

*На правах рукописи*

**ХАРИНА Дина Сергеевна**

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА АНГИОПАТИЙ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА  
МЕТОДАМИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель**

- доктор медицинских наук **Знаменский Игорь Альбертович**

**Официальные оппоненты:**

- доктор медицинских наук **Самойленко Людмила Евгеньевна**, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра радиотерапии и радиологии, профессор кафедры

- доктор медицинских наук **Шурупова Ирина Владимировна**, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева" Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел ядерной диагностики, старший научный сотрудник

**Ведущее учреждение:** ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 23 « апреля 2018 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86).

Автореферат разослан «\_\_» марта 2018 г

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Цаллагова З.С**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Сахарный диабет (СД) – это группа обменных заболеваний хронического характера, основными причинами патогенеза которых являются инсулиновая недостаточность, дефекты синтеза и секреции инсулина либо сочетание этих двух факторов. Длительная стойкая гипергликемия, сопутствующая неконтролируемому СД, со временем приводит к серьезному повреждению многих органов и систем организма, особенно часто нервов, а также магистральных и периферических сосудов (К. Alberti, P. Zimmet, 1998).

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), число людей с сахарным диабетом возросло со 108 миллионов (4,7%) в 1980 году до 422 миллионов (8,5%) в 2014 году (Roglic, 2016). Согласно глобальному докладу ВОЗ по сахарному диабету за 2016 г., заболеваемость СД распространяется быстрее в странах со средним и низким уровнем дохода населения. Сахарный диабет признан одной из ведущих причин полной потери зрения, хронической почечной недостаточности, ампутаций нижних конечностей, инфарктов, инсультов и других эквивалентов ишемической болезни сердца и сосудов (Roglic, 2016).

Ранняя и своевременная диагностика не только сахарного диабета и пограничных с сахарным диабетом состояний, но и диабетических микро- и макроангиопатий, как основных осложнений заболевания, является одним из наиболее существенных факторов, влияющих на эффективность лечения диабета.

Диагностика ранних доклинических и функциональных стадий диабетических ангиопатий имеет решающее значение для выбора эффективных методов их профилактики и лечения. Тем не менее, стадии диабетических ангиопатий не всегда диагностируются при клиническом и лабораторном обследовании пациентов с сахарным диабетом, хотя именно эти стадии поддаются при своевременной диагностике эффективному лечению.

В связи с необходимостью ранней диагностики функциональных изменений, вызванных ангиопатиями, особое значение приобретают высокотехнологичные современные методы молекулярной визуализации: однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография. Радионуклидные методы диагностики позволяют выявить нарушение функции органа на ранних стадиях развития заболевания, когда структурные нарушения еще недостаточно выражены. Таким образом, роль ядерной медицины в диагностике ранних осложнений сахарного диабета неопределима.

Подход к ранней диагностике, своевременной профилактике и лечению ангиопатий при СД 2 типа должен строиться на оптимальном использовании современных методов и методик. В связи с этим необходима разработка алгоритма обследования лиц с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и пациентов с СД 2 типа, в том числе и с помощью методов молекулярной визуализации, которые имеют определенные преимущества: относительно малую лучевую нагрузку, отсутствие выраженных побочных эффектов при введении радиофармпрепарата (РФП), отсутствие абсолютных противопоказаний.

Представленная работа по изучению диагностической эффективности методов радионуклидной диагностики при выявлении микро- и макроангиопатий почек и сердца у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа с помощью методов ядерной медицины позволяет более досконально исследовать отдельные аспекты данной проблемы.

#### **Цель исследования**

Определение диагностической эффективности нефросцинтиграфии и перфузионной ОФЭКТ миокарда, синхронизированной с ЭКГ, в выявлении изменений в почечной паренхиме и миокарде левого желудочка вследствие микро- и макроангиопатий у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

#### **Задачи исследования**

1. По данным динамической и статической нефросцинтиграфии изучить изменения почечной паренхимы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

2. Проанализировать показатели, характеризующие функцию почечной паренхимы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений в сравнении с группой контроля.

3. Определить по данным перфузионной ОФЭКТ миокарда, синхронизированной с ЭКГ частоту и степень выраженности ишемического и очагово-фиброзного повреждения миокарда у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

4. Провести анализ показателей, характеризующих перфузию и функцию миокарда левого желудочка, у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений в сравнении с группой контроля.

5. Оптимизировать алгоритм обследования пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений путем включения в него определенных методов радионуклидной диагностики.

#### **Научная новизна**

- По данным динамической и статической нефросцинтиграфии изучены изменения почечной паренхимы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.
- Определены по данным перфузионной ОФЭКТ миокарда частота и степень выраженности ишемического и очагово-фиброзного повреждения миокарда у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.
- Были проанализированы показатели, характеризующие функцию почечной паренхимы и перфузии и функции миокарда левого желудочка у пациентов исследуемых групп и группы контроля.
- Оптимизирован алгоритм обследования пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений путем включения в него определенных радионуклидных методов диагностики.
- Впервые проведена комплексная оценка эффективности радионуклидных методов исследования в выявлении нефроангиопатии и нарушений кровоснабжения миокарда при НТГ и сахарном диабете 2 типа без осложнений. Сопоставление полученных данных с результатами лабораторных и инструментальных методик показало высокую диагностическую точность методов молекулярной визуализации в выявлении нефроангиопатии, ишемического и очагово-фиброзного повреждения миокарда.
- На основании полученных результатов исследования разработаны схемы проведения радионуклидных методов диагностики для своевременного выявления нарушений со стороны почечной паренхимы и кровоснабжения миокарда.
- Уточнены и систематизированы показания к применению радионуклидных методов диагностики в зависимости от тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии.
- Разработан алгоритм комплексного обследования пациентов данной категории, включая методы ядерной медицины.

#### **Практическая значимость работы.**

Определены показания к использованию радионуклидных методов исследования с целью своевременного выявления паренхиматозных и функциональных изменений почек и перфузии миокарда при НТГ и СД 2 типа без осложнений. Разработан, обоснован и

внедрен в клиническую практику алгоритм комплексного обследования пациентов с НТГ и СД 2 типа без осложнений. С включением радионуклидных методов предложенный алгоритм позволяет применить оптимальную лечебно-диагностическую тактику, выбор адекватных профилактических мер функциональных, паренхиматозных и сосудистых осложнений со стороны почек и сердца при СД 2 типа без осложнений и может быть рекомендован к внедрению в практику лечебно-профилактических учреждений.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

- По данным динамической нефросцинтиграфии выявлены статистически значимые изменения почечной паренхимы как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и у пациентов с НТГ. Динамическая нефросцинтиграфия показана пациентам с нарушением толерантности к глюкозе в рамках диспансерного наблюдения для выявления функциональных и паренхиматозных нарушений почек.
- По данным перфузионной сцинтиграфии миокарда выявлены нарушения перфузии миокарда как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без осложнений, так и у пациентов с НТГ. Проведение перфузионной ОФЭКТ миокарда может быть рекомендовано пациентам с сахарным диабетом 2 типа без осложнений при наличии нескольких факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Апробация диссертационной работы**

Основные результаты диссертации доложены на VIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (г. Санкт-Петербург, 2014), VIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2014» (г. Москва, 2014), (IX Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (г. Санкт-Петербург, 2015). Расширенном заседании ОРНМД ЦКБ РАН (Москва, 2016), XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2017» (г. Москва, 2017), (X Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (г. Санкт-Петербург, 2017). Апробация диссертации состоялась на заседании научно-практической конференции кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 9 октября 2017 года, протокол заседания №.405.

#### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения радионуклидных методов диагностики ФГБУЗ ЦКБ РАН, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

#### **Публикации материалов исследования**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

## **Объем и структура работы**

Работа изложена на 118 страницах машинописного текста и содержит введение, 3 главы, выводы, заключение, практические рекомендации, список литературы, состоящий из источников 30 отечественных и 96 зарубежных авторов, а также включает 24 таблицы и 22 рисунка.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика материалов и методов исследования**

Для решения поставленных задач был проведен ретроспективный анализ историй болезни и сцинтиграмм 180 пациентов, находившихся на лечении в Центральной клинической больнице РАН в период с 2011 по 2016 год. Все пациенты проходили стационарное лечение. Всего было обследовано 180 пациентов, из них 106 мужчин и 74 женщины.

Все пациенты были разделены на следующие группы:

1. Пациенты с ранее известным СД 2 типа
2. Пациенты с недавно выявленным НТГ
3. Группа контроля – это пациенты, не имеющие патологических изменений уровня глюкозы в биохимическом анализе крови.

Критериями включения в исследование являлись:

- наличие стойкого повышения уровня глюкозы биохимического анализа крови (пациенты с диагнозом: сахарный диабет 2 типа)
- наличие периодического повышения уровня глюкозы биохимического анализа крови при проведении глюкозотолерантного теста (лица с НТГ)

Критериями исключения из исследования являлись:

- 1) пациенты с СД 2 в анамнезе, при наличии ранее выявленных осложнений (нефро- и/или кардиомиопатии)
- 2) при проведении динамической нефросцинтиграфии (ДНСГ) в исследование не включались лица, имеющие в анамнезе:
  - хроническую почечную недостаточность;
  - единственную почку;
  - врожденные аномалии развития (подковообразная почка, L- и S-образное слияние почек);
  - опухолевые заболевания мочеполовой системы
  - тяжелую сопутствующую патологию (множественное метастатическое поражение, хроническая болезнь почек 4–5 стадии).

3) При проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда в исследование не включались пациенты с:

- ранее установленным инфарктом миокарда
- признаками миокардита
- врожденными пороками сердца

Проведённое исследование основано на анализе результатов ДНСГ и перфузионной синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда.

Всего было отобрано 180 пациентов, которые соответствовали вышеуказанным критериям. Исследуемые группы сопоставимы между собой по полу и возрасту. Всем этим пациентам были проведены радионуклидные исследования почек и миокарда.

### **Методы исследования**

#### **Клиническое обследование пациентов.**

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза (выявление СД 2 типа в анамнезе), физикальный осмотр, назначение лабораторных исследований (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, гликемический профиль), выявление НТГ, назначение инструментальных методов диагностики в соответствии с показаниями, определение целесообразности проведения радионуклидных методов диагностики.

#### **Лабораторные методы исследования.**

Всем пациентам как исследуемых групп, так и группы контроля были проведены лабораторные методы исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гликемический профиль).

Диагноз СД 2 и НТГ, подтвержденный физикальными, лабораторными и инструментальными методами диагностики у всех пациентов исследуемых групп, был отражен в истории болезни и сомнений не вызывал.

#### **Использованное оборудование.**

Исследования проводились на совмещенном ОФЭКТ/КТ - томографе Infinia 4 Hawkeye (General Electric Healthcare, США) с коллиматором высокого разрешения для низких энергий (LEHR).

#### **Динамическая нефросцинтиграфия**

При ДНСГ в нашем исследовании определялись относительный почечный захват радиофармацевтического препарата (РФП), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по методу Gates (N. Prasad и др., 2012), нормализованная по вводимой дозе РФП, максимальная амплитуда кривых активность/время для обеих почек.

Для косвенной оценки количества функционирующей почечной паренхимы визуально анализировали как сами сцинтиграммы, так и ход ренографических кривых с оценкой амплитуды кривой при максимальном накоплении РФП (Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, 2010). По совокупности данных для каждого пациента делали вывод о нормальном либо сниженном количестве функционирующей ткани.

В соответствии с утвержденными в Национальном руководстве по радионуклидной диагностике рекомендациями (Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, 2010), для проведения ДНСГ, пациенту на килограмм массы тела вводили внутривенно болюсно 1,5 МБк меченного технецием диэтилентриаминпентаоцетата —  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА («Пентатех,  $^{99m}\text{Tc}$ » производства компании ООО «Диамед», Россия).

Запись продолжалась в течение 30 мин в режиме 1 кадр/мин в сочетании с проведением ангионейфросцинтиграфии (определение сосудистой фазы). Для получения информации о сосудистой фазе производилась запись 60 кадров в 1 сек непосредственно после введения РФП (N. Prasad и др., 2012).

Для расчета СКФ регистрировалась активность в полном шприце и шприце после инъекции, по 10 сек/кадр, с использованием матрицы  $128 \times 128$  пикселей. По разности в счете на полученных сцинтиграммах на ренографической кривой между 2 и 3 минутами от начала поступления препарата определялось суммарное накопление РФП (Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, 2010; N. Prasad и др., 2012).

При ДНСГ используется качественный анализ ренограмм, учитывающих ход кривой и относительную высоту пиков ренографической кривой (Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, 2010). Динамическое изображение почек реконструировалось при помощи рабочей станции Xeleris 2.1 (General Electric) в программной среде Renal Analysis (Emory University Hospital, США). Пример реконструкции приведен на рисунке 1.

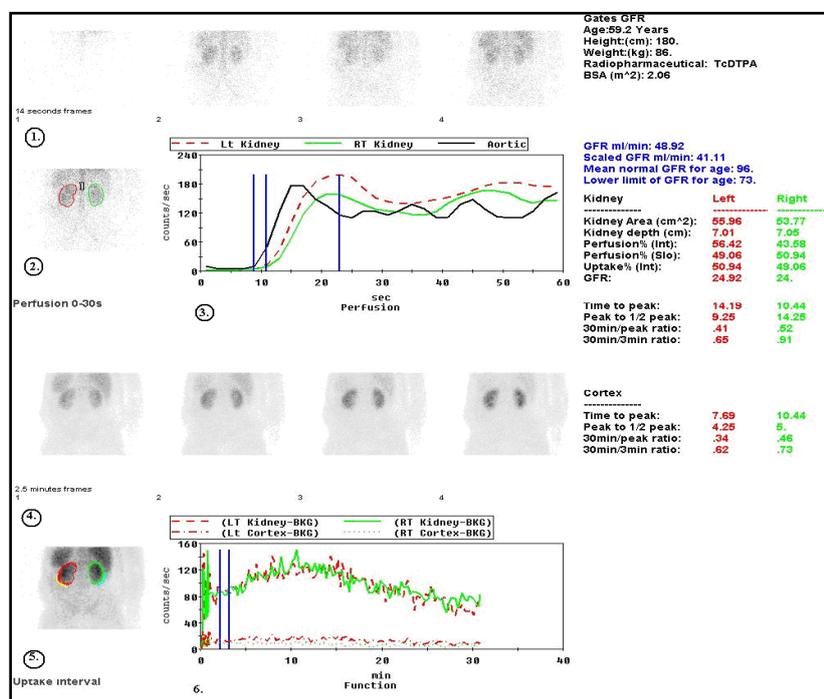


Рисунок 1.

Пример реконструкции динамического изображения почек. 1. Сцинтиграмма почек на 14й секунде после введения РФП. 2. Суммарная сцинтиграмма, отражающая перфузию почек с 0 по 30у секунду. 3. Кривая перфузии активность-время обеих почек 4. Сцинтиграмма почек спустя 2,5 минуты после введения РФП 5. Суммарная сцинтиграмма.

Для подтверждения достоверности полученных результатов производился расчет СКФ по формуле Кокрофта–Голта по данным о содержании креатинина в сыворотке крови:

$$\text{СКФ} = K \times \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{\text{содержание креатинина}},$$

где K — это коэффициент, для мужчин равный 1,23, для женщин — 1,05 (Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Л.В. Козловская, 2008).

### **Сравнительные результаты определения СКФ по данным ДНСГ (метод Gates) и по формуле Кокрофта – Голта.**

При анализе данных литературы, учитывая противоречивые мнения разных авторов, возникла необходимость подтвердить эффективность определения СКФ по результатам ДНСГ. Для этого был проведен сравнительный анализ данных СКФ, полученной при проведении ДНСГ и по формуле Кокрофта-Голта.

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная при проведении ДНСГ по методике Gates, у пациентов с СД 2 типа была ниже, чем у пациентов группы контроля (U-критерий Манна–Уитни,  $p = 0,0004$ ). Полученные данные статистически значимы. СКФ при проведении ДНСГ, рассчитанная по методике Gates, также была ниже и у пациентов 2 группы (пациенты с НТГ) в сравнении с группой контроля (U-критерий Манна–Уитни,  $p = 0,0002$ ), различия статистически значимы. Корреляция между значениями СКФ, полученными разными методами, во всех группах была средней силы, статистически значимой – коэффициент корреляции Спирмена  $r=0,53$  при  $p=0,038$ . Данные представлены на рисунке 2.

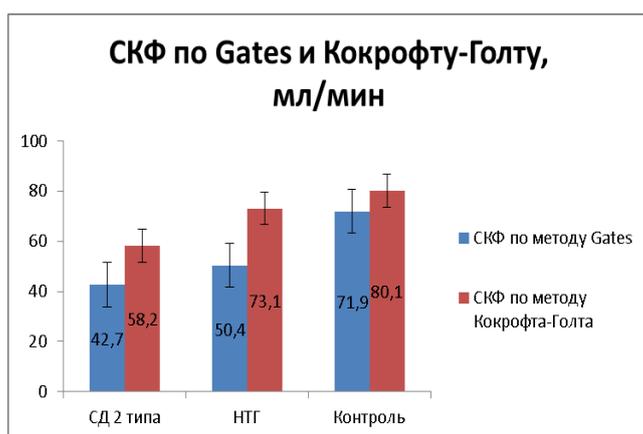


Рисунок 2. СКФ по Gates и Кокрофту-Голту.

### **Статическая сцинтиграфия почек с ангиографией.**

При статической сцинтиграфии почек с ангиографией по разработанной методике определялось количество функционирующей почечной паренхимы в каждой почке. В этих

случаях использовалась методика, разработанная в ЦКБ РАН (А.К. Кондаков, Д.С. Страбыкина, И.А. Знаменский, 2011), заключающаяся в в/в введении 200 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСА, меченого технецием димеркаптосукцината («Технемек,  $^{99m}\text{Tc}$ », ОАО «Диамед»). Пример статического изображения почек приведен на рисунке 3.

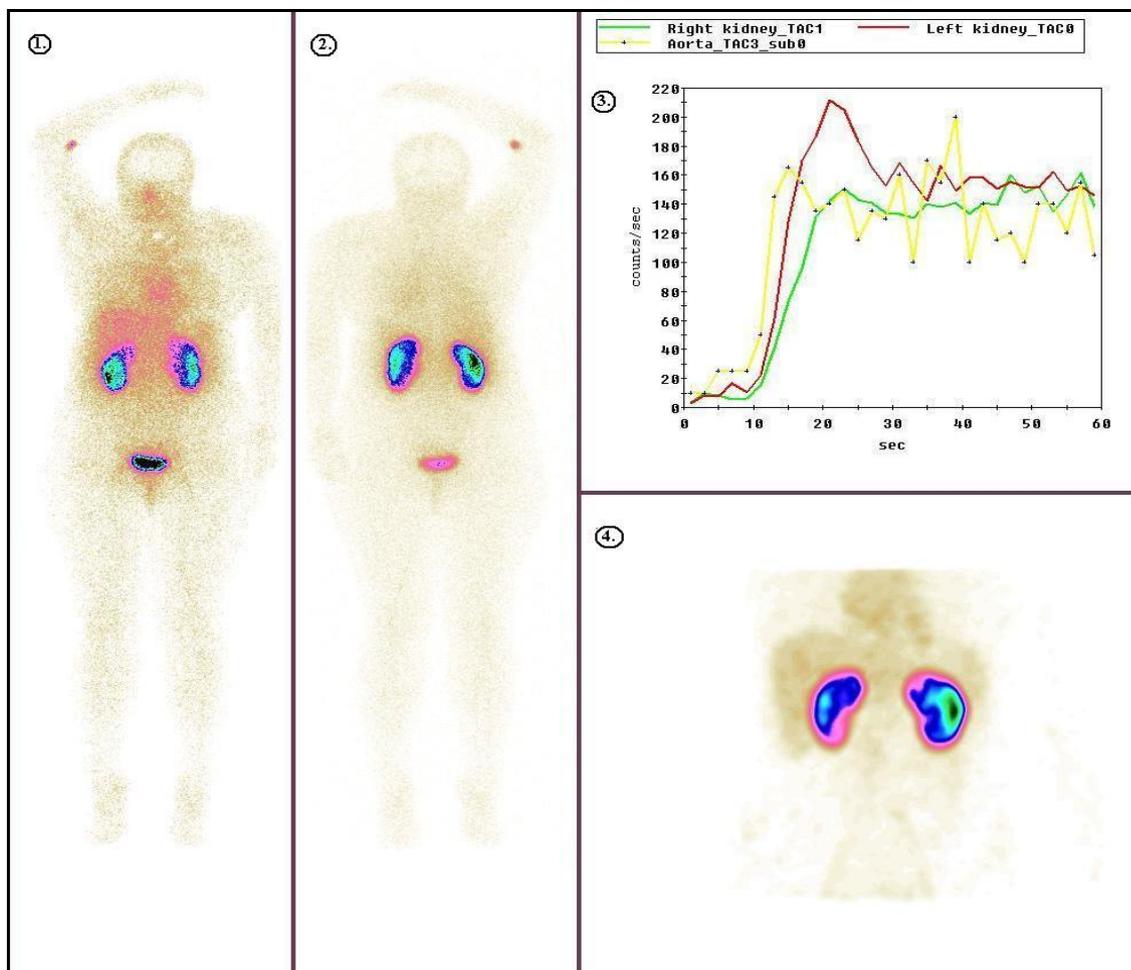


Рисунок 3. Пример статического изображения почек.

1. Сцинтиграмма почек в режиме «все тело» в передней проекции.
2. Сцинтиграмма почек в режиме «все тело» в задней проекции.
3. Кривые «активность/время» (ангиограммы) с области почек и брюшной аорты.
4. ОФЭКТ почек, реконструкция MIP.

### **Перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда.**

Перфузионная томосцинтиграфия миокарда проводилась в соответствии с рекомендациями Национального руководства по радионуклидной диагностике. Для проведения исследования использовался метоксиизобутил-изонитрил (РФП «Технетрил» производства компании ООО «Диамед», Россия), который вводили в дозировке 250 – 370 МБк за 40 мин до исследования, не менее чем через 4 часа после приема пищи. Приготовление препарата включало в себя его нагревание на водяной бане в течение 15 минут с момента закипания воды. Исследование проводилось в режиме ОФЭКТ, синхронизированной с электрокардиографией, с записью 120 проекций (по 60 на каждый

детектор), время экспозиции составляло 32 секунды на одну проекцию. Изображения миокарда реконструировались с помощью программы Quantitative Gated SPECT/Quantitative Perfusion SPECT (Cedars-Sinai Hospital, USA). Патологическими считались выявление дефекта перфузии на полярных картах и/или снижение локальной сократимости в той же области и повреждение более 5 % миокарда. Пример реконструкции приведен на рисунке 4.

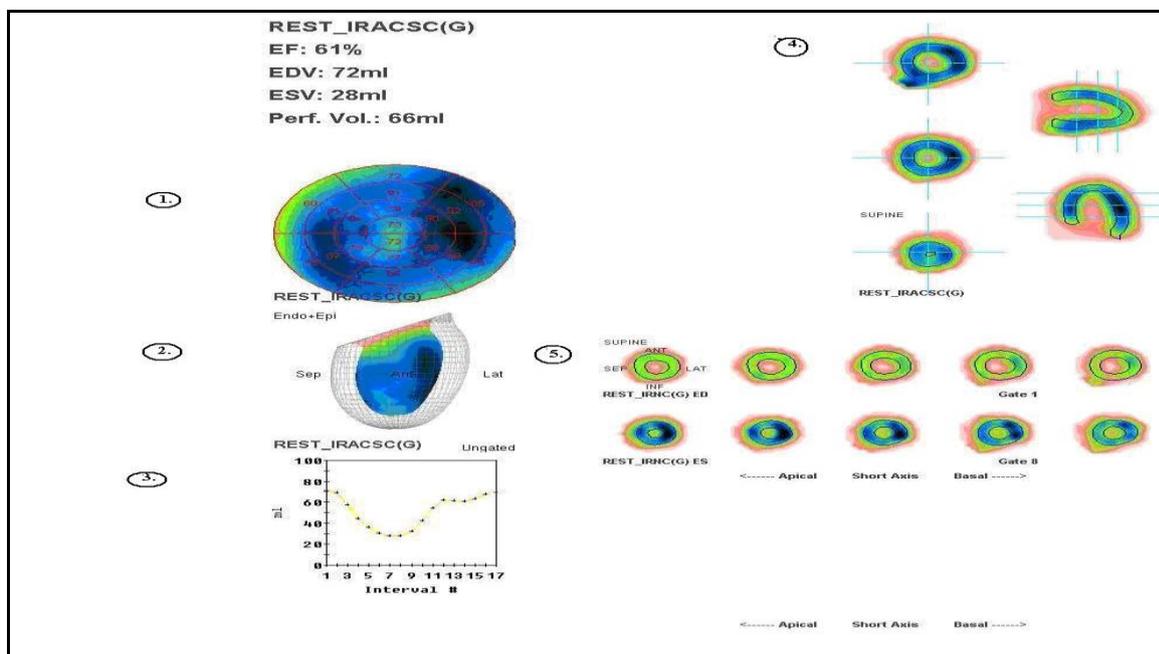


Рисунок 4. Пример изображения перфузии миокарда ЛЖ при исследовании в покое. 1. Полярная карта, распределение перфузии миокарда посегментарно. 2. Объёмная реконструкция ЛЖ. 3. График изменения объёма крови в ЛЖ за 1 сердечный цикл. 4. Изображение осей сердца: короткой, длинной горизонтальной и длинной вертикальной осей сердца. 5. Аксиальные срезы миокарда ЛЖ в конце диастолы и систолы.

В той же программной среде оценивались объёмные гемодинамические показатели: конечный систолический объём (КСО) и конечный диастолический объём (КДО) объёмы (мл), и фракция выброса как отношение разности между КДО и КСО к КДО.

$$ФВ = \frac{(КДО - КСО) \cdot 100\%}{КДО}$$

Перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда в покое и после нагрузочной пробы проводилась по стандартному двухдневному протоколу (Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, 2010). В первый день проводилось исследование в покое, во второй день пациенту назначается велоэргометрия и, по достижении субмаксимальной ЧСС, вводился радиофармпрепарат метоксиизобутилизонитрил («Технетрил» производства компании

ООО «Диамед», Россия) с последующим проведением ОФЭКТ. Запись изображения выполнялась при следующих настройках томографа: угол вращения детектора 180°, радиус вращения детектора 35-40 см, количество проекций 32, матрица 64x64, время экспозиции на 1 проекцию 25-30 сек. Пример реконструкции приведен на рисунке 5.

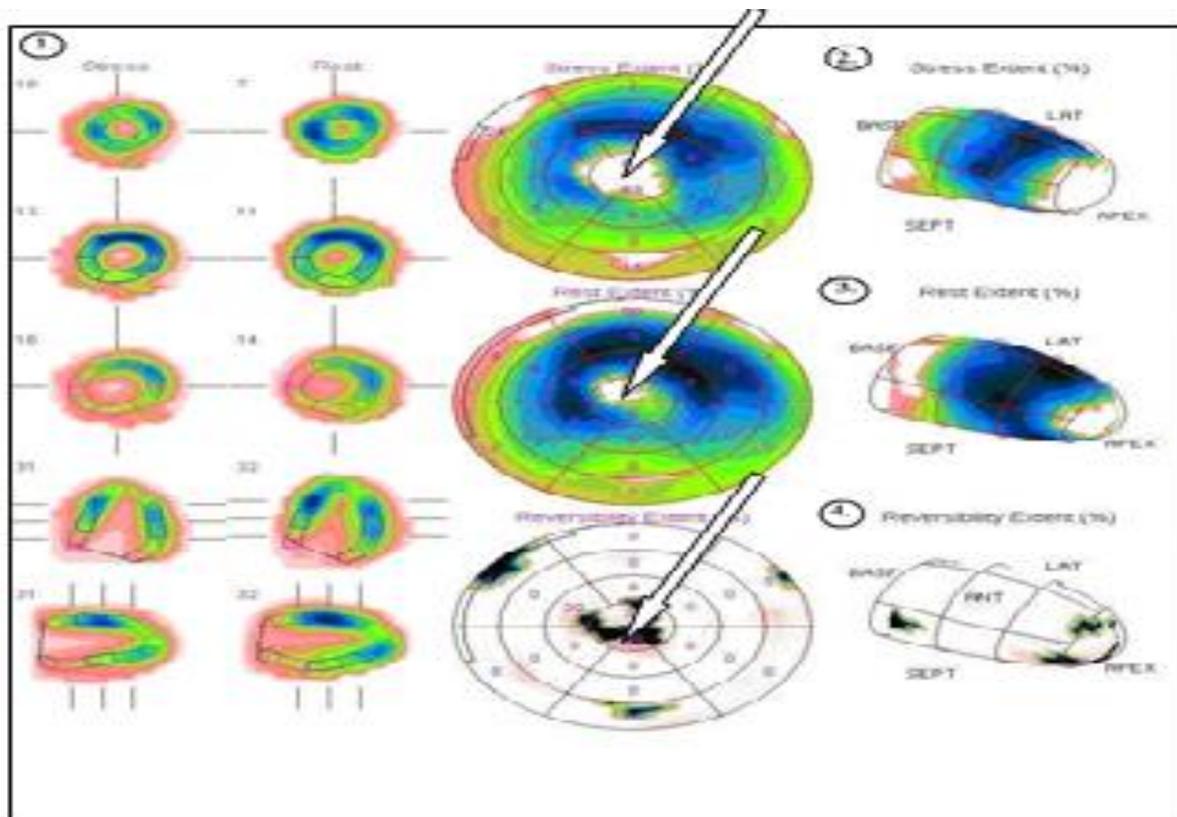


Рисунок 5. Пример изображения перфузии миокарда ЛЖ при исследовании в покое и при нагрузке. 1. Изображения срезов миокарда ЛЖ по короткой, длинной вертикальной и горизонтальной осям 2. Полярная карта и объёмное изображение ЛЖ при исследовании в нагрузке. 3. Полярная карта и объёмное изображение ЛЖ при исследовании в покое. 4. Полярная карта и объёмное изображение, отображающие разницу накопления РФП в покое и при нагрузке, показывает участки ишемического повреждения миокарда ЛЖ.

### Статистическая обработка результатов исследования.

Статистическая обработка данных была выполнена в программе STATA-13 MP (StatCorp LP, США). В связи с небольшим объемом выборок и отсутствием нормального распределения в них (оценивалось по критерию Шапиро–Уилка), применяли методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–Уитни, тест Вилкоксона для парных сравнений, корреляцию по Спирмену, критерий  $\chi^2$  Пирсона.

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

**Результаты динамической нефросцинтиграфии в исследуемых группах пациентов и группе контроля**

При проведении динамической нефросцинтиграфии нами учитывались следующие параметры:

1. Время достижения максимума кривой ( $T_{\max}$ )
2. Период полувыведения РФП ( $T_{1/2}$ )
3. Оценка перфузии в паренхиме почек (0-перфузия в пределах нормы, 1-снижение перфузии почечной паренхимы)
4. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)
5. Наличие или отсутствие задержки выведения РФП (0-отсутствие задержки выведения РФП, 1- наличие задержки выведения РФП)
6. Оценка функциональной способности почечной паренхимы.

#### **Количественная оценка сцинтиграмм.**

При количественной оценке реносцинтиграмм использовались следующие основные показатели:

-Время достижения максимального накопления РФП ( $T_{\max}$ ) (отражает фильтрационную способность почек)

-Период полувыведения РФП ( $T_{1/2}$ ) (время, за которое происходит уменьшение в 2 раза максимальной активности, зарегистрированное над областью почки).

Перфузия почечной паренхимы оценивалась при анализе данных ангиосцинтиграфии (при проведении ангиофазы). Оценка перфузии производилась по высоте амплитуды кривых активность-время с обеих почек за время первого прохождения РФП. В группе пациентов с СД 2 типа практически у всех исследуемых пациентов отмечалось незначительное либо умеренное снижение перфузии одной из почек. У пациентов из группы с НТГ и группы контроля перфузия обеих почек была в пределах нормы.

#### **Скорость клубочковой фильтрации.**

Скорость клубочковой фильтрации при проведении динамической нефросцинтиграфии определялась по методу Gates.

В обследуемых группах значения показателя имели тенденцию к снижению по сравнению со значениями параметра, зарегистрированного в группе контроля. Полученные изменения статистически значимы при сравнении показателя СКФ у пациентов в группе с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с показателями в контрольной группе, что подтверждено статистической обработкой данных. Минимальные значения СКФ были отмечены в группе пациентов с СД 2 типа и составили 26,8 мл/мин. Максимальные значения этого параметра были отмечены в группе контроля и составили 97,6 мл/мин.

СКФ имеет тенденцию к снижению в группе пациентов с СД 2 типа, полученные данные статистически значимы согласно U-критерию Манна–Уитни,  $p = 0,0004$ . У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе СКФ снижена незначительно, у пациентов группы контроля значения этого показателя приближаются к нормальным.

Оценка функциональной способности обеих почек производилась по совокупности полученных результатов ДНСГ. Данные результатов динамической нефросцинтиграфии приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Показатели, полученные при проведении ДНСГ в исследуемых группах.**

Группы пациентов	Tmax	T½	Перфузия(0-N, 1-снижение)	СКФ мл/мин	Задержки (0-отс., 1-нал.)	Функ. способ. (0- N, 1 – снижение)
СД 2 типа (n=25)	3,8±0,4	15,5±1,3	1	42,7±15,9	0/1	1
НТГ (n=17)	4,1±0,5	15,8±1,4	0	50,4±16,5	0	0
Контроль (n=20)	2,9±0,3	14,7±1,3	0	71,9±25,7	0	0

Снижение функциональной способности почек отмечается практически у всех пациентов из группы СД 2 типа, у пациентов с НТГ тенденция снижения функциональной способности почек менее выражена. В группе контроля показатели функциональной способности почек близки к норме или в пределах нормы.

При анализе скинтиграмм практически у всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа было выявлено снижение количества функционирующей паренхимы почек по сравнению с пациентами группы сравнения (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,03$ ). У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе значимого снижения количества почечной паренхимы не выявлено (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,23$ ).

#### **Результаты статической скинтиграфии почек с ангиографией в исследуемых группах пациентов и группе контроля.**

При проведении статической скинтиграфии почек с ангиографией учитывались следующие параметры:

1. Продольный и поперечный размеры почек
2. Наличие нефроптоза или подвижной почки
3. Количество и размеры зон гипофиксации препарата
4. Патология развития почек

5. Определение количества функционирующей почечной паренхимы в процентном соотношении.

Анализ данных непрямо́й ангиографии не выявил отклонения от нормальных значений в группах исследования. В результате того, что сцинтиграфическая непрямо́я ангиография выявляет изменения артериального кровотока только в сосудах крупного калибра, то отсутствие изменений кровотока в них не противоречит наличию нарушений микроциркуляторного русла. Пример сцинтиграммы представлен на рисунке 6.

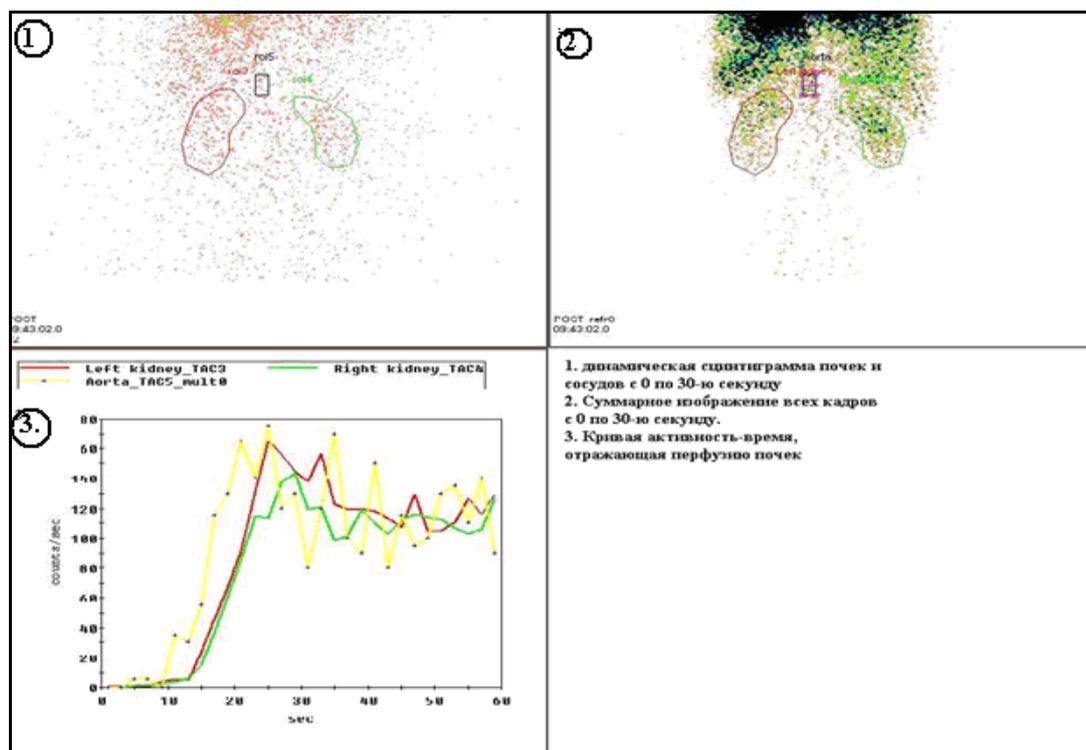


Рисунок 6. Непрямо́я ангиография при статической сцинтиграфии почек у Пациента с СД 2 типа.

При анализе полученных данных статической сцинтиграфии почек определялось выраженная тенденция к снижению количества функционирующей ткани в исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. При статистической обработке полученные результаты недостоверны в связи с небольшой выборкой и требуют дальнейшего изучения. Тем не менее, эти показатели дают возможность предполагать, что при проведении статической сцинтиграфии почек с ангиографией у остальных пациентов исследуемых групп можно ожидать снижение количества функционирующей ткани, рассчитанное количественным методом, тогда как при проведении ДНСГ количество почечной ткани может быть в пределах нормы, так как при этой методике оно определяется косвенно, по амплитуде кривых.

По нашему мнению, статическая сцинтиграфия почек с ангиографией – актуальный метод диагностики функционального состояния почечной паренхимы через определение количества функционирующей ткани почек, она является перспективным методом, требующим дальнейшего изучения и применения у пациентов с НТГ и СД 2 типа.

#### **Результаты перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда в исследуемых группах пациентов и группе контроля.**

При проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда оценивались следующие параметры:

1. Распространенность повреждения миокарда ЛЖ при исследовании в покое
2. Распространенность повреждения миокарда ЛЖ при исследовании в нагрузке
3. КДО, КСО, ФВ при исследовании в покое
4. ФВ при исследовании в нагрузке
5. Оценка сократимости миокарда (motion) (наличие или отсутствие зон гипокинезии) при исследовании в покое
6. Динамика изменений зон гипокинезии при исследовании в нагрузке
7. Наличие или отсутствие стабильного дефекта перфузии (рубца) (0-отсутствие, 1 наличие) при исследовании в покое.
8. Наличие преходящих ишемий по результатам исследования в покое и при нагрузке.

Распространенность повреждения миокарда ЛЖ при исследовании в покое оценивалась в процентном соотношении (Extent) по полярным картам.

Значения глубины повреждения миокарда (extent) в исследуемых группах колебались на уровне 6,1~6,5%, а в группе контроля не превышали 0,4-0,8 %.

При полуколичественном анализе использовалась оценка объёмных показателей: КСО, КДО и ФВ при радионуклидном исследовании миокарда.

Также проводилась оценка сократимости миокарда (motion) при перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда ЛЖ.

#### **Сравнение уровня гликированного гемоглобина и тропонина Т в исследуемых группах и в группе контроля.**

При попарном сравнении групп с помощью критерия Манна–Уитни было показано, что у пациентов группы 1 (пациенты с СД 2 типа) содержание гликированного гемоглобина и тропонина Т в крови было достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения ( $p=0,01$  и  $p=0,0007$  соответственно). При сравнении достоверные изменения значений показателей также отмечены у пациентов 2 группы (НТГ) и пациентов группы сравнения ( $p=0,027$  и  $p=0,0069$  соответственно).

При сравнении двух основных групп было выявлено более высокое по сравнению с пациентами с НТГ содержание гликированного гемоглобина у больных с СД 2 типа –  $6,96 \pm 2,03 \%$ , -  $6,10 \pm 0,80 \%$  соответственно ( $p=0,025$ ).

В группах пациентов с СД 2 типа и НТГ уровень тропонина Т в биохимическом анализе крови повышен, отличие параметра при сравнении в группах исследования незначительно. У пациентов группы контроля тропонин Т находился на уровне нормальных значений и существенно ниже значений показателей в группах исследования. При статистической обработке выявлена достоверность между значениями показателей в группах исследования и показателями в группе контроля.

При сравнении результатов 2-х основных групп было выявлено несколько более высокое содержание гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа по сравнению с больными с НТГ -  $6,96 \pm 2,03\%$  и  $6,10 \pm 0,80\%$ , соответственно ( $p = 0,025$ ). Межгрупповые различия по содержанию тропонина Т оказались недостоверными ( $p = 0,38$ ), тогда как превышение значений тропонина Т в группах исследования по сравнению с контрольной группой статистически достоверно.  $p = 0,0025$ ).

#### **Частота и распространенность рубцовых повреждений миокарда ЛЖ по результатам перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда.**

По результатам проведения перфузионной ОФЭКТ миокарда было выявлено, что у пациентов с СД 2 типа частота и глубина рубцовых повреждений (extent) - 30% и  $6,4 \pm 10,8 \%$  достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения (0 и  $0,6 \pm 1,1 \%$  при  $p = 0,02$  при расчете критерия  $\chi^2$  Пирсона и  $p = 0,02$  при расчете U-критерия Манна–Уитни соответственно).

Также достоверное увеличение частоты и глубины рубцовых повреждений миокарда мы наблюдали при сравнении значений показателей в группе пациентов с нарушением толерантности к глюкозе с показателями в контрольной группе ( $p = 0,001$  для обоих статистических параметров). При сравнении значений показателей опытных групп значимых различий не выявлено. Установленные результаты приведены в таблице 2.

**Таблица 2. Данные по результатам исследования миокарда ЛЖ у пациентов исследуемых групп.**

Группа	HbA1C, %, M±m; μ	Tbs, пг/мл, M±m; μ	ФВ ЭхоКГ %, M±m; μ	ФВ ОФЭКТ %, M±m; μ	Частота рубцовых изменений, %	Extent %, M±m; μ
СД2	$6,96 \pm 2,03$ μ= 6,9	$30,9 \pm 19,6$ μ= 8,8	$50,2 \pm 8,8$ μ= 52	$56,5 \pm 14,2$ μ= 59	30	$6,4 \pm 3,8$ μ= 1
НТГ	$6,1 \pm 0,8$ μ= 6,1	$29,6 \pm 10,1$ μ= 10	$52,9 \pm 9,2$ μ= 56	$59,9 \pm 15,9$ μ= 66	36,3	$6,17 \pm 4,5$ μ= 1
Контроль	$5,07 \pm 0,6$ μ= 5,1	$6,6 \pm 3,6$ μ= 5.5	$56,7 \pm 4,4$ μ= 58	$64,2 \pm 10,6$ μ= 61	0	$0,6 \pm 0,1$ μ= 0

Проведенные исследования показали, что даже при нестойком увеличении уровня глюкозы в биохимическом анализе крови отмечаются микрососудистые изменения (микроангиопатии), проявляющиеся в повреждении почечной паренхимы в группах исследования по сравнению с контрольной группой, полученные данные статистически достоверны.

При исследовании макроангиопатий, в частности при проведении радионуклидного обследования миокарда ЛЖ, отмечается тенденция к выявлению минимального повреждения кардиомиоцитов уже при незначительном увеличении уровня глюкозы крови.

При анализе полученных данных выявлено, что частота рубцовых изменений миокарда коррелирует с колебаниями уровня тропонина Т и составляет ~ 30-35 % в исследуемых группах при полном отсутствии выявленной патологии в группе контроля. При этом статистически достоверных отличий показателей в группах исследования не выявлено. Кроме того, определяемая при сцинтиграфии миокарда ФВ не отличалась как между исследуемыми группами, так и в контрольной группе, и близка к нормальным значениям. Это свидетельствует о том, что выявленные макрососудистые изменения, которые еще не относятся к гемодинамически значимыми, являются функциональными, а не структурными. Эти функциональные изменения миокарда на начальных этапах могут быть не выявлены другими альтернативными диагностическими методами.

Таким образом, роль радионуклидной диагностики в определении ранних осложнений при сахарном диабете и нарушении толерантности к глюкозе неопределима.

## **ВЫВОДЫ**

1. При изучении функциональных изменений почечной паренхимы выявлено, что СКФ у пациентов с НТГ составляет  $50,4 \pm 16,5$  мл/мин, у пациентов с СД 2 типа  $42,7 \pm 15,9$  мл/мин соответственно. Снижение количества функционирующей паренхимы почек выявлено у всех пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами группы контроля (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,03$ ). У пациентов с НТГ значимое снижение количества почечной паренхимы отсутствует (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,23$ ).

2. При проведении динамической нефросцинтиграфии показатели СКФ и функциональной способности почек значимо отличаются в группах пациентов с СД 2 типа и пациентов с НТГ (U-критерий Манна–Уитни,  $p = 0,0002$ ,  $p = 0,0004$ , соответственно) от группы контроля, что является подтверждением валидности метода при использовании его в клинической практике.

3. Средние значения повреждения миокарда при проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ в группах пациентов с СД 2 типа и НТГ находились в

пределах  $6,4 \% \pm 3,8 \%$  и  $6,17 \% \pm 4,5 \%$  соответственно. Отмечается выраженная тенденция увеличения частоты повреждения миокарда в группах исследования по сравнению с контрольной группой (для группы пациентов с СД 2 типа  $30,0\%$ , для группы пациентов с НТГ  $36,3\%$  соответственно).

4. Сравнение показателей гемодинамики при перфузионной ОФЭКТ и ЭХОКГ исследованиях выявило, что средние значения уровня ФВ (%) для группы пациентов с СД и НТГ составили  $56,5 \% \pm 14,2 \%$  и  $59,9 \% \pm 15,9 \%$  соответственно. В результате исследования уровня фракции выброса по данным перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда и ЭХОКГ, значимых различий выявлено не было.

5. Алгоритм комплексного обследования пациентов с НТГ и СД 2 типа для ранней диагностики микро-и макроангиопатий должен включать методы ядерной медицины, что дает возможность определить и выявить минимальные нарушения в органах-мишенях, еще до появления выраженных структурно-анатомических изменений, а значит улучшить прогноз течения заболевания и повысить качество жизни пациентов.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В случае выявления нарушения толерантности к глюкозе у пациентов при диспансерном обследовании рекомендуется назначать динамическую нефросцинтиграфию для выявления доклинических изменений со стороны сосудов почек и минимальных функциональных нарушений почек.

Проведение перфузионной ОФЭКТ миокарда, синхронизированной с ЭКГ в покое и в сочетании с нагрузочной пробой у пациентов с НТГ рекомендуется для выявления минимального нарушения перфузии и поиска скрытой ИБС, при наличии факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и отсутствии противопоказаний для проведения нагрузочных проб.

Пациентам с установленным диагнозом СД 2 типа без осложнений необходимо назначение динамической нефросцинтиграфии для выявления начальных изменений функции почек.

У пациентов с СД 2 типа без осложнений рекомендуется проведение перфузионной ОФЭКТ миокарда с ЭКГ синхронизацией в покое и с нагрузочной пробой для выявления нарушения перфузии и выявления проходящей ишемии миокарда.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Страбыкина Д.С., Донской М.А., Знаменский И.А., Семеновых Н.С., Возможности радионуклидного исследования почек у больных с ХПН.// (материалы V Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2011». Диагностическая и интервенционная радиология. Приложение. 2011, Том 5, №2, С. 425-426.

2. Кондаков А.К., Страбыкина Д.С., Знаменский И.А., Применение димеркаптоянтарной кислоты, меченой  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$  DMSA) для диагностики заболеваний почек. // Материалы VII научно – практической конференции с международным участием и специализированная выставка «Лучевая диагностика и научно – технический прогресс в урологии». Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. 2011. Том 1, №2. С. 106-107

3. Страбыкина Д.С., Сервули Е.А., Кондаков А.К., Знаменский И.А., Дополнительные возможности применения  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА в диагностике изменений уродинамики в лоханочно-мочеточниковом сегменте. // Материалы VI всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2012». Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. Приложение. 2012. Том 2, №2. С. 522-523.

4. Страбыкина Д.С., Сервули Е.А., Кондаков А.К., Знаменский И.А. Опыт использования  $^{99m}\text{Tc}$ -димеркаптоянтарной кислоты в диагностике болезней почек. // Материалы Невского радиологического форума 2013. Сборник. 2013. С. 192-193

5. Страбыкина Д.С., Полетаева Т.А., Сервули Е.А., Кондаков А.К., Мосин Д.Ю., Знаменский И.А., Роль методов ядерной медицины в ранней диагностике ангиопатий при сахарном диабете 2 типа. // Материалы VIII всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2014». Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. Приложение. 2014. Том 3, №2. С.134.

6. Харина Д.С., Сервули Е.А., Полетаева Т.А., Кондаков А.К., Знаменский И.А. Комплекс радионуклидных методов диагностики при выявлении ангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. // Материалы Невского радиологического форума. Сборник научных работ. 2015. С. 748-749

7. Харина Д.С., Сервули Е.А., Полетаева Т.А., Кондаков А.К., Знаменский И.А. Комплексная радионуклидная диагностика ранних осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Вестник РНЦРР МЗ РФ Т.15, №2. 2015.

8. Харина Д.С., Полетаева Т.А., Кондаков А.К., Мосин Д.Ю., Знаменский И.А. Возможности ядерной медицины в диагностике ангиопатий почек и сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе. // Вестник РГМУ 2016 (6). С. 33-38.

9. Kharina D.S., Poletaeva T.A., Kondakov A.K., Mosin D.YU., Znamensky I.A. Nuclear medicine in the diagnosis of renal and coronary angiopathies in patients with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. // Bulletin of Russian State Medical University. 2016. (6).P. 31-36.

10. Харина Д.С., Полетаева Т.А., Кондаков А.К., Мосин Д.Ю., Никитин А.Э., Знаменский И.А. Ядерная медицина в диагностике ангиопатий у пациентов с сахарным диабетом второго типа. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Том 62, № 1. С. 56-64.

11. Харина Д.С., Полетаева Т.А., Кондаков А.К., Мосин Д.Ю., Знаменский И.А. Роль динамической нефросцинтиграфии в диагностике нефропатий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. // Материалы международного конгресса IX «Невский радиологический форум-2017». Сборник научных трудов. С. 154

12. Харина Д.С., Полетаева Т.А., Кондаков А.К., Мосин Д.Ю., Знаменский И.А. Роль перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда в диагностике макроангиопатий у пациентов с НТГ и сахарным диабетом 2 типа. // Материалы XI всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2017». – М.: «Меди Экспо», 2017. С. 79-80

### **Список сокращений**

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДНСГ – динамическая нефросцинтиграфия

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

РФП - радиофармпрепарат

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

КДО – конечный диастолический объём

КСО – конечный систолический объём

ФВ – фракция выброса

ЭХОКГ – эхокардиография