



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18990 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61B 6/02  
A61K 51/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ НАЯВНОСТІ МІХУРОВО-СЕЧОВИДІЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ

1

(21) u200607478  
(22) 05.07.2006  
(24) 15.11.2006  
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.  
(72) Кундін Валерій Юрійович, Ніколов Микола  
Олександрович, Романенко Ганна Олександрівна  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ  
(57) Спосіб визначення наявності міхурово-  
сечовидільного рефлюксу, що включає реносцин-

2

тиграфію із застосуванням радіофармпрепаратів,  
який **відрізняється** тим, що після введення ра-  
діофармпрепаратів протягом 20 хвилин проводять  
обстеження, обробляють отримані результати за  
зонами інтересу (серце, нирки, сечоводи, сечовий  
міхур) в залежності від рівня закиду сечі назад у  
сечоводи (нижня, середня або верхня третина,  
весь сечовід) визначають наявність міхурово-  
сечовидільного рефлюксу.

Корисна модель що заявляється, відноситься  
до медицини, точніше до променевої діагностики,  
призначений для радіонуклідного визначення мі-  
хурово-сечовидільного рефлюксу (МСР) у хворих з  
патологією сечової системи. Може бути викорис-  
таний у нефрологічній та урологічній практиці.

Міхурово-сечовидільний рефлюкс є однією з  
основних проблем урології дитячого віку, яка по-  
в'язана із особливостями клінічних проявів захво-  
рювання та недостатнім обстеженням дітей. Осно-  
вним променевим методом визначення міхурово-  
сечовидільного рефлюксу в урологічній клініці є  
рентгенологічний (екскреторна урографія, мікційна  
цистографія). Однак, недоліками методу є значне  
променеве навантаження на дитину, особливо у  
дівчат через неможливість екранувати ділянку  
гонад, неспроможність оцінки функціонального  
стану верхніх та нижніх сечових шляхів. В прото-  
колах обстеження дітей з міхурово-сечовидільним  
рефлюксом для оцінки уродинаміки та функціона-  
льного стану нирок рекомендований радіонуклід-  
ний метод. Визначення міхурово-сечовидільного  
рефлюксу - це стандартна процедура динамічної  
реносцинтиграфії. При цьому променеве наванта-  
ження на дитину в 5-10 разів менше, ніж при рент-  
генологічному дослідженні.

Відомий спосіб оцінки наявності міхурово-  
сечовидільного рефлюксу [1], включає проведення  
динамічної реносцинтиграфії із використанням в  
якості радіофармацевтичного препарату (РФП)  
 $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО ( $^{99m}\text{Tc}$ -диетилентриамінопентаоцтом),  
протягом 20 хвилин. Після отримання результатів  
їх обробляють за зонами інтересу: серце, права та  
ліва нирка, та якщо візуалізується, то і сечоводи.

Отримують хронологічні криві. За зонами нирок  
оцінюють їх функцію. Якщо тип кривої "рефлюкс-  
ний" то це дає можливість запідозрити наявність  
МСР. Недоліками способу є те, що РФП, який за-  
стосовують в способі, не завжди вірогідно дозво-  
ляє визначати наявність міхурово-сечовидільного  
рефлюксу, особливо при наявності обструкції та  
значного порушення функції нирок, що пов'язано із  
низькою екстракційною здатністю  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО.

Недоліком є і неможливість оцінки наявності  
міхурово-сечовидільного рефлюксу без візуалізації  
сечоводів. Але при застосуванні  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО сечо-  
води слабо контрастуються, що не завжди дозво-  
ляє діагностувати міхурово-сечовидільні рефлюк-  
си I-II-III ступеню.

Відомий також спосіб оцінки наявності міхуро-  
во-сечовидільного рефлюксу [2], взятий нами за  
прототип, який включає реносцинтиграфію із за-  
стосуванням радіофармпрепарату швидкої елімі-  
нації з нирок  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ ( $^{99m}\text{Tc}$ -  
меркаптоацетилтригліцин).

Недоліками способу є тривалість і особливі  
умови приготування радіофармпрепарату (нагрі-  
вання на водяній бані при  $T\ 100^\circ\text{C}$  протягом 20  
хвилин), недосконалість математичної обробки  
даних в умовах досить чіткого контрастування се-  
човодів протягом всього дослідження, що не спри-  
яє сторожкості лікарів-радіологів для оцінки наяв-  
ності міхурово-сечовидільного рефлюксу.

В основу корисної моделі поставлена задача  
удосконалення способу діагностики міхурово-  
сечовидільного рефлюксу у дітей з патологією  
сечової системи шляхом удосконалення матема-  
тичної обробки даних динамічної реносцинтиграфії

(13) U  
(11) 18990  
(19) UA

із застосуванням нефротропних радіофармпрепаратів -  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО та  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі що включає реносцинтиграфію із застосуванням радіофармпрепаратів, згідно корисної моделі після введення радіофармпрепаратів протягом 20 хвилин проводять обстеження, обробляють отримані результати за зонами інтересу (серце, нирки, сечоводи, сечовий міхур) в залежності від рівня забросу сечі назад у сечоводи (нижня, середня або верхня третина, весь сечовід) визначають наявність міхурові-сечовидільного рефлексу.

Спосіб виконується наступним чином. Після того, як пацієнта розташовують спиною до детектору гамма-камери (сидячі або лежачі на спині) вводиться обраний РФП. Після 20-ти хвилинного обстеження проводять обробку отриманої інформації за зонами інтересу (серце, нирки, сечоводи, сечовий міхур). Особливу увагу приділяють зображенню сечоводів. В залежності від рівня забросу сечі назад у сечоводи (нижня, середня або верхня третина, весь сечовід) ми можемо судити про ступінь рефлюксу. Після цього сечоводи обробляють за запропонованою моделлю для більшої деталізації.

Для оцінки транспорту нефротропних РФП у сечовидільній системі нами була використана загально прийнята багатокамерна модель (фіг. 1). Основою оцінки наявності міхурово-сечовидільного рефлюксу є система сечовий міхур-сечовід-миска. Стандартна методика визначення міхурово-сечовидільного рефлюксу розглядає сечовод як єдину систему і диференціальні рівняння, які відповідають функції даної моделі мають наступний вигляд:

$$\begin{aligned} \text{Moch}_{l,r}(t) &= \beta_{l,r} L_{l,r}(t) - \gamma_{l,r} \text{Moch}_{l,r}(t) + \lambda_{l,r} \text{MP}(t) \\ \text{MP}(t) &= \gamma_l \text{Moch}_l(t) + \gamma_r \text{Moch}_r(t) - \lambda_l \text{MP}(t) - \lambda_r \text{MP}(t), \end{aligned} \quad (1)$$

де  $\text{Moch}(t)$  та  $\text{MP}(t)$  функції від часу над сечоводами та сечовим міхуром відповідно; індекси  $l, r$  визначають ліву і праву нирки,  $L$  - миска,  $\beta, \gamma, \lambda$  - константи швидкості транспорту РФП з миски в сечовід, з сечоводу в сечовий міхур, з сечового міхура в сечовід відповідно. За даною моделлю при визначенні міхурово-сечовидільного рефлюксу виділяють "зони інтересу" сечовий міхур і сечоводи (фіг. 2а). Основними недоліком такої моделі є велика вірогідність помилково-позитивних заключень наявності рефлюкса у зв'язку з наявністю нелінійної кінетики РФП у сечоводі, зокрема з тимчасовою його затримкою, досить великою чутливістю до флуктуацій реєстрації радіоактивності на гамма-камері, помилково-негативних заключень наявності рефлюкса у зв'язку з інтегруванням радіоактивності уздовж всього сечоводу.

Запропонована модель розглядає сечовід як розподілену систему. При візуалізації сечоводу на сцинтифоті його поділяють на три частини - верхню, середню і нижню (фіг. 2.). При цьому узагальнена система диференціальних рівнянь для системи, що досліджується, має вигляд:

$$\begin{aligned} \text{Moch}_{l,r}^{(1)}(t) &= \beta_{l,r} L(t) - \gamma_{l,r}^{(1)} \text{Moch}_{l,r}^{(1)}(t) + \gamma_{l,r}^{(2)} \text{Moch}_{l,r}^{(2)}(t) - \tau_{l,r}^{(1)} \text{Moch}_{l,r}^{(1)}(t), \\ \text{Moch}_{l,r}^{(2)}(t) &= \gamma_{l,r}^{(1)} \text{Moch}_{l,r}^{(1)}(t) - \gamma_{l,r}^{(2)} \text{Moch}_{l,r}^{(2)}(t) + \tau_{l,r}^{(3)} \text{Moch}_{l,r}^{(3)}(t), \end{aligned}$$

$$\text{Moch}_{l,r}^{(3)}(t) = \gamma_{l,r}^{(2)} \text{Moch}_{l,r}^{(2)}(t) - \tau_{l,r}^{(3)} \text{Moch}_{l,r}^{(3)}(t) + \lambda_{l,r} \text{MP}(t),$$

$$\text{MP}(t) = \gamma_l^{(3)} \text{Moch}_l^{(3)}(t) + \gamma_r^{(3)} \text{Moch}_r^{(3)}(t) - \lambda_l \text{MP}(t) - \lambda_r \text{MP}(t), \quad (2)$$

де індекси в дужках 1, 2, 3 відносяться до об'єму верхньої, середньої і нижньої третини сечоводу відповідно. У рівнянні 2 вводяться коефіцієнти швидкості руху радіоактивності по сечоводу з нижніх відділів у вищележачі:  $\tau_3$  - характеризує швидкість надходження РФП із нижнього відділу сечоводу в середній;  $\tau_2$  - із середнього у верхній відділ сечоводу;  $\tau_1$  - з верхнього відділу сечоводу в миску нирки;  $\lambda$  - із сечового міхура в нижню третину сечоводу.

Рішення цих рівнянь виконували за методом Рунге-Кутта 4-го порядку в системі Matlab 6.0. Початкові умови системи приймалися наступними:  $L(0)=0$ ,  $\text{Moch}(0)=0$ ,  $\text{MP}(0)=0$ . Значення коефіцієнтів системи в математичному експерименті підбиралися емпірико-логічним методом виходячи із середньостатистичних часових параметрів динамічної реносцинтиграфії:  $\beta=1/100$ ,  $\gamma=1/80$ ,  $\lambda(t=0)=0$ ,  $\tau(t=0)=0$ . Аналіз математичного моделювання дає можливість зробити узагальнені висновки про основні закономірності транспорту РФП в сечовидільній системі при наявності міхурово-сечового рефлюкса:

- рух РФП уздовж сечоводів без наявності рефлюксів характеризується деякою затримкою РФП в верхніх відділах сечоводу;

- наявність рефлюкса характеризується не тільки зменшенням радіоактивності над областю сечового міхура, а і під час зменшення швидкості надходження РФП до нього;

- при наявності рефлюкса збільшення кількості РФП спочатку спостерігається в нижній третині сечоводу, потім в верхніх відділах з наявністю деякої затримки за часом;

- при наявності рефлюкса піки радіоактивності в по мірі руху РФП вздовж сечоводу в сторону миски стають більш гладкими.

В реальних клінічних умовах висновки про наявність міхурово-сечового рефлюкса робляться за висновками математичного моделювання, а зони цікавості вибираються як показано на фіг. 2б. При цьому площу зони цікавості над сечовим міхуром вибирають таку, щоб амплітуда кривих над сечоводом і сечовим міхуром були сумірними.

При наявності спеціалізованого програмного забезпечення для автоматизованого визначення рефлюксів і підвищення вірогідності його виявлення необхідно маркувати не один, а два сечоводи одночасно. В цьому випадку коефіцієнти системи і диференціальних рівнянь визначаються на основі математичних методів оптимізації.

Проаналізовані результати динамічної реносцинтиграфії у 52 дітей у віці від 3 до 16 років з різним ступенем міхурово-сечовидільного рефлюксу. Серед них 12 дітей з міхурово-сечовидільним рефлюксом I ступеня; 20 дітей з міхурово-сечовидільним рефлюксом II ступеня та 20 дітей з міхурово-сечовидільним рефлюксом III ступеня (таблиця 1). У всіх дітей попередньо міхурово-сечовидільний рефлюкс був підтверджений при рентгенологічному дослідженні - мікіційній цистографії. Активність радіофармпрепаратів розрахову-

вали на масу тіла і вона складала для  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО - 2МБк/кг;  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ - 3 МБк/кг.

Так, з 52 дітей з міхурово-сечовидільним рефлюксом I-II-III ступеня стандартною методикою міхурово-сечовидільний рефлюкс діагностований у

24 дітей (46,2%), а трьохкамерною моделлю - у 38 дітей (73,1%). Таким чином, запропонована модель підвищує точність оцінки міхурово-сечовидільного рефлюксу на 27% порівняно із стандартною моделлю.

Таблиця 1.

Кількість радіонуклідних досліджень у дітей з різним ступенем міхурово-сечовидільного рефлюксу залежно від виду радіофармпрепарату

РФП	МСП 1 ступеня (n=12)	МСП II ступеня (n=20)	МСП III ступеня (n=20)
$^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО	2	8	5
$^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ	10	12	15

Інформативність визначення міхурово-сечовидільного рефлюксу при застосуванні різних моделей, представлена в таблицях 2-4. В наведених таблицях перша група це пацієнти у яких при проведенні ДРСГ визначається міхурово-

сечовидільний рефлюкс стандартною методикою, а 2 група - пацієнти у яких міхурово-сечовидільний рефлюкс визначений запропонованою трикамерною моделлю.

Таблиця 2.

Інформативність оцінки міхурово-сечовидільний рефлюксу I ступеня з різними нефротропними радіофармпрепаратами і математичними моделями

Радіофармпрепарат	1 ступінь міхурово-сечовидільного рефлюксу (n=12)			
	1 група		2 група	
	Абс.	%	Абс.	%
$^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО (n=2)	1	50	1	50
$^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ (n=10)	4	40	6	60
Всього	5	41,7	7	58,3

Таблиця 3.

Інформативність оцінки міхурово-сечовидільний рефлюксу II ступеня з різними нефротропними радіофармпрепаратами і математичними моделями

Радіофармпрепарат	2 ступінь міхурово-сечовидільного рефлюксу (n=20)			
	1 група		2 група	
	Абс.	%	Абс.	%
$^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО (n=8)	2	25	6	75
$^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ (n=12)	7	58,3	9	75
Всього	9	45	15	75

Таблиця 4.

Інформативність оцінки міхурово-сечовидільний рефлюксу III ступеня з різними нефротропними радіофармпрепаратами і математичними моделями

Радіофармпрепарат	3 ступінь міхурово-сечовидільного рефлюксу (n=20)			
	1 група		2 група	
	Абс.	%	Абс.	%
$^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО (n=5)	2	40	4	80
$^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ (n=15)	8	53,3	11	73,3
Всього	10	50	16	80

Наводимо приклад застосування способу оцінки визначення міхурово-сечовидільного рефлюксу у хворих з патологією сечової системи.

Хвора Анастасія Д., 15 років. І. х. №10012, знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділенні дитячої нефрології ДКЛ №1 м. Києва з 23.08 по 29.08 2005 року. Поступила на контрольне об-

стеження. Хворіє з 2000 року, коли було діагностовано гострий пієлонефрит та ПМР зліва, каналцева в 2001 році загострення пієлонефриту, в 2004 році НСМ, в серпні місяці 2005 року лакуарна ангіна. В 2003 році проведена динамічна реносцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО. Визначено помірне уповільнення фільтраційно-екскреторних процесів в

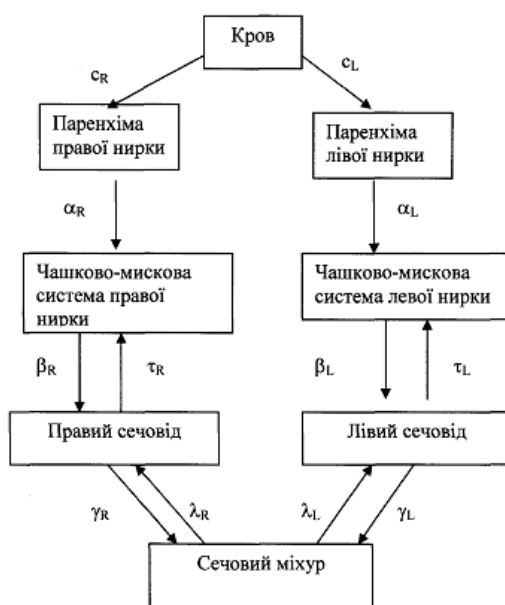
нирках, більше зліва. Для визначення стану функціонуючої паренхіми нирок хворій 25.08.05 р. призначена контрольна динамічна сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПО за стандартною методикою. Результати: час напівочищення крові - немає, к 20-й хвилині виведено правою ниркою - 34%, лівою - 29% РФП; загальна СКФ - 28 мл/хв., стандартизована СКФ - 60 мл/хв., візуалізується нижня та середня третина лівого сечоводу, МСР не реєструється. Після обробки за запропонованою математичною моделлю визначений рефлюкс III ст. зліва. Таким чином, застосування запропонованого способу дозволяє підвищити ефективність радіонуклідної оцінки наявності міхурово-сечовидільного рефлюксу у 73,1% випадків, що підвищує визначення даної патології на 27% запропонованою моделлю, зме-

ншує потребу в проведенні первинних або додаткових рентгенурологічних досліджень і дозволяє одночасно оцінити функціональний стан нирок та сечових шляхів.

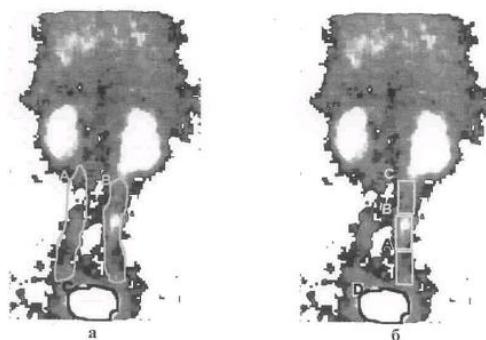
Джерела інформації:

1. Jamar F., Piret L., Wese F.X., Beckers C. Influence of ureteral status on kidney washout during technetium-99m-DTPA diuresis renography in children // J. Nucl. Med. - 1992. - Vol. 33, NL - P. 78-80.
2. Itoh K., Nonomura K., Yamashita T. et al. Quantification of renal function with a count based gamma camera method using technetium 99mTc-MAG3 in children // J. Nucl. Med. - 1996. - Vol. 37. - P.71-75.

(прототип).



Фіг. 1



Фіг. 2