

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В.Ю. Кундин¹, С.В. Поспелов²

*Киевская городская клиническая больница «Киевский городской центр сердца»¹
Крымское республиканское учреждение «Клиническое территориальное
медицинское объединение «Университетская клиника», г. Симферополь²*

Методики радионуклидных исследований мочевого выделительной системы получили всеобщее признание в мировой урологической практике. Благодаря уникальности, высокой чувствительности и точности они считаются «золотым стандартом» в оценке функции почек [2,3]. Физиологичность и безопасность методов радионуклидной диагностики способствовали широкому их внедрению в практику урологии для динамического мониторинга, оценки прогноза заболевания и эффективности лечения [11].

Радионуклидные исследования предполагают использование радиофармпрепаратов (РФП), представляющих собой комплекс из радионуклида (радиоактивной метки) и специфических сложных химических соединений – лигандов (для соединения с радиоактивной меткой). РФП готовятся для исследований *ex tempore* непосредственно в отделениях радионуклидной диагностики специально обученным персоналом. Для исследования почек применяют нефротропные радиофармпрепараты (НРФП). После внутривенного введения поведение большинства НРФП в организме аналогично рентгенконтрастному препарату, применяемому для экскреторной урографии. Скорость выведения из организма зависит от типа НРФП, состояния функции почек и степени предварительной гидратации организма. В отличие от контрастных препаратов, НРФП не вызывают осложнений и могут применяться у любой категории пациентов и при любой степени почечной недостаточности [10]. Наиболее совершенные исследования с НРФП позволяют ответить на основные вопросы, возникающие у клиницистов:

1. строение и топография почек;
2. тотальная и сегментарная перфузия;
3. структурные нарушения почек;

4. состояние фильтрационной или секреторной функции почек;

5. наличие нарушений уродинамики и их уровень.

Многие годы основными НРФП для исследования почек были ортодигиппуровая кислота (гиппуран), меченная ¹³¹I (¹³¹I-ОИГ) и ^{99m}Tc-ДТПА (диэтилентриаминопентаацетат). Дальнейшее развитие и создание высокотехнологичных диагностических приборов потребовало разработки и производства ряда новых уникальных радиофармпрепаратов. Были синтезированы НРФП быстро покидающие организм с короткоживущим относительно безопасным радиоактивным технецием (^{99m}Tc) [6,9]. При этом эффективная лучевая нагрузка на организм пациента от исследования значительно меньше, чем при большинстве рентгенологических исследований. Применение этих препаратов позволило видоизменить качественный и количественный подход к исследованию функционального состояния почек. Внедрение и применение таких высокотехнологичных диагностических приборов как гамма-камера, однофотонный эмиссионный компьютерный томограф (ОФЭКТ), дало возможность более углубленно и детально изучать анатомо-топографические особенности почек, состояние кровотока, структуру паренхимы, степень и уровень уродинамических нарушений [4].

На сегодняшний день существует достаточно много НРФП для скинтиграфических исследований [1,10]. Многолетний опыт использования этих препаратов показал их достаточную надежность и безопасность. НРФП применяют для динамической скинтиграфии (выделительная функция) и статической скинтиграфии (топография и состояние паренхимы почек). Выбор препарата для исследования почек в совре-

менных условиях должен определяться нозологической формой заболевания, тяжестью патологического процесса, возрастной категорией пациента и механизмом элиминации препарата. По механизму элиминации НРФП классифицируют на канальцевые, клубочковые (для динамических исследований) и препараты длительной корковой фиксации (для статических исследований почек) [1,10].

Канальцевые (секретируемые) НРФП элиминируются в основном клетками проксимальных канальцев нефрона. К ним относятся гиппуран-¹³¹I, гиппуран-¹²³I, ^{99m}Tc-ЭЦ (этилендицистеин), ^{99m}Tc-МАГЗ (меркаптоацетилтриглицин) и ^{99m}Tc-ГАГЗ (гидроксиацетилтриглицин). Компьютерное моделирование транспорта канальцевых РФП позволяет оценить эффективный почечный плазмоток (ЭПП), отдельный для каждой почки, общий и стандартизованный, скорость очищения крови (показатель Винтера), временные параметры накопления и выведения препаратов (Тмах, Т1/2мах, Т2/3мах, Э₂₀, Э₃₀). Тмах отражает время (мин) максимального накопления НРФП в почках, характеризует секреторную емкость почек и скорость внутрипочечного транспорта препарата. Параметры Т1/2мах и Т2/3мах – время (мин) полувыведения НРФП или время выведения 2/3 активности из почек, характеризуют экскреторную функцию почек. Если эвакуация меченной мочи из почки значительно замедлена, то экскреторную способность почек оценивают, используя параметры Э₂₀ и Э₃₀. Э₂₀ – это процент выведения НРФП к

20-й минуте исследования (оценивается при динамической скintiграфии у детей) и Э₃₀ – процент выведения НРФП к 30-й минуте исследования (оценивается при скintiграфии у взрослых). Скорость выведения НРФП из организма при динамической реноскintiграфии (ДРСГ) и его расчетные параметры зависят от типа препарата. Сравнительная характеристика канальцевых РФП представлена в таблице 1.

Наиболее доступный и относительно недорогой НРФП ¹³¹I-ОИГ применяется при проведении радионуклидной ренографии (РРГ). Для ДРСГ с ¹³¹I-ОИГ требуется в 10 раз большей активности НРФП по сравнению с РРГ. Из-за высокой лучевой нагрузки и необходимости специальной трехдневной подготовки больного (блокада щитовидной железы стабильным йодом) в настоящее время практически не используется.

Вводимое количество НРФП определяется на килограмм веса, измеряется в так называемых единицах активности. Активность измеряется в Бк (Беккерелях), 1 Бк – это активность препарата, в котором происходит 1 радиоактивный распад за 1с (в ^{99m}Tc с выделением гамма-кванта, который регистрируется аппаратурой). Активность вводимого НРФП на исследование измеряется в МБк/кг (мегабеккерель на килограмм). Так, активность гиппурана на исследование у взрослых составляет 0,05 МБк/кг и 0,015 МБк/кг у детей для РРГ; 0,2-0,3 МБк/кг у взрослых и 0,1 МБк/кг у детей для ДРСГ.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных канальцевых РФП

Показатели	Гиппуран- ¹³¹ I (¹²³ I)	^{99m} Tc-МАГЗ	^{99m} Tc-ЭЦ
Связь с белками плазмы крови	60%	80%	30-35%
Канальцевая секреция	75-80%	95-98%	100%
Клубочковая фильтрация	15-20%	до 2%	нет
ЭПП	600 мл/мин	340-400 мл/мин	580 мл/мин
Процент фиксации в гепатоцитах	3-5%	2-6%	0%
Тмах (мин)	3-5 мин	3-4 мин	2-3 мин
Т1/2мах (мин)	10-12 мин	6-8 мин	5-7 мин
Т 2/3мах (мин)	18-20 мин	14-16 мин	12-14 мин
Э ₃₀ (%)	60-70%	75-85%	80-90%

РРГ используется как скрининг-тест первичной оценки функционального состояния по-

чек и степени нарушения или асимметрии их функции у взрослых и детей старшего возраста.

Методика проста и необременительна для больного, не требует специальной подготовки (кроме стандартной гидратации на кг веса) и отличается низкой лучевой нагрузкой (0,035мЗв). ОИГ-¹³¹I выводится почками достаточно быстро. При сохраненной функции почек к 30-ой минуте исследования до 75% препарата в составе мочи накапливается в мочевом пузыре.

Оценку функции почек проводят с использованием графиков. График – это экспонента, отражающая скорость очищения крови от введенного НРФП, записывается с детектора, установленного над областью сердца, и позволяет оценить суммарную секреторно-выделительную функцию почек. Рассчитываемый по нему показатель Винтера, характеризует содержание НРФП в крови к 16 мин исследования, в норме составляет не более 50%. Ренограммы, регистрируемые с детекторов, расположенных над областью почек, позволяют оценить динамику секреторно-эскреторных процессов. Основными расчетными параметрами являются время максимального накопления (Т_{мах} – 3-5 мин), время полувыведения НРФП из почек (Т_{1/2мах} – 8-12 мин). Изменения параметров функции почек на РРГ является показанием к проведению более углубленного обследования – ДРСГ.

Более предпочтительным для детской урологии являлись бы исследования с гиппураном-¹²³I. ОИГ-¹²³I – благодаря малому периоду полураспада ¹²³I (13,3 часа), создает небольшую лучевую нагрузку на организм ребенка при проведении скинтиграфии. Однако, получение ¹²³I намного дороже ¹³¹I, требует наличия циклотрона и в настоящее время практически недоступно для нашей радиологической службы.

^{99m}Tc-МАГЗ (меркаптоацетилтриглицин) является секреторируемым НРФП, был создан как альтернативный аналог ОИГ-¹³¹I. Он применяется для проведения РРГ и ДРСГ с целью определения анатомо-топографических особенностей почек, их суммарной и раздельной функции, перфузии, а также уродинамики верхних и нижних мочевых путей, в том числе при помощи непрямой радионуклидной цистографии (НРЦГ), урофлоусцинтиграфии с определением остаточной мочи [5,8]. Активность МАГЗ для исследования у детей – 2 МБк/кг; у взрослых – 3,7 МБк/кг. Ренальный клиренс ^{99m}Tc-МАГЗ составляет 56% от почечного клиренса ОИГ-¹³¹I. Уже через 2 часа после введения, 94% РФП накапливается в составе мочи в мочевом пузыре.

Качество изображений с ^{99m}Tc-МАГЗ превосходит таковые с ОИГ и ДТПА, особенно при нарушении функции почек. Недостатками МАГЗ являются фиксация 6% РФП в печени и желчном пузыре и специальные условия приготовления препарата (кипячение на водяной бане при Т⁰-100⁰С в течение 15 минут) [6]. ^{99m}Tc-МАГЗ наиболее информативный при пиелонефритах, аномалиях развития почек, гидронефрозах, пузырно-мочеточниковых рефлюксах (ПМР), артериальной гипертензии почечного генеза (стеноз почечной артерии) и оценке функции трансплантационной почки.

^{99m}Tc-ЭЦ (этилендицистеин) – производное этилена и цистеина. Активность вводимого РФП на исследование у детей 2 МБк/кг; у взрослых – 3,7 МБк/кг. Эскреция ^{99m}Tc-ЭЦ быстрее, чем у ^{99m}Tc-МАГЗ. ЭЦ в отличие от МАГЗ не накапливается в печени и желчном пузыре. На протяжении всего исследования с ^{99m}Tc-ЭЦ хорошо визуализируются мочеточники, что делает его наиболее предпочтительным препаратом для выявления обтураций и ПМР. Параметры ренографических кривых Т_{мах} и Т_{1/2мах} при использовании ОИГ-¹³¹I, ^{99m}Tc-МАГЗ и ^{99m}Tc-ЭЦ практически идентичны (r=0,95). ЭПП при исследованиях с ^{99m}Tc-ЭЦ соответствует 580мл/мин и его среднее отношение к ОИГ-¹³¹I равняется 0,73 ±0,13. ^{99m}Tc-ЭЦ используется у пациентов с гидронефрозами, мочекаменной болезнью и ПМР [7,9].

В 2003 году Международный комитет по радионуклидам в уронефрологии ввел в обращение новый канальцевый РФП – ^{99m}Tc-ГАГЗ (гидроксиацетилтриглицин), как альтернативный аналог ^{99m}Tc-МАГЗ. Его основное преимущество перед МАГЗ – отсутствие специальных условий приготовления. Во всем остальном он не превосходит МАГЗ и на сегодняшний день используется только в США. В 2004 году прошел испытания ^{99m}Tc-МАЭЦ, который является производным от канальцевых РФП – МАГЗ и ЭЦ, но по сравнению с ними не обладает заметными преимуществами.

Другая группа НРФП – клубочковые, которые элиминируются за счет фильтрации и позволяют оценить скорость фильтрационно-эскреторных процессов. При этом оцениваются параметры скорости клубочковой фильтрации (СКФ) раздельно для каждой почки, общая СКФ и стандартизованная. Временные параметры транспорта клубочковых НРФП (Т_{мах}, Т_{1/2мах},

Э₂₀, Э₃₀) позволяют оценить скорость фильтрационно-эскреторных процессов, а также скорость очищения крови от РФП. К клубочковым НРФП относятся ⁵¹Cr-ЭДТА, ¹²⁵I-йоталамат, ^{99m}Tc-ДТПА. ⁵¹Cr-ЭДТА и ¹²⁵I-йоталамат применяются только для РРГ [1]. Проведение методики аналогично исследованию с ОИГ-¹³¹I, но все расчетные параметры сводятся к оценке суммарной фильтрационной функции проксимальных канальцев почек (по кардиальной экспоненте) и транспортных эскреторных характеристик РФП (по ренограммам). Однако для сцинтиграфии данные препараты не используются в связи с более высокой стоимостью исследования и большой лучевой нагрузкой на организм пациента.

На протяжении последних 30 лет в практике радионуклидной диагностики продолжает широко использоваться ^{99m}Tc-ДТПА. Он представляет собой комплекс технеция с пентацином (диэтилентриаминпентацетат). Активность РФП на исследование у детей и взрослых 2МБк/кг. До 10% внутривенно введенного ДТПА фильтруется почками, а 90% покидает сосудистое русло и выходит в экстрацеллюлярное пространство. Динамическое равновесие между концентрациями ДТПА в плазме крови и внеклеточной жидкости наступает через 60 минут. С этого момента выведение РФП происходит только за счет клубочковой фильтрации. Расчет скорости СКФ проводится по специальной формуле с учетом объема распределения РФП.

За 3 часа системой мочевыделения выводится 30%, а за 24 часа – 90% от введенного

количества. ^{99m}Tc-ДТПА используется при гломерулонефритах, артериальной гипертензии, дисплазиях и гипоплазиях почек, начальных проявлениях хронической почечной недостаточности.

^{99m}Tc-пирофосфат, ^{99m}Tc-метилendifосфонат. Это остеотропные РФП, но после внутривенного введения активно эскретируются почками. Транспорт этих РФП через почки обусловлен клубочковой фильтрацией. Максимальная эскреция препарата происходит в течение 30 минут после инъекции. Поэтому динамические исследования в первые минуты после введения РФП дают возможность получить реносцинтиграммы и оценить фильтрационно-эскреторную функцию почек [1,2]. Активность вводимого РФП при исследовании у детей и взрослых – 1,5-2МБк/кг. Фосфатные соединения ^{99m}Tc также активно фиксируются в очагах воспаления. Чем выше процент включения РФП, тем более выражен воспалительный процесс в паренхиме почек. Это свойство радиоактивных фосфатов используют в диагностике активности воспалительного процесса при пиелонефритах.

Сравнительная характеристика основных клубочковых РФП представлена в таблице 2.

Корковый НРФП – ^{99m}Tc-ДМСА используют для изучения анатомо-топографических особенностей почек и наличия в них структурных изменений (участки склероза) [1,10].

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных клубочковых РФП

Показатели	^{99m} Tc-ДТПА	^{99m} Tc-фосфаты
Связь с белками плазмы крови	3-5%	8%
Канальцевая секреция	отсутствует	отсутствует
Клубочковая фильтрация	100%	70-80%
Скорость фильтрации (мл/мин)	110-130	100-120
T max (мин)	4-5	3-4
T1/2 max (мин)	12-14	10-12
Э ₃₀ (%)	60-70	70-80

^{99m}Tc-ДМСА (димеркаптосукцинатацет) – производное меркаптонов. Активность РФП на исследование у детей – 1,85МБк/кг; у взрослых – 2,5МБк/кг. ДМСА применяют для радионук-

лидной ангиографии почек, статической сцинтиграфии и ОФЭКТ у пациентов с патологией мочевого выделительной системы. Такие исследования позволяют оценить анатомо-топографи-

ческие особенности почек, количество функционирующей паренхимы, относительную и абсолютную почечную функцию, наличие участков воспаления или склероза почечной ткани. ДМСА после внутривенного введения фиксируется в здоровых (функционирующих) участках нефрона (клетки проксимальных канальцев). Это свойство РФП используют для определения участков склерозирования («шрамы») почечной ткани. Оптимальное время получения изображений

почек – 2-4 часа после инъекции. ДМСА за это время фиксируется также в печени (5%), селезенке (2%) и костных метафизах роста (1,4%). ^{99m}Tc-ДМСА имеет непреходящее значение для определения количества функционирующей паренхимы при пиелонефритах и аномалиях развития почек.

Основные фармакокинетические параметры ^{99m}Tc-ДМСА приведены в таблице 3.

Таблица 3

Основные фармакокинетические параметры ^{99m}Tc-ДМСА

Связь с белками плазмы крови	91%
Канальцевая секреция	отсутствует
Клубочковая фильтрация	4-8%
Процент фиксации в гепатоцитах	3-5%
% включения к 30 мин	5-8%
% включения к 180 мин	9-12%
Относительная функция (асимметрия включения НРФП)	0,9-1,1 (асимметрия 10%)

Выбор РФП в зависимости от нозологической формы заболевания должен быть обусловлен преимущественным поражением определенного отдела нефрона (клубочков, канальцев почек или их сочетанием). В таблице 4 пред-

ставлена диагностическая значимость различных НРФП согласно собственным наблюдениям, данным литературы последних 5 лет и рекомендациям Международного комитета по радионуклидам в уронефрологии [3,4,10,11].

Таблица 4

Диагностическая значимость НРФП при заболеваниях почек

Нозологическая форма	Гиппуран	МАГЗ	ЭЦ	ДТПА	Фосфаты	ДМСА
Гломерулонефрит	+	++	+	+++	++	+
Пиелонефрит	++	+++	+++	++	+++	+++
Инфекция мочевых путей	+	++	++	+	++	+
Дисплазия почек	++	+++	+	+++	++	++
Гипоплазия почки	++	+++	+	++	++	+++
ПМР	++	+++	+++	++	-	+++
Мочекаменная болезнь	++	++	+++	++	+++	+
Поликистоз почек	+	++	++	+++	+++	+++
Стеноз почечной артерии	-	+++	+++	+++	+++	+
Трансплантированная почка	+	+++	+++	++	+	++

Примечание: - не используется; + – малая диагностическая значимость; ++ – используется в случае отсутствия приоритетного НРФП; +++ – приоритетный НРФП, высокая диагностическая значимость.

ВЫВОДЫ

Таким образом, радиофармацевтическое обеспечение урологии на сегодняшний день является вполне достаточным для решения многих важных вопросов в диагностике заболеваний почек. Применение современных сцинтиграфических методик исследования позволяет оценить

не только функциональное состояние почек, но и получить их изображение на каждой минуте исследования, более детально изучить особенности перераспределения НРФП, время визуализации мочевого пузыря, оценить проходимость мочеточников и асимметрию их визуализации.

Список литературы

1. Кундін В.Ю. Характеристика основних радіофармпрепаратів для дослідження нирок: сучасний стан та подальші перспективи / В.Ю. Кундін. – Укр. радіолог, 2004. – №1. – С.79-87.
2. Линденбратен Л. Д. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии): учебник / Л. Д. Линденбратен, И. П. Королюк. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 672с.
3. ACR Standart Book by the Committee on Standards of the Commission on Nuclear Medicine / Renal Scintigraphy, 1999. – P.481-484.
4. Blafox M.D. Report on the radionuclides in nephrourology committee on renal clearans / M.D. Blafox, M. Aurell, B. Bubeck. – J. Nucl. Med., 1996. – Vol.37. – P.1883-1890.
5. Echima D. Effect of protein binding on renal extraction of ¹³¹I-OIH and ^{99m}Tc-labeled tubular agents / D. Echima, L. Echima, L. Hansen. – J. Nucl. Med., 2000. – Vol.12. – P.2077-2082.
6. Itoh K. ^{99m}Tc-MAG3: review of pharmacokinetics, clinical application to renal diseases and quantification of renal function / K. Itoh. – Ann. Nucl. Med., 2001. – Vol.15. – N3. – P.179-190.
7. Kabasakal L. Technetium-^{99m} ethylene dicysteine: a new renal tubular function agent / L. Kabasakal. – Eur. J. Nucl. Med., 2000. – Vol.27. – N3. – P.351-357.
8. Mandell G.A. Procedure guidelines for radionuclide cystography in children / G.A. Mandell, D.F. Egli, D.L. Gilday. – J. Nucl. Med., 1997. – Vol.40. – P.1650-1654.
9. Moran J.K. Technetium-^{99m}-EC and other potential new agents in renal nuclear medicine / J.K. Moran. – Semin. Nucl. Med., 1999. – Vol.29. – N2. – P.91-101.
10. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology / A. Piepsz. – Eur. J. Radiol., 2002. – Vol.43. – P.146-153.
11. Prigent A. Concensus report on quality control of quantitative measurement of renal function obtained from the renogram: International Consensus from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrology / A. Prigent, P. Cosgriff, G.F. Gates. – Semin. Nucl. Med., 1999. – Vol.29. – N2. – P.146-159.

Реферат

РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ
ДЛЯ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ І ОЦІНКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

В.Ю. Кундін, С.В. Поспелов

В роботі представлена характеристика і практична значущість нефротропних радіофармпрепаратів, які застосовуються для оцінки різних аспектів функціонального стану нирок в сучасній практичній урології. Викладені основні параметри, які характеризують секреторно-екскреторні та фільтраційно-екскреторні характеристики; особливості методик дослідження; активності препаратів, порівняльний аналіз фармако-

Summary

RADIOPHARMACEUTICALS FOR VISUALIZATION AND EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE URINARY SYSTEM

V.Yu. Kundin, S.V. Pospelov

The characteristics and practical value of nephrothropic radiopharmaceuticals (NRP) are presented in this work. There NRP are used for evaluation different aspects of the functional state in the modern practical urology. The main parameters that can characterize secretion-excretory and filtration-excretory functions; features of examination's methods; activities of NRP; comparative analysis of NRP pharmacokinetic features are also presented.

кінетичних особливостей нефротропних радіофармпрепаратів.

Ключові слова: радіонуклідна діагностика, нефротропні радіофармпрепарати, нефросцинтиграфія, реносцинтиграфія.

Key words: nuclear medicine, nephrothropic radiopharmaceuticals, nephrosintigraphy, renoscintigraphy.