вдохе в нижележащие «зоны интереса» «заходили» участки легкого, отнесенные к вышележащим. Соответственно при глубоком выдохе в вышележащие «зоны интереса» «заходили» участки легкого, отнесенные к нижележащим зонам. Поэтому скорость счета импульсов при разных дыхательных маневрах не соответствовала одному и тому же анатомическому участку легких.

У трех из шести пациентов с раком легкого зарегистрировано парадоксальное повышение скорости счета импульсов на выдохе, регистрируемое в пораженном участке органа.

Объяснить это можно было тем, что при выдохе пораженный участок смещается в верхнюю «зону интереса», в среднюю «зону интереса» левого легкого приходит хорошо вентилируемый участок из нижней «зоны интереса» и скорость счета импульсов увеличивается.

Для определения одних и тех же участков легкого на сцинтиграммах при различных дыхательных маневрах предложено использовать радиофармпрепарат, не меняющий своего места расположения относительно легочной ткани при дыхании — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО. Как правило, больным, которым проводится ингаляционная сцинтиграфия, выполняется и сцинтиграфическое исследование легких по $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО. Мы использовали это следующим образом: помимо сцинтиграфии при спокойном дыхании выполняли ее при тех же дыхательных движениях, что и при ингаляционной сцинтиграфии. Одинаковость дыхательных маневров контролировалась спирографически.

На сцинтиграммах легких по $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО при глубоком выдохе мы делили каждое легкое на три «зоны интереса» равные по площади. Затем определяли скорость счета импульсов в каждой установленной зоне. На сцинтиграммах при других дыхательных маневрах восстанавливали последовательно «зоны интереса», передвигая границу между ними до тех пор, пока скорость счета импульсов не достигнет нужного значения.

По удельной активности «зон интереса» уже можно было судить об изменении легочного объема, но мы использовали более надежный способ — это перенос «зон интереса», определенных по $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО, на тождественные ингаляционные сцинтиграммы. Дальнейшее определение объемов и емкостей входило в традиционное русло.

Значения показателей по предлагаемому методу для верхней и средней зон на 16–27 % больше, чем значения, определяемые по традиционным методам. Причем эта разница была статистически значима ($p < 0,01$). В то же время отмечалось уменьшение значений этих показателей в нижней зоне на 24–30 % ($p < 0,01$). Значения суммарной ЖЕЛ для каждого легкого практически одинаковы ($p > 0,1$). При очаговых изменениях легких при использовании предложенной методики парадоксальные результаты не наблюдались.

Таким образом, традиционные радионуклидные методы оценки состояния вентиляции легких по радиоактивным инертным газам не позволяют физиологически корректно определять регионарные объемы и емкости. Привязка «зон интереса» к одним и тем же участкам легкого при различных дыхательных маневрах должна быть неотъемлемой частью методики сцинтиграфического определения регионарных объемов и емкостей и осуществима при дополнительной сцинтиграфии легких по меченым микроэмболам. Предложенные методические подходы при определении регионарных объемов и емкостей позволяют исключить систематическую ошибку.

Література

1. Чучалин И.А. // Пульмонолог. — 2001. — № 1. — С. 6–11.
2. Pulmonary rehabilitation / Edit. C.F. Donner, M. Decramer. — Eur. Respir. Society, 2000. — 200 p.
3. Гриппи М.А. Патологическая физиология легких. — М.: Восточ. книж. комп., 1997. — 344 с.
4. Руководство по ядерной медицине: Учеб. пособие Т.П. Сиваченко, Д.С. Мечев, В.А. Романенко и др. / Под ред. Т.П. Сиваченко. — К.: Вища шк., 1991. — 535 с.
5. Клиническая рентгенодиагностика (руководство). — Т. IV: Радионуклидная диагностика. Компьютерная томография / Под ред. Г.А. Зедгенидзе / АМН СССР. — М.: Медицина, 1985. — 368 с.

Г.О. Романенко, В.Ю. Кундін

Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

Непряма радіонуклідна цистографія: переваги та недоліки

Indirect radionuclide cystography: advantages and disadvantages

У дитячій урологічній і нефрологічній практиці для діагностики міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР) застосовують променеві методи досліджень, основними з яких є рентгенологічний, ультразвуковий та радіонуклідний. Утім, на сьогодні остаточно не визначені методологічні підходи до їх застосування, оцінки ефективності та діагностичної значущості [1]. Найпоширенішим методом діагностики і контролю МСР і дотепер залишається рентгеновська мікційна цистографія та цистоуретрографія, на яких базується класифікація МСР [2]. Недоліком рентгенологічного визначення МСР є значне променеве навантаження на дитину, неможливість динамічних спостережень за перебігом патологічного процесу, а також катетеризація сечового міхура. Ультразвукові дослідження дозволяють визначити МСР, коли в сечовий міхур через катетер під тиском вводять фізіологічний розчин і невелику кількість повітря та реєструють закид розчину в сечовід. Але ультразвуковий метод оцінки наявності МСР є інвазивним, має низьку вірогідність, для його виконання потрібен фахівець, що здійснює катетеризацію сечового міхура [3].

На жаль, нині ще недостатньо уваги приділяється можливостям радіонуклідних методів дослідження, зокрема, динамічній реносцинтиграфії (ДРСГ) та непрямій радіонуклідній цистографії (НРЦГ) [4], які дозволяють одночасно з виявленням рефлюксів визначити і функціональний стан нирок. При проведенні

лише ДРСГ діагностуються транзиторний і пасивний рефлюкси, а при її доповненні НРЦГ — ще й активний [4].

У сучасній літературі недостатньо публікацій, присвячених комплексному розгляду вищезазначеної проблеми. Як у вітчизняних, так і у зарубіжних авторів зустрічаються протиріччя в поглядах на цю проблему і шляхи її вирішення. Згідно з поглядами вітчизняних авторів, при ультразвуковому та рентгенологічному аналізі рефлюкс виявляється лише у 6 % дітей з МСР. За даними зарубіжної літератури, проведення радіонуклідних методів підвищує реєстрацію МСР до 10 % у дітей 1-го року життя, до 47 % — старше 8 років [6]. Слід відзначити, що у вітчизняній урологічній практиці радіонуклідні дослідження не набули широкого застосування. Це пов'язано з недостатньою діагностичною базою спеціалізованих медичних закладів урологічного та нефрологічного профілю і малою інформованістю урологів і нефрологів про діагностичну цінність і необхідність подібних досліджень. Зазначене вище свідчить, що радіонуклідні методи дослідження необхідно включати в комплекс обстеження хворих із підозрою на МСР, з хронічною інфекцією нирок і при вадах розвитку сечової системи, а також при динамічному спостереженні за такими хворими. Крім цього, на нашу думку, у деяких пацієнтів результати радіонуклідних досліджень дозволять виключити рентгенологічні методи з алгоритму обстеження, і тим самим зменшити травматичність і підвищити безпеку досліджень.

Відомо, що НРЦГ є методикою визначення МСР (активних, пасивних та транзиторних) сцинтиграфічним методом на гамма-камері з використанням нефротропних радіофармпрепаратів (РФП) швидкої елімінації. Завдання НРЦГ — діагностика МСР та динамічне спостереження за хворими з діагностованим рефлюксом.

Виконується НРЦГ у два етапи. Процедура здійснюється відповідно до протоколу, який запропонували А. Wockisch і R. Pieerenburg [6]. Після попередньої гідратації проводять ДРСГ з ^{99m}Tc -МАСЗ (меркаптоацетилтригліцином), ^{99m}Tc -ЕС (етилендицистеїном) або ^{99m}Tc -ДТПО (діетилентриамінопентаоцетатом) [5], за загальноприйнятою методикою для одержання інформації про морфологію і функціональний стан нирок і сечовивідних шляхів. Безпосередньо перед обстеженням дуже важливо спорожнити сечовий міхур, оскільки в наповненому сечівнику концентрація в ньому радіоактивної мітки буде істотно ниж-

Переваги та недоліки НРЦГ

Переваги	Недоліки
1. Можливість оцінки структури та роздільної функції нирок	1. Невисока чутливість при введенні недостатньої активності РФП
2. Відсутність необхідності катетеризації сечового міхура, фізіологічність тесту	2. Результати методу залежать від функції нирок та швидкості їх спорожнювання від введеного РФП
3. Променеве навантаження менше, ніж при проведенні рентгеновської мікційної цистографії	3. Променеве навантаження може незначно зростати у випадку значних порушень ниркового дренажу (але все ж складе 1–2 % від рентгеновської МЦГ)

чою, що значно знизить чутливість методу при виявленні МСР [6]. Краще при ДРСГ вводити РФП з активністю не менше: ^{99m}Tc -ДТПО — 1,5–2,0 МБк/кг, ^{99m}Tc -МАГЗ та ^{99m}Tc -ЕС — 3 МБк/кг. Інформацію збирають протягом 20 хв згідно з обраними «зонами інтересу»: нирки, сечоводи і сечовий міхур отримують криві активність–час. Підйом кривої над зоною нирки чи сечовода та синхронне зменшення активності в сечовому міхурі вважають пасивним МСР. Після завершення ДРСГ пацієнта просять не мочитися якнайдовше. Після достатнього фізіологічного заповнення сечового міхура пацієнта саджають спиною до детектора гамма-камери у спеціальне крісло із сечоприймачем і записують інформацію про зображення сечових шляхів з експозицією 2 кадри за секунду. Через 30–40 с від початку запису інформації пацієнту пропонують спорожнити сечовий міхур і через 4 хвилини запис інформації закінчують. Таким чином, одержується серія зображень: до початку, під час і після сечовипускання. Записані кадри опрацьовують за стандартними комп'ютерними програмами і отримують інформацію про залишкову активність в нирках, стан сечових шляхів і наявність рефлюксів. Значне підвищення активності над ниркою або сечоводом, одночасно з мікцією (сечовипусканням), вказує на наявність МСР [6].

Перевагами НРЦГ є відсутність катетеризації сечового міхура, РФП потрапляє у сечовий міхур фізіологічним шляхом, уретра не травмується катетером, а сечовий міхур — введеним розчином, на відміну від рентгенівської і прямої радіонуклідної цистографії [2]. Також має значення низьке променеве навантаження: доза опромінення при радіонуклідному дослідженні не перевищує 0,4 мЗв (незалежно від часу і режиму запису) проти не менш ніж 1–2 мЗв при рентгенівській мікційній цистографії (МЦГ) в залежності від умов обстеження і кількості знімків [4]. Перевагою радіонуклідного методу при комбінації ДРСГ з НРЦГ є діагностика швидких та короткоплинних МСР, в порівнянні з рентгенівською мікційною цистографією, завдяки більшому часу для реєстрації МСР. Окремо потрібно визначити, що при проведенні радіонуклідних досліджень реєстрації рефлюксу не будуть заважати кісткові структури, вміст кишечника, що досить часто ускладнює інтерпретацію рентгенівської цистографії та даних УЗД [2, 4].

У маленьких дітей, які недоступні контакту з медичним персоналом, сечовипускання за командою можливо замінити натисканням на ділянку сечового міхура. Реєстрація зображень у таких пацієнтів проводиться в лежачому положенні на спині; в деяких випадках вдаються до медикаментозного сну дітей на час дослідження. Переваги та недоліки НРЦГ представлені в таблиці.

При оцінці результатів НРЦГ треба керуватися таким правилом: позитивні результати надійні, тоді як негативні повинні при серйозних підозрах на наявність МСР перевірятися за допомогою прямої радіонуклідної цистографії [6].

Проте радіонуклідний метод має і деякі недоліки: повільне заповнення сечового міхура при зниженій функції нирок та дещо менша його чутливість в порівнянні з рентгенівським методом. Хоча, за деякими оцінками, існує високий кореляційний зв'язок між непрямою радіонуклідною та рентгенівською мікційною цистографією, яку вважають «золотим стандартом» [4]. Результати методу залежать і від повноти психологічного контакту з пацієнтом у процесі дослідження.

Таким чином, зважаючи на переваги радіонуклідного методу визначення МСР, можна рекомендувати НРЦГ для впровадження в практику роботи відділень радіонуклідної діагностики. Дана методика проста у виконанні та в інтерпретації результатів досліджень, не потребує застосування інвазивних технологій.

Література

1. Люлько А.В., Терещенко А.В., Сеймівський Д.А. *Нарушення уродинамики мочеывыводящих путей у детей*. — Днепрпетровск: Пороги, 1995. — 375 с.
2. Возіанов О.Ф., Сеймівський Д.А., Бліхар В.Є. *Вроджені вади сечових шляхів у дітей*. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 220 с.
3. Джавад-Заде М.Д., Соколенко И.Н., Бабаев А.К. // *Урол. и нефрол.* — 1994. — №3. — С. 2–5.
4. Столин А.Р., Макаревич В.Ф., Ермоленко Ю.А. // *Новости лучевой диагностики*. — 1998. — №3. — С. 29–31.
5. Piepsz A. // *Eur. J. Radiol.* — 2002. — Vol. 43. — P. 146–153.
6. Bockisch A., Piepenberg R. // *Der Nuklearmediziner*. — 1994. — №2. — S.155–163.

Р.М. Смолякова, А.А. Машевский,
Б.Д. Шитиков, Н.М. Егорова,
Н.Н. Антоненкова, Е.А. Мохонь,
Ю.В. Гуляева, В.А. Матусевич,
М.Н. Клименков

ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»,

Минск, Республика Беларусь

Радиоимунная оценка гормонального статуса у больных раком грудной железы

Radioimmune assessment of the hormonal state in patients with breast cancer

Лечение больных раком грудной железы (РГЖ) является актуальной проблемой современной клинической онкологии. В Республике Беларусь в течение десятилетия наблюдается увеличение заболеваемости РГЖ с 45,8 до 57,2 на 100 тыс. женского населения. Несмотря на совершенствование системы ранней диагностики РГЖ и улучшение методов лечения, у значительной части больных после ранее проведенного комбинированного и комплексного лечения развиваются отдаленные метастазы. Это свидетельствует о специфике опухолей, взаимоотношениях опухоли и организма-носителя, находящихся в сложном времен-

ном и биологическом соотношении через систему прото- и онкогенов, обеспечивающих не только окончательный переход клетки к злокачественной, но и определяющих степень злокачественности. Эффективность лечения и прогноз течения заболевания у больных РГЖ зависит от гормонального статуса пациента.

Женские половые гормоны играют важную роль в возникновении и развитии гормоночувствительных опухолей грудной железы (ГЖ). Известно, что приблизительно у 2/3 больных этой формой рака диагностируются рецептор-положительные опухоли. Вместе с тем далеко не все новообразования чувствительны к эндокринотерапии. В последние годы значительное внимание уделяется исследованиям молекулярных механизмов гормональной чувствительности опухоли. Инициация ее роста может происходить посредством активации онкогенов или влияния на синтез нуклеиновых кислот при участии факторов роста и стероидных гормонов. Одним из путей синтеза эстрогенов в организме женщины является конверсия андрогенов в эстрадиол и эстрон с участием фермента ароматазы (эстроген-синтазы). Возможен также синтез женских половых гормонов при воздействии на сульфат эстрогена фермента сульфатазы, а также 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Известно, что ткани РГЖ содержат все ферменты, необходимые для образования эстрадиола из его предшественников. У пациенток в репродуктивном возрасте основным источником эстрогенов являются зернистые клетки яичников. В состоянии менопаузы эстрогены синтезируются преимущественно в жировой, мышечной, костной тканях путем периферической ароматизации андрогенов. Ароматаза входит в группу ферментов цитохрома Р-450. Данный фермент определяется в эндоплазматическом ретикулуме периферических тканей и опухоли ГЖ и служит катализатором преобразования андрогенов в эстрогены.

Цель данного исследования — определить гормональный статус больных РГЖ для выбора оптимальной тактики лечения.

Материалом исследования послужили данные 132 пациенток с установленным диагнозом РГЖ I–IV стадии, находившихся на обследовании и лечении в ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Больные РГЖ (основная группа) включались в исследование после клинического, инструментального и лабораторного обследования с обязательным морфологическим подтверждением диагноза. Степень распространения опухолевого процесса определялась в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей по системе TNM (ред. 2002).

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил $59,3 \pm 2,4$ года.

В группу контроля включена 71 клинически здоровая женщина, соответствующая возрасту больных основной группы.

Уровень эстрадиола, прогестерона, тестостерона,

лютеотропного гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФГ) и кортизола в крови определяли радиоиммунным методом (РИА с ^{125}I) с использованием наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

Рецепторы стероидных гормонов в опухолях (эстрогенов и прогестерона) определяли радиоиммунным методом с использованием трития ^3H . При расчете концентрации рецепторов 10 фмоль на 1 мг цитозольного протеина для эстрогенов и 20 фмоль на 1 мг белка для прогестерона считается пороговой для оценки рецепторного статуса опухоли.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с применением критериев Фишера—Стьюдента.

Анализ данных по изучению гормонов передней доли гипофиза показал, что у пациентов с РГЖ наблюдалось значительное повышение концентрации в крови ФСГ ($47,5 \pm 1,94$ МЕд/л) по отношению к значениям в группе контроля ($32,4 \pm 0,46$ МЕд/л). Уровень лютеинизирующего гормона в крови больных РГЖ ($9,25 \pm 0,18$ МЕд/л) в 1,5 раза выше по сравнению с таковым в группе контроля ($13,8 \pm 0,32$ МЕд/л). В результате проведенных исследований установлено повышение содержания эстрадиола у лиц с РГЖ ($0,53 \pm 0,02$ нмоль/л) до 196,3% по отношению к этому показателю в контрольной группе ($0,27 \pm 0,03$ нмоль/л). Концентрация прогестерона возросла в группе ($0,94 \pm 0,11$ нмоль/л) в 7,8 раза по отношению к группе сравнения ($0,12 \pm 0,03$ нмоль/л).

Анализ выполненных исследований показал, что у больных РГЖ достоверно значимо повышено содержание в крови эстрадиола, прогестерона и ФСГ по сравнению с контрольной группой.

При исследовании рецепторного статуса выявлено, что содержание гормональных рецепторов в опухолевых клетках ГЖ варьировало в пределах: рецепторы эстрогенов — от 0 до 199,3 фмоль/мг белка, рецепторы прогестерона — от 0 до 109,0 фмоль/мг белка.

Эстроген- и прогестерон-позитивные рецепторы опухолей отмечены у 62 пациенток (47%). У 31 (23,5%) выявлены эстроген-позитивные опухоли, у 8 (6%) — прогестерон-позитивные.

Проведенными исследованиями установлено, что у 32 больных (23,5%) РГЖ выявлены эстроген- и прогестерон-негативные опухоли.

Присутствие рецепторов эстрогенов в первичной опухоли ГЖ свидетельствует о ее потенциальной чувствительности к лечебным мероприятиям, направленным на удаление источника эстрогенов из организма или на противодействие их эффектам (овариэктомия, использование антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы). Рецепторы прогестерона представляют интерес как молекулярный маркер РГЖ не только потому, что являются первым необходимым звеном реакции клетки на прогестины и повышают ее чувствительность к соответствующим препаратам, но и потому, что их синтез в клетках РГЖ индуцируется

естрогенами. Таким образом, наличие рецепторов прогестерона может свидетельствовать о функциональной активности рецепторов эстрогенов.

На основании полученных данных можно предположить, что наиболее благоприятный эффект от лечения, в том числе гормонотерапии, можно прогнозировать практически у половины больных РГЖ (47 %) с позитивными по обоим видам рецепторов опухолями. В то же время, у пятой части заболевших (23,5 %) с рецептор-негативными опухолями, прогноз заболевания неблагоприятен.

Г. Г. Сукач, О. І. Солодянникова,
В. В. Трацевський

ДУ «Інститут онкології АМН України», Київ

Радіофармацевтичні препарати в лікуванні та моніторингу хворих на медулярний рак щитоподібної залози

Radiopharmaceuticals in treatment and monitoring of patients with medullary thyroid cancer

Обмеженість можливостей променевої і хемотерапевтичних методів лікування медулярного раку щитоподібної залози (МРЦЗ) призвела до того, що почали застосовувати радіонуклідні фармпрепарати (РФП). Найчастіше використовують ^{131}I -мета-йодобензилуанідин (МБГ), а також аналоги соматостатину [Troncone L., 1997, Castellani M. R., 2003]. Проблемним залишається питання моніторингу хворих на МРЦЗ та оцінки його ефективності.

Мета нашого дослідження — проаналізувати результати лікування ^{131}I -МБГ хворих на МРЦЗ, а також використання $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеку для спостереження та оцінки ефективності лікування цих пацієнтів.

Згідно з протоколом, затвердженим Європейською Асоціацією ядерних медиків, проліковано 18 хворих, яким внутрішньо вводили ^{131}I -МБГ в дозі 3,7 ГБк. Ускладнень та побічних проявів препарату під час інфузії та протягом 5 днів перебування в стаціонарі не відзначалось. Трьом хворим терапія проведена повторно з інтервалом в один рік. Спостереження за пацієнтами здійснювалося на основі проведення раз у півроку сцинтиграфії (СГ) щитоподібної залози з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком, визначення рівня кальцитоніну в крові, ультразвукового дослідження та, в деяких випадках, комп'ютерної томографії. Повторно проліковані пацієнти були під наглядом у відділі упродовж двох років, за цей час кожному з них проведено сканування всього тіла на залишковій лікувальній дозі МБГ та тричі з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком. У 7 хворих, які пройшли одноразове лікування МБГ, тричі виконане діагностичне сканування, термін спостереження становив півтора року. У восьми пацієнтів, пролікованих ^{131}I -МБГ, термін спостереження — один рік, діагностичні обстеження з МБГ і $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком вико-

нані двічі. Двадцяти п'яти хворим діагностичне сканування з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком проводили після хірургічного лікування, з них у 12 — один раз, у 13 — двічі. За цими хворими 0,5–1,0 року вели спостереження.

У процесі спостереження за хворими виявлена різномірна реакція на лікування ^{131}I -МБГ. У 12 із 18 хворих контрольні ультразвукові дослідження, СГ та рівень кальцитоніну через 6, 9, 12 місяців не виявили ознак пролонгації патологічного процесу. У 1 хворої після першого курсу терапії підвищення рівня кальцитоніну через 6 місяців підтвердилось появою гіперфіксованих лімфатичних вузлів на СГ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком. У 1 хворої з наявністю метастатичних вогнищ у печінці після терапії ^{131}I -МБГ контроль з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком через півроку не виявив негативної динаміки. У 2 хворих з синдромом МЕН та медулярною пухлиною в щитоподібній залозі СГ з ^{131}I -МБГ, проведена на залишковій лікувальній дозі, виявила зниження накопичення РФП, однак СГ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком, проведена через 6 місяців після курсу лікування та рівень кальцитоніну не виявили ознак прогресування захворювання. У 4 хворих із групи нелікованих з допомогою ^{131}I -МБГ за даними діагностичного сканування з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком була проведена дисекція шийних лімфатичних вузлів. Контрольне дослідження через півроку з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомеком ознак пролонгації процесу не виявило.

Визначення ступеня ефективності використання ^{131}I -МБГ для лікування МРЦЗ потребує більшої кількості спостережень, разом з тим обстеження навіть невеликої групи пацієнтів дозволяє передбачити, що використання радіонуклідної терапії та діагностики може значно підвищити результативність комплексного лікування та моніторингу хворих на МРЦЗ.

С.І. Турчина, О.І. Плехова, Г.В. Косовцова,
С.Х. Череватова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», Харків

Радіоімунні методи в діагностиці гормональних змін у хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку та дифузним збільшенням щитоподібної залози

Radioimmune methods of hormonal changes diagnosis in teen-age boys with sexual development retardation and diffuse enlargement of the thyroid gland

Однією з актуальних проблем, розв'язанню якої присвячені праці як вітчизняних, так і іноземних дослідників, є вивчення впливу патології щитоподібної залози (ЦЗ) на функцію репродуктивної системи, а також визначення імовірних механізмів взаємодії тироїдної та репродуктивної систем за умов порушен-

ня рівня тироїдних і статевих гормонів [1–3]. Утім, у доступній літературі майже немає публікацій про дослідження перебігу пубертату на фоні тироїдної дисфункції. Багаторічні спостереження за підлітками з порушеннями статевого дозрівання дозволили виявити серед них значну кількість пацієнтів з патологією ЩЗ, передусім із дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ) [4]. Відсутність достатніх даних про характер взаємодії тироїдної та гіпофізарно-гонадної систем при фізіологічному і патологічному перебігу пубертату в чоловічому організмі стала обґрунтуванням необхідності здійснити дане дослідження.

Метою нашої праці є вивчення особливостей функціональної активності тироїдної та гіпофізарно-гонадної системи у хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку (ЗСР).

Під нашим спостереженням перебувало 169 хлопців-підлітків віком від 14 до 18 років із ЗСР I–III ступеня, які вперше звернулися до Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків (ІОЗДП) АМНУ з приводу даного захворювання. Клінічне обстеження пацієнтів було проведено за допомогою загальноклінічних методів, антропометрії з вимірюванням росту, маси тіла. Досягнутий рівень статевого дозрівання обстежених оцінювали за індексом маскулізації (ІМ) [5]. Дослідження гормонального статусу передбачало визначення рівня тиротропіну (ТТГ), загальних фракцій тироксину та трийодтироніну (T_4 та T_3), тестостерону (Т) і естрадіолу (E_2) радіоімунним методом у сироватці крові. Дослідження виконували за допомогою радіоімуннологічних наборів фірми "Immunotech" (A Bockman Coulter Company, Чехія) із застосуванням 12-канального гамма-лічильника «Наркотест» вітчизняного виробництва. Імуноферментними методами досліджували вміст лютропіну (ЛГ) і фолітропіну (ФСГ). Ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози проводили за допомогою апарата "Hitachi EUV-405 plus" з лінійним датчиком 7,5 МГц.

Отримані результати опрацьовані за допомогою пакета програм "Excel" та "STATGRAPHICS Plus".

Відповідно до запропонованої раніше класифікації [6], у 59,2 % підлітків із ЗСР діагностований перший (I) клінічний варіант ЗСР, що характеризується затримкою росту (ЗР). В 33,7 % випадків в обстежених не встановлено істотних відхилень у фізичному розвитку — другий (II) клінічний варіант. Третій (III) клінічний варіант, при якому ЗСР поєднується з надмірною вагою тіла, зареєстровано у 7,1 % хворих.

У результаті комплексного клініко-гормонального та інструментального (УЗД) обстеження у 37,3 % хлопців із ЗСР був діагностований дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ). Серед пацієнтів зі збільшеною ЩЗ підлітки із I клінічним варіантом ЗСР склали 22,5 %, а з II клінічним варіантом — 14,8 %.

Зіставлення величин основних клінічних параметрів хворих із різними клінічними варіантами ЗСР залежно від наявності у них дифузного збільшення ЩЗ не

виявило істотних відмінностей у пацієнтів із ДНЗ та без нього (табл. 1). Однак у підлітків із I клінічним варіантом і ДНЗ частіше реєстрували більш легку форму захворювання (ЗСР I ступеня — у 62,5 % обстежених), рідше — II ступінь ЗСР (у 25,0 %), ніж у пацієнтів із нормальними розмірами ЩЗ (37,5 % і 50,0 %, відповідно).

Результати дослідження тироїдного статусу у підлітків із ЗСР не показали вірогідних відмінностей середніх по групі величин показників порівняно з нормативними (ТТГ — $1,84 \pm 0,21$ МО/л, T_4 — $99,43 \pm 5,67$ нмоль/л, T_3 — $2,39 \pm 0,22$ нмоль/л). Однак слід відзначити, що завдяки здійсненому індивідуальному аналізу було встановлено коливання рівня ТТГ в досить широких межах (0,4–5,8 МО/л). При цьому збільшення вмісту ТТГ понад 2,5 МО/л, зареєстроване тільки у 12,1 % обстежених, поєднувалося з нормальними значеннями рівнів тироїдних гормонів. З огляду на високий ризик формування субклінічного гіпотирозу у пацієнтів із порушенням статевого розвитку в даній групі було визнано доцільним проведення проби з тироліберином та вирішення питання щодо призначення патогенетичної терапії.

Найхарактернішою рисою тироїдного статусу у підлітків із ЗСР було збільшення вмісту T_3 і співвідношення T_3/T_4 , виявлене у 36,4 % пацієнтів. Серед обстежених із рівнем T_3 , що перевищував 2,49 нмоль/л, значення показника гормону коливалися в діапазоні 2,5–5,6 нмоль/л, а співвідношення T_3/T_4 в деяких випадках зростало понад 0,04, що вірогідно вище нормативних показників.

Зіставлення характеру тироїдного профілю у підлітків із різними варіантами ЗСР показало, що найвищий рівень T_3 , на фоні збільшення співвідношення T_3/T_4 , реєстрували у хлопців із ізольованою формою ЗСР (табл. 2). У 33,3 % хворих з підвищеним рівнем T_3 виявлявся ДНЗ I–II ст.

З метою вивчення функціональної активності тироїдної системи на фоні дифузного збільшення ЩЗ у хлопців із ЗСР було проведено аналіз значень показників ТТГ і тироїдних гормонів у пацієнтів із ДНЗ та без нього. Зіставлення середніх по групі величин показників тироїдного профілю у підлітків із I і II клінічними варіантами з урахуванням розміру ЩЗ, показало, що хворі з ЗР і ДНЗ мали вищий рівень тироїдних гормонів (T_4 — $109,79 \pm 8,90$ нмоль/л і T_3 — $2,19 \pm 0,21$ нмоль/л) порівняно з пацієнтами із I клінічним варіантом та нормальними розмірами ЩЗ (T_4 — $115,41 \pm 11,33$ нмоль/л і T_3 — $2,04 \pm 0,16$ нмоль/л, $p < 0,05$). Навпаки, у хлопців з ізольованою формою ЗСР при збільшенні ЩЗ реєстрували нижчі середні по групі значення показників ТТГ ($1,87 \pm 0,35$ мМО/л) і тироїдних гормонів, особливо T_3 ($1,98 \pm 0,15$ нмоль/л), ніж у підлітків із II клінічним варіантом і нормальними розмірами ЩЗ ($1,98 \pm 0,23$ мМО/л і T_3 — $2,38 \pm 0,23$ нмоль/л, $p < 0,05$) (табл. 3).

Аналіз рівня статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові у пацієнтів із різними клінічними варіантами з урахуванням наявності у них ДНЗ пока-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів із наявністю/відсутністю ДНЗ і різними варіантами ЗСР ($M \pm m$)

Параметр	Клінічна група підлітків із ЗСР			
	I клінічний варіант		II клінічний варіант	
	без ДНЗ, n = 61	з ДНЗ, n = 38	без ДНЗ, n = 32	з ДНЗ, n = 25
Зріст, см	146,69 ± 0,90	146,04 ± 0,95	153,95 ± 1,21	151,54 ± 1,24
Вага, кг	35,69 ± 0,65	35,16 ± 0,61	41,48 ± 1,09	37,42 ± 1,04
ІМ, ум. од.	3,48 ± 0,08	3,46 ± 0,09	3,33 ± 0,07	3,43 ± 0,09

Таблиця 2

Характер тироїдного профілю у пацієнтів із різними варіантами ЗСР ($M \pm m$)

Параметр		Клінічна група підлітків із ЗСР		
		I клінічний варіант, n = 63	II клінічний варіант, n = 32	III клінічний варіант, n = 5
ТТГ, мМО/л	$M \pm m$	1,82 ± 0,19	2,22 ± 0,45	2,15 ± 0,8
T_4 , нмоль/л	$M \pm m$	111,92 ± 6,81	109,43 ± 6,06	110,12 ± 20,50
T_3 , нмоль/л	$M \pm m$	2,06 ± 0,13	2,25 ± 0,14	2,05 ± 0,71
T_3/T_4 , ум. од.	$M \pm m$	0,020 ± 0,001	0,023 ± 0,0018	0,021 ± 0,006

Таблиця 3

Характер тироїдного профілю у пацієнтів із ДНЗ і різними варіантами ЗСР ($M \pm m$)

Параметр		Клінічна група підлітків із ЗСР			
		I клінічний варіант		II клінічний варіант	
		без ДНЗ, n = 40	з ДНЗ, n = 23	без ДНЗ, n = 18	з ДНЗ, n = 14
ТТГ, мМО/л	$M \pm m$	1,82 ± 0,63	1,89 ± 0,60	1,98 ± 0,23	1,87* ± 0,35
T_4 , нмоль/л	$M \pm m$	109,79 ± 8,19	115,41* ± 11,33	108,97 ± 7,20	106,36 ± 11,73
T_3 , нмоль/л	$M \pm m$	2,04 ± 0,16	2,19* ± 0,21	2,38 ± 0,23	1,98* ± 0,15
T_3/T_4 , ум. од.	$M \pm m$	0,0240 ± 0,0024	0,0210 ± 0,0016	0,0210 ± 0,0017	0,0210 ± 0,0024

Примітка. * — $p < 0,05$, вірогідність різниці величин показників у пацієнтів із ДНЗ і без нього.

Таблиця 4

Рівень статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові пацієнтів із ДНЗ і різними варіантами ЗСР ($M \pm m$)

Параметр		Клінічна група підлітків із ЗСР			
		I клінічний варіант		II клінічний варіант	
		без ДНЗ, n=55	з ДНЗ, n=30	без ДНЗ, n=27	з ДНЗ, n=19
Тестостерон, нмоль/л	$M \pm m$	3,59 ± 0,43	3,00 ± 0,61	2,98 ± 0,47	2,73 ± 0,66
Естрадіол, нмоль/л	$M \pm m$	0,46 ± 0,08	0,62* ± 0,10	0,48 ± 0,14	0,31* ± 0,11
T/E_2 , ум. од.	$M \pm m$	40,90 ± 12,52	21,07* ± 8,38	30,83 ± 8,85	19,07* ± 4,14
ЛГ, мМО/л	$M \pm m$	2,88 ± 0,30	3,29 ± 0,63	3,39 ± 0,84	3,08 ± 0,63
ФСГ, мМО/л	$M \pm m$	2,79 ± 0,40	4,00* ± 0,62	4,45 ± 0,58	2,98* ± 0,46

Примітка. * — $p < 0,05$, вірогідність різниці величин показників у пацієнтів із ДНЗ і без нього.

зав, що характер виявлених змін також визначався клінічним варіантом ЗСР. Так, у хлопців із I клінічним варіантом і ДНЗ рівень співвідношення T/E_2 ($21,07 \pm 8,38$ ум. од.) був вірогідно нижчим, ніж у підлітків із нормальними розмірами ЦЗ ($40,09 \pm 12,52$ ум. од., $p < 0,05$). Величина даного параметра визначалась як певним зниженням рівня T ($3,00 \pm 0,61$ нмоль/л), так і вірогідно вищим вмістом E_2 ($0,62 \pm 0,10$ нмоль/л, $p < 0,05$) в сироватці крові. Зазначені зміни поєднувалися з вірогідним збільшен-

ням рівня ФСГ ($4,00 \pm 0,62$ мМО/л, $p < 0,05$) (табл. 4).

У підлітків із II клінічним варіантом і ДНЗ зменшення співвідношення T/E_2 ($19,07 \pm 4,14$ ум. од.), найімовірніше, пояснювалося зменшенням вмісту як T ($2,75 \pm 0,66$ нмоль/л), так і E_2 ($0,31 \pm 0,11$ нмоль/л, $p < 0,05$) в сироватці крові. Рівень ФСГ ($2,98 \pm 0,46$ мМО/л) у хлопців із ДНЗ також був вірогідно нижчим, ніж у хворих з ізольованою ЗСР і нормальними розмірами ЦЗ ($4,45 \pm 0,58$ мМО/л, $p < 0,05$).

Здійснення індивідуального аналізу величин основних показників гормонального статусу у підлітків із ЗСР в залежності від форми захворювання і наявності ДНЗ дозволило встановити, що у пацієнтів із ЗСР в поєднанні із ЗР (І клінічний варіант) і ДНЗ частіше реєстрували підвищення рівня ТТГ понад 2,0 мМО/л (45,45 %), Т₃ — понад 2,49 нмоль/л (31,81 %) і співвідношення Т₃/Т₄ — понад 0,0018 ум. од. (63,64 %), ніж у підлітків без ДНЗ (30,77; 19,44 та 55,56 %, відповідно). Також серед хлопців із ДНЗ в три рази частіше зареєстровано значне зменшення співвідношення Т/Е₂ (менше 10,0 ум. од.).

Наявність ДНЗ у підлітків із ізольованою ЗСР (II клінічний варіант) поєднувалась зі збільшенням питомої ваги пацієнтів з «нормально високими» значеннями ТТГ (28,5 %), у них частіше діагностували нормальні значення Т₃ (66,67 %) і співвідношення Т₃/Т₄ (33,33 %). Поряд з цим, частота нормальних і декілька підвищених значень Т₄, а також змін у величині співвідношення Т/Е₂ не залежала від збільшення ЦЗ.

Наведені дані свідчать про зміну функціональної активності тироїдної системи у хлопців-підлітків із ЗСР. Однією з найбільш характерних ознак тироїдного профілю є збільшення продукції трийодтироніну. Спрямованість змін у тироїдному профілі при дифузному збільшенні ЦЗ визначається клінічним варіантом захворювання. Виявлені особливості пояснюються, певно, різними патогенетичними механізмами формування гормональних порушень при різних клінічних варіантах ЗСР. Безперечним є і той факт, що зміни в продукції тироїдних гормонів впливають на функціональну активність гіпофізарно-гонадної системи, що вимагає подальшого поглибленого вивчення.

Отже, можна відзначити, що у третини пацієнтів із ЗСР діагностований ДНЗ, який у більшості випадків поєднувався із ЗР. Характер тироїдного профілю у підлітків із ЗСР визначався клінічним варіантом захворювання. В більшості випадків у хлопців із ДНЗ діагностують підвищення рівня трийодтироніну сироватки крові і співвідношення Т₃/Т₄. У підлітків із ЗСР та ЗР збільшення ЦЗ поєднувалось з вірогідним підвищенням рівнів ФСГ, естрадіолу в сироватці крові і зниженням співвідношення Т/Е₂.

Література

1. Касаткина Э.П. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 3–7.
2. Перминова С.Г., Фадеев В.В., Корнеева И.Е. и др. // Пробл. репродукции. — 2006. — № 1. — С. 70–77.
3. Титенко Т.М. // Педиатр., акушер. та гінекол. — 2006. — № 1. — С. 98–100.
4. Задержка полового развития мальчиков / Плехова Е.И., Хижняк О.О., Левчук Л.П. и др. — М.: Знание-М, 2000. — 112 с.
5. Клиническая диагностика и терапия мужского преубертатного гипогонадизма: Метод. рекомендации. / Сост. А.Н. Демченко. — Харьков, 2000. — 16 с.
6. Е.И. Плехова, А.В. Косовцова, С.И. Турчина, Л. П. Левчук // Пробл. эндокринной патологии. — 2002. — № 2. — С. 42–47.

М.М. Фірсова, Д.С. Мечев, Н.І. Полякова

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

Роль ⁸⁹Sr-терапії в паліативному лікуванні кісткових метастазів

The role of ⁸⁹Sr-therapy in palliative bone metastases treatment

Кісткова система, поряд з лімфатичною, легенями та печінкою, є найбільш уразливою щодо метастатичного поширення злоякісного процесу. Деякі автори [1] повідомляють, що частота метастатичного ураження кісток за даними аутопсій при пухлинах різних локалізацій складає до 85 %, що видно з відповідної таблиці.

Частота метастатичного ураження кісток за даними аутопсій при пухлинах різних локалізацій

Локалізація пухлини	Частота метастазування в кістки, %
Грудна залоза	47–85
Передміхурова залоза	54–85
Щитоподібна залоза	28–60
Нирки	33–40
Легені	32–40
Печінка	16
Яєчники	9
Стравохід	5–7
Пряма кишка	8–13
Шийка матки	0

Болі в кістках, патологічні переломи, порушення мінерального обміну (зокрема й кальцієвого гомеостазу) та гіперкальціємія — найважливіші клінічні прояви процесу, які значною мірою впливають на тяжкість перебігу захворювання та власне стан хворого, і у ряді випадків стають причиною смерті.

Однією з найголовніших умов розвитку кісткових метастазів є секреторна активність пухлинних клітин, що дозволяє створити в кістковій тканині максимально сприятливі умови для росту та розвитку метастазів. На даний час секретія паратироїдоподібного пептиду та макрофагального колонієстимулюючого фактора росту пухлинними клітинами вважається головним чинником у розвитку кісткових метастазів.

Загальновідомо, що патогенез такого метастазування полягає у двох основних механізмах. Виникнення остеобластичних метастазів пов'язане з формуванням надлишкових кісткових структур — нова кісткова тканина формується остеобластами також активованими за рахунок речовин, що виділяють пухлинні клітини. Наслідком може стати підвищена щільність кістки, що рентгенологічно симулює остеосклероз. Подібний механізм ураження кісток характерний для раку простати.

Інший механізм метастазування — поява остеолітичних осередків як за рахунок підвищеної активності остеобластів, що стимулюються пухлинними клітинами з виділенням простагландинів, прокатепсину D та трансформуючих факторів росту, так і шляхом прямого ушкодження кісткової тканини раковими клітинами за допомогою секреції колагенази та інших факторів. Такий механізм ураження кістки характерний для раку грудної залози, мієломної хвороби, раку нирки.

Незважаючи на те, що гіперкальціємія вважається характерною ознакою остеолітичного ураження кісток, вона виявляється і при остеобластичних процесах, коли порушується баланс між процесом синтезу і лізису, за рахунок чого біля патологічного осередку формуються ділянки значно меншої щільності. Треба враховувати також, що крім пухлинних процесів на зміну щільності кісткової тканини впливає і застосування гормональної терапії. Подібні зміни відбуваються при проведенні повної андрогенної блокади у хворих на рак простати та антиестрогенної терапії при раці грудної залози. Таким чином, гіперкальціємія та остеопороз є спільними для всіх моделей метастатичного руйнування кістки.

Відновлення кісткового метаболізму та блокування остеолізу є головним завданням при лікуванні метастатичних уражень кісткової системи. Важливо, що рівень резорбції корелює з ризиком розвитку кісткових деформацій та інтенсивністю больових проявів [1]. У 70—90 % хворих генералізація пухлинного процесу проявляється появою різких болей. Больова симптоматика, яка значно погіршує якість життя хворих, є найважливішим напрямком при паліативному лікуванні кісткових уражень.

Для боротьби з болем симптоматично призначаються знеболюючі та паліативна дистанційна променева терапія. В тих випадках, коли в онкологічних хворих з IV стадією захворювання та наявністю множинних метастазів у кісткову систему і вираженим больовим синдромом, можливості системної терапії вже вичерпано, а зовнішні поля опромінювання не перекривають всі ділянки ураження, методом вибору є терапія радіоактивними препаратами, що локально впливають на метастатичні зони в кістках [2].

Радіонуклідна терапія кісткових метастазів ^{32}P і ^{89}Sr відома ще з 1942 року, проте, на відміну від широко впроваджуваної фосфорної терапії, $^{89}\text{SrCl}_2$ почали застосовувати в клінічній практиці розвинутих країн починаючи з 1974 року, а в Україні — лише наприкінці 90-х років минулого століття. Нині досвід, набутий вітчизняними лікарями у цій галузі, достатній, щоб узагальнити і оцінити ефективність застосування $^{89}\text{SrCl}_2$.

Ми намагались оцінити протибольову ефективність радіонуклідної стронцієвої терапії, використовуючи в роботі радіофармацевтичний препарат $^{89}\text{SrCl}_2$, який, як відомо, є аналогом Ca, і має афінність до кістки.

Фізичні характеристики $^{89}\text{SrCl}_2$: бета-випромінювач з максимумом енергії 1,46 MeV, пробігом части-

нок у кістці — 3,5 мм, м'яких тканинах — 2,4 мм та періодом піврозпаду — 50,5 дня [3]. Препарат, згідно з інструкцією, вводили в об'ємі 4 мл з активністю 150 МБк. Ефективна доза опромінення пацієнта складала 3,1 мЗв/МБк. Протягом 15 хв лікар контролював стан хворого. З метою зменшення неприємних відчуттів (жару та пекучості в слизових оболонках) введення препарату здійснювали повільно протягом 1 хвилини. Після ін'єкції $^{89}\text{SrCl}_2$ концентрується в кістках пропорційно до остеобластичної активності, стронцій, який не сконцентрувався в кістках на 80 % екскретується нирками і на 20 % — шлунково-кишковою системою [4].

Проаналізовано історії хвороб 155 хворих з множинними ураженнями кісток пухлинами різних локалізацій: рак простати — 32 хворих, грудної залози — 112, нирки — 2, ободової кишки — 1, щитоподібної залози — 3, анонімний рак — 1, рак легень — 1, множинна міелома — 3. Усі хворі до лікування скаржилися на болі різної інтенсивності, які оцінювали за загальноприйнятою шкалою Карновського. Наявність ураження кісток об'єктивно була підтверджена інструментальними методами (рентгенодослідженням, КТ, остеосцинтиграфією).

До уваги брали загальноприйняті протипоказання: очікувана тривалість життя пацієнтів менше 3 місяців, анемія — гемоглобін менше 90 г/л, лейкопенія — лейкоцити менше 3×10^9 /л, тромбоцитопенія — тромбоцити менше 100×10^9 /л, явища компресії спинного мозку, як наслідок патологічного перелому хребців за рахунок метастатичного ураження, нетримання сечі [3].

При необхідності, для корегування показників крові з метою проведення наступного курсу радіонуклідної терапії, хворим пропонували застосування препаратів: еритропоєтину, нейпогену, рекормону.

Перед застосуванням радіонуклідної терапії відміняли кальційвмісні препарати та бісфосфонати.

Гормональну антиандрогенну та антиестрогенну терапію протягом лікування $^{89}\text{SrCl}_2$ не відміняли. Для проведення гормональної терапії було застосовано препарати: у жінок — тамоксифен, фемара; у чоловіків андрогенну депривацію здійснювали за допомогою дифіриліну, касодексу. Золадекс призначали як чоловікам, так і жінкам.

Між курсами лікування використовували бонефос, аредіа та зомета. Всі препарати супровідної терапії застосовували відповідно до інструкції.

Стронцієве лікування отримали 155 пацієнтів, із них: 128 пройшли 1 курс радіонуклідної терапії. Повторне лікування: по 2 курси отримали 15, по 3 — 7, по 4 — 4 та 5 курсів — 1 особа. При проведенні опитування у перші 3—5 днів після отримання стронцію всі хворі скаржилися на болі в кістках, а майже 68 % — на їх посилення після прийому препарату, що може бути пов'язане з місцевою променевою реакцією.

Загалом із 155 пацієнтів, які пройшли лікування стронцієм, 117 (76 %) відчували суб'єктивне поліпшення самопочуття, виражене у зменшенні больової симпто-

матики (72 %) аж до повної її відсутності (4 %), тобто 76 % пролікованих поліпшили якість життя за шкалою Карновського з 40–50 % до 60–90 %. Такий стан тривав у середньому від 3 до 6 місяців. У 8 хворих (~ 5 %), стан яких до лікування було оцінено від 20 до 30 %, по його завершенні мали незначне поліпшення, оцінене в 30–40 % за шкалою Карновського. Виражену позитивну динаміку виявлено в 6 пацієнтів упродовж 2 місяців після лікування і підтверджено остеосцинтиграфією та МРТ. Без ефекту, тобто, коли абсолютно не змінювалась інтенсивність болів, і приблизно ідентичним було сцинтиграфічне зображення протягом перших 3 місяців після лікування, у 7 пацієнтів.

У 4 хворих протягом 4 міс. — 1 року виникли метастази у легені (2 випадки), у печінку (1) та в 1 хворої стався патологічний перелом ключиці.

Троє пацієнтів з діагнозом множинна міелома, які пройшли курс стронцієвої терапії, через 3–6 міс. відчували істотне зменшення болів у кістках, водночас виявлено позитивну сцинтиграфічну динаміку.

Семи хворим з особливо вираженою больовою симптоматикою стронцієву терапію проводили одночасно з паліативною дистанційною променевою терапією.

Повторні курси стронцієвої терапії проведено 27 пацієнтам. Всі вони відзначали істотне зменшення больової симптоматики, знеболюючий ефект з'являвся на 8–14 добу і тривав у середньому 3–6 міс. Повторні курси призначали не раніше ніж через 4–6 міс. після проведення попереднього курсу, за умови добрих показників периферичної крові. Показанням до проведення повторного курсу була поява болів та зміни при остеосцинтиграфії (виникнення нових ділянок ураження, збільшення інтенсивності включення остеотропного препарату в раніше виявлені зони метастазування).

Враховуючи, що з різних причин не завжди можна було повторити стронцієву терапію, у 9 хворих повторне лікування проводили з використанням фосфору. У цій групі 6 осіб відзначили перевагу стронцію щодо тривалості терміну протибольового впливу (від 2–4 міс. при застосуванні ^{32}P до 6–9 — після ^{89}Sr).

Критерієм ефективності лікування вважали наявність вираженого знеболюючого ефекту мінімум протягом 3 міс. після застосування радіонуклідної терапії. Контрольна остеосцинтиграфія свідчила про позитивну динаміку і збереження показників периферичної крові.

На перебіг захворювання гормонально-залежних пухлин, зокрема таких ускладнень, як поява метастазів у кістки та швидкість поширення процесу кістками впливає вчасно призначена та безперервна гормональна терапія. Аналіз наших даних показав, що майже 80 % хворим із гормонально-залежними пухлинами до появи метастазів у кістки таку терапію або не призначали, або робили це несистематично.

Іншим фактором, який суттєво доповнює і поліпшує ефект радіонуклідного, зокрема, стронцієвого ліку-

вання хворих з множинними метастазами, є призначення бісфосфонатів. За нашими даними, суб'єктивно краще самопочуття між курсами радіонуклідної терапії мали хворі, які регулярно застосовували таку терапію.

Враховуючи синергізм впливу препаратів цієї групи з остеотропною стронцієвою терапією, на особливу увагу заслуговує препарат «Зомета», який може успішно застосовуватись при лікуванні всіх типів кісткових метастазів, оскільки часто цей процес має змішаний характер [6, 7], а також при остеопорозах. Ряд праць [6] свідчать, що комбінація зомети зі стандартними протипухлинними препаратами, зокрема тамоксифеном, дексаметазоном, призводить до збільшення апоптозу злоякісних пухлин. У даний час зомета розглядається також як препарат, що може застосовуватись для профілактики та збільшення терміну до появи кісткових метастазів.

Підсумовуючі викладене, можна твердити, що стронцієва терапія у комплексному застосуванні є важливою складовою лікування кісткових метастазів, а як самостійний метод виявляє свою ефективність у зниженні больової симптоматики у хворих цієї групи.

Отже, застосування $^{89}\text{SrCl}_2$ справляє знеболюючий ефект, який зберігається протягом 3–4 до 6 місяців. Свідченням зниження активності патологічного процесу є нормалізація накопичення остеотропного препарату в ділянках ураження при проведенні остеосцинтиграфії. З метою чіткішого визначення термінів проведення повторних курсів стронцієвої терапії доцільно регулярно досліджувати лабораторні маркери резорбції кісткової тканини, такі як: сироваткові рівні кісткової лужної фосфатази, остеокальцин, ступінь гіперкальціємії та сироватковий кістковий сіалопро-теїн (BSP).

Література

1. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости. — СПб, 1996. (<http://www.painstudy.ru/matls/treat/treatcancer.htm>)
2. Смирнов Ю.Н., Трушин В.И., Смирнова Н.А., Габуня Р.И., Рыжков А.Д., Ширяев С.В. // *Вестн. РНЦРР МЗ РФ*. — №6. (http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v6/papers/fs05_118.htm).
3. Amin I.Kassis, S. James Adelstain : // *J. of Nuclear Med.* — 2005. — Vol. 46, № 1 (Suppl), — S.4–12.
4. Neeta Pandit-Taskar, Maria Batraki: // *Ibid.* — Vol. 45, № 8. — P. 1358–1365.
5. *Применение метастрона в лечении больных с костными метастазами: пособие для врачей.* — СПб, 1997. — С. 15.
6. Вышинская Г.В., Михина З.П., Данилова В.С. и др. // *Совр. онкол.* — 2004. — Т. 6, №4. (http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/04_04/158.shtml).
7. Алиев М.Д., Болотина Л.В., Тепляков В.В., Королева Л.А. и др. *Применение Зометы в лечении метастатического поражения скелета: клинический опыт.* — 2004. — Т. 6, № 3. (http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/04_03/113.shtml).

О.В. Щербіна, О.І. Москалець, С.С. Замятін
 Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

Роль простатичного специфічного антигену в прогнозуванні екстракапсулярного поширення та метастазування раку передміхурової залози

The role of prostate specific antigen in prognosis of extracapsular generalization and metastases of prostate cancer

В останні роки як у світі, так і в Україні спостерігається значне зростання захворюваності на рак передміхурової залози (РПЗ) [1–3]. Розповсюдженість РПЗ, труднощі діагностики, особливо на ранніх стадіях, пізні виявлення, коли малоєфективна навіть паліативна терапія — фактори, що визначають актуальність проблеми. Важливим завданням онкоурології є не тільки діагностика первинної пухлини, але й поширення процесу. Діагностика екстракапсулярного поширення, регіонарних та віддалених метастазів важлива для вибору оптимальної тактики лікування

хворих [3–5]. Досі немає чітких рекомендацій щодо застосування променевих методів для діагностики поширення процесу в залежності від рівнів простатичного специфічного антигену (ПСА) в сироватці крові.

Метою роботи став аналіз можливостей імунорадіометричного аналізу рівнів ПСА в прогнозуванні екстракапсулярного поширення, регіонарних та віддалених метастазів РПЗ.

Всього під нашим спостереженням перебували 148 хворих на РПЗ. У всіх пацієнтів визначали рівні ПСА методом імунорадіометричного аналізу. Для діагностики екстракапсулярного поширення пухлини застосовували трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) у 148 осіб, комп'ютерну томографію (КТ) — у 65, магнітнорезонансну томографію (МРТ) — у 16. Враховуючи недостатню чутливість ТРУЗД у діагностиці місцевого поширення процесу, не зважали на його негативні результати і доповнювали дослідження більш чутливими методами (КТ, МРТ). Для пошуку регіонарних метастазів за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД) обстежено 26 осіб, КТ — 65, МРТ — 16, позитивної лімфосцинтиграфії та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії — 8. Для пошуку метастазів у скелеті методом остеосцинтиграфії обстежено 68 пацієнтів, у 10 дослідження доповнили магнітнорезонансною

Таблиця 1

Наявність екстракапсулярного поширення РПЗ залежно від рівнів ПСА та ступеня диференціації пухлини

Рівень ПСА в сироватці крові, нг/мл	Кількість хворих		
	разом, n	наявність екстракапсулярного поширення РПЗ, n/%	ступінь диференціації пухлин при наявності екстракапсулярного поширення, n
до 10,0	24	2 / 8,3	G ₄ – 1, G ₃ – 1
10,1–20,0	16	3 / 18,8	G ₃ – 2, G ₄ – 1
20,1–50,0	20	11 / 55,0	G ₂ – 7, G ₃ – 4
50,1 і вище	31	22 / 71,0	G ₂ – 18, G ₃ – 4

Таблиця 2

Наявність метастазів у лімфатичних вузлах залежно від рівнів ПСА та ступеня диференціації пухлини

Рівень ПСА (нг/мл)	Кількість хворих		
	разом, n	наявність метастазів у лімфатичних вузлах, n/%	ступінь диференціації пухлин при наявності метастазів у лімфатичних вузлах, n
до 10,0	24	1 / 4,2	G ₄ – 1
10,1–20,0	14	2 / 14,3	G ₃ – 1, G ₄ – 1
20,1–50,0	21	9 / 42,9	G ₂ – 5, G ₃ – 4
50,1 і вище	36	20 / 55,6	G ₂ – 14, G ₃ – 6

Таблиця 3

Наявність метастазів у скелеті залежно від рівнів ПСА та ступеня диференціації пухлини

Рівень ПСА в сироватці крові, нг/мл	Кількість хворих		
	разом, n	наявність метастазів у скелеті, n / %	ступінь диференціації пухлин при наявності метастазів у скелеті, n
до 10,0	27	1 / 3,7	G ₄ – 1
10,1–20,0	12	3 / 25,0	G ₃ – 3
20,1–50,0	19	10 / 57,9	G ₂ – 4, G ₃ – 6
50,1 і вище	10	9 / 90,0	G ₂ – 8, G ₃ – 1

томографією. Було проведено зіставлення наявності місцевого поширення РПЗ, регіонарних, віддалених метастазів з рівнями ПСА в сироватці крові та ступенем диференціації пухлини.

Екстракапсулярне поширення пухлини за допомогою ТРУЗД, КТ, МРТ виявили у 38 хворих. Результати зіставлення даних променевих методів дослідження з рівнями ПСА в сироватці крові та ступенем диференціації пухлини наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, навіть при рівнях ПСА нижче 10,0 нг/мл визначалося місцеве поширення процесу. При цьому слід підкреслити, що при концентрації ПСА нижче 20,0 нг/мл його виявили тільки у хворих з низькими ступенями диференціювання пухлин. З підвищенням концентрації ПСА різко зростає вірогідність місцевих метастазів. Спостерігається статистично вірогідна різниця в їх наявності у пацієнтів з концентраціями ПСА нижче 20 нг/мл та при рівнях ПСА, що перевищують цю величину ($p < 0,05$). При концентрації ПСА, що перевищує 50 нг/мл, понад 70 % пацієнтів мають екстракапсулярне поширення процесу. При цьому зауважимо, що у жодного пацієнта з високим ступенем диференціації пухлини (G_1) не відзначається її місцевого поширення.

Метастази в лімфатичних вузлах виявлено у 32 хворих. Результати зіставлення даних променевих методів дослідження з рівнями ПСА в сироватці крові та ступенем диференціації пухлини наведено в табл. 2.

Як можна побачити з табл. 2, вірогідність метастазів у лімфатичній системі низька при рівнях ПСА нижче 10,0 нг/мл (метастази виявлено лише у 1 з 24 обстежених, що становить 4,2 %). При цьому слід зазначити, що при концентрації ПСА нижче 20,0 нг/мл регіонарні метастази знайшли тільки у хворих з низькими ступенями диференціювання пухлин. З підвищенням концентрації ПСА різко зростає вірогідність метастазування. Спостерігається статистично вірогідна різниця в наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах у пацієнтів з концентраціями ПСА нижче 20 нг/мл та при рівнях ПСА, що перевищують цю величину ($p < 0,05$). При концентрації ПСА понад 50 нг/мл більше 50 % пацієнтів мають метастатичне ураження лімфатичних вузлів. При цьому слід підкреслити, що у жодного пацієнта з високим ступенем диференціації пухлини (G_1) не виявлено регіонарних метастазів.

Метастази у скелеті зареєстровані у 23 хворих. Результати зіставлення даних променевих методів дослідження з рівнями ПСА в сироватці крові та ступенем диференціації пухлини наведено в табл. 3.

Як видно з табл. 3, метастази у скелеті виявлено лише у 1 пацієнта з рівнем ПСА нижче 20,0 нг/мл (з недиференційованою пухлиною). Болі в скелеті у пацієнтів з рівнями ПСА нижче 20,0 нг/мл були викликані (за даними променевих методів дослідження) дегенеративно-дистрофічними процесами. Вірогідність виявлення таких метастазів зростала з підвищенням концентрації ПСА. Так, при концентрації ПСА в сироватці крові 20,1–50,0 нг/мл вони були

знайдені у 25 % хворих, при концентрації 50,1–100,0 нг/мл — у 57,9 %. При концентрації ПСА більше 100,0 нг/мл метастази виявлені у 90 % хворих. У одного хворого, у якого рівень ПСА перевищував 100,0 нг/мл, було екстракапсулярне поширення пухлини та метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, але метастази в скелеті були відсутні. При цьому слід відзначити, що останні при концентрації ПСА нижче 50,0 нг/мл виявили тільки при низьких ступенях диференціювання пухлин, втім у жодного пацієнта з високим ступенем (G_1) не знайдено метастазів у скелеті.

У неліквованих хворих рівні ПСА можуть бути орієнтиром для відбору на остеосцинтиграфію та інші променеві методи дослідження кістяка. Так, при концентрації ПСА нижче 20,0 нг/мл дослідження скелета можна не проводити у пацієнтів з високо- та середньодиференційованими пухлинами без наявності болю в кістках. З огляду на високу вартість остеосцинтиграфії та магнітнорезонансної томографії та невелику частоту кісткових метастазів при ранній діагностиці раку простати, ми, як і інші дослідники, не рекомендуємо включати згадані методи дослідження в перелік обов'язкових у пацієнтів із вперше виявленим РПЗ при низьких рівнях ПСА і відсутності болю в скелеті.

Можна прогнозувати екстракапсулярне поширення пухлини та метастазів у хворих на РПЗ, урахувавши рівні ПСА, які є орієнтиром щодо призначення променевих методів дослідження.

Променева діагностика місцевого поширення пухлини та регіонарних метастазів обов'язкова при рівнях ПСА, що перевищують 20 нг/мл.

Дослідження скелета обов'язкове у всіх пацієнтів, незалежно від клінічної симптоматики, при рівнях ПСА вище 50, а особливо — вище 100 нг/мл. У пацієнтів з низькодиференційованими пухлинами променеві дослідження можна виконувати і при нижчих рівнях ПСА, особливо за наявності характерної клінічної симптоматики.

Необхідні подальші дослідження, спрямовані на вивчення прогностичних факторів поширення пухлини у хворих на рак передміхурової залози.

Література

1. Возіанов О.Ф., Пасєчніков С.П. // Урол. — 2003. — № 2. — С. 91–92.
2. Харченко Н.В., Котляров П.М. // Мед. визуализ. — 2002. — № 3. — С. 4–10.
3. Щербіна О.В., Мечев Д.С., Сакало В.С. та ін. Променева діагностика раку передміхурової залози. — К.: Телеоптик, 2003. — 168 с.
4. Takashima H., Egawa M., Imao T. et al. // J. Urol. — 2004. — Vol. 171, №6. — P. 2268–2271.
5. Voizianov A., Reznikov A., Klimenko I. Androgen deprivation strategy in prostate cancer. — К.: Naukova Dumka, 2001. — 239 p.