

# СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ НА ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК И СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*В.Г. Нестеров*

Радиоiodтерапия (РЙТ) занимает важное место в лечении рака щитовидной железы (РЩЖ) [1]. Вследствие лечения больных РЩЖ  $^{131}\text{I}$  происходят изменения функционального состояния важнейших органов и систем обеспечения гомеостаза [2].

Степень этих нарушений в процессе лечения зависит от исходного состояния самой функциональной системы и состояния других систем [3, 4], однако работ, корректно анализирующих одновременные изменения основных систем гомеостаза у больных РЩЖ в процессе лечения, мы не встретили.

Поэтому целью настоящей работы стало определение наличия и степени взаимодействия и взаимовлияния основных функциональных систем печени, почек и кровообращения в процессе РЙТ РЩЖ.

Достигнуть поставленной цели можно было путем использования современных количественных ядерных диагностических технологий и статистического анализа результатов исследования.

## *Материалы и методы исследования*

В основу работы положены результаты клинических наблюдений и анализа данных радионуклидных исследований почек, печени и центральной гемодинамики у 153 больных РЩЖ (35 мужчин и 118 женщин), находившихся на лечении в клинике Харьковского НИИ медицинской радиологии. В 101 случае (66%) диагностирована папиллярная аденокарцинома, в 47 (30,7%) – фолликулярная. У 5 больных (3,3%) был гистологически установлен медулярный рак, однако в связи с достаточной фиксацией первичной опухолью и метастазами  $^{131}\text{I}$  в комплекс лечения включалась РЙТ. По степени распространенности опухолевого процесса больные распределились следующим образом:  $T_{1-2}N_{0-1}M_{0-2}$  – 24 случая (15,7%),  $T_{1-2}N_{2-3}M_0$  – 36 случаев (23,5%);  $T_{3-4}N_{0-3}M_0$  – 34 случая (22,2%);  $T_{1-4}N_{0-3}M_1$  – 59 случаев (38,6%).

При лечении 130 больных (85%) РЙТ сочеталась с другими методами лечения. Так 46 пациентам (35,4%) на первом этапе проводилось хирургическое лечение, а затем РЙТ. У 74 пациентам (56,9%) за хирургическим лечением следовала РЙТ, а затем дистанционная гамма-терапия. 7 пациентам (5,4%) РЙТ проводилась после хирургического лечения и дистанционной гамма-терапии. У 3-х пациентов (2,3%) на первом этапе проводилась РЙТ, а на втором – хирургическое лечение.

Радионуклидные исследования проводились с помощью многоканального радиографа NP-356 фирмы «Gamma» (Венгрия), сопряженного с IBM PC/AT (процессор – Intel 80486), а также гамма-камер MB-9100A (Венгрия) и ON-110 (США). В качестве РФП использовались  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА и  $^{99m}\text{Tc}$ -мезида.

Вопросы организации радиографических исследований наиболее полно изложены нами в работе [5]. В настоящей работе представлен анализ наиболее репрезентативных показателей: минутный объем кровообращения (МОК), среднее время транзита РФП по сердечно-сосудистой системе (СВТ<sub>с</sub>), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), среднее время транзита нефротропного РФП (СВТ<sub>н</sub>) в жидких внутренних циркулирующих средах организма до поступления его в нефрон, клубочковая эффективная фракция минутного

объема (кЭФМО), гепатоцитный эффективный кровоток (гЭК), среднее время пребывания тропного к гепатоцитам РФП во внутренних жидких циркулирующих средах организма (СВТ<sub>г</sub>), гепатоцитной эффективной фракции минутного объема кровообращения (гЭФМО)

При изучении зависимости между изменениями функций изучаемых физиологических систем, использовался однофакторный дисперсионный анализ. В качестве зависимых величин выбирались изменения показателей, которые достоверно отличались от нуля.

### *Результаты исследования и их обсуждение*

Непосредственно после лечения изменения функций почек достоверно зависели от исходного состояния самих почек, сердечно-сосудистой системы (ССС) и в меньшей степени от исходного состояния печени. Это проявилось в том, что для изменения кЭФМО обнаружена достоверная зависимость от начальных значений этого же показателя, СВТ<sub>с</sub> и СВТ<sub>г</sub>. Эти изменения оказываются большими при меньших значениях кЭФМО, СВТ<sub>с</sub> и при больших исходных значениях СВТ<sub>г</sub>.

Близкими к достоверным были зависимости изменений кЭФМО от начальных значений СКФ, СВТ<sub>н</sub>, МОК, гЭФМО и гЭК. Достоверной зависимости изменения СКФ от исходных значений других показателей не обнаружено.

Определена достоверная зависимость увеличения СВТ<sub>н</sub> от своего исходного состояния и исходного значения кЭФМО. Отмечено, что при больших исходных значениях СВТ<sub>н</sub> и меньших кЭФМО наблюдается большее увеличение СВТ<sub>н</sub>. Близка к достоверной зависимость увеличения СВТ<sub>н</sub> от значений МОК, СВТ<sub>с</sub>, СКФ, СВТ<sub>г</sub> до лечения. Заметим, что характеристики кЭФМО, как параметра функциональной активности самого нефрона, и СВТ<sub>н</sub>, как параметра эффективности работы почек с точки зрения достаточности для организма в целом, непосредственно после лечения отличаются: изменения СВТ<sub>н</sub> достоверно зависят от исходного состояния почек.

Изменения показателей ССС непосредственно после окончания лечения достоверно зависели от исходного состояния самой этой системы и эффективности работы почек. МОК особенно заметно снижается при исходно повышенных МОК и СВТ<sub>н</sub> и сниженном СВТ<sub>с</sub> (эта зависимость достоверна). Близка к достоверной зависимость изменения МОК от начальных значений кЭФМО и СВТ<sub>г</sub>. Зависимость изменения МОК от кЭФМО, если она существует, может быть объяснена стремлением организма стабилизировать СВТ<sub>н</sub> при изменениях кЭФМО в процессе лечения с учетом того, что эти изменения кЭФМО, в свою очередь, зависят от исходных значений этого показателя.

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

Несмотря на то, что достоверная зависимость показателей сердечно-сосудистой системы от очистительной активности печени в нашем исследовании не обнаружена, мы не можем отрицать вероятность ее существования в генеральной совокупности, тем более что для наших исследований эта зависимость была близка к достоверной.

Как показали наши исследования, ССС у больных РЦЖ находится в напряженном состоянии исходно и не обладает существенными компенсаторными возможностями при негативном влиянии лучевой терапии на миокард. Замечено уменьшение МОК после окончания лечения у больных с исходно низким СВТ<sub>с</sub> и повышенным МОК. Изменения гЭФМО достоверно зависят от начального значения СВТ<sub>н</sub>, причем при исходно повышенных значениях СВТ<sub>н</sub> уменьшение гЭФМО больше. Близки к достоверным зависимости изменений гЭФМО от исходных значений самого гЭФМО, кЭФМО и СКФ. Изменения СВТ<sub>г</sub> достоверно зависят от начальных значений гЭК и гЭФМО. Существенное возрастание СВТ<sub>г</sub> наблюдается при исходно сниженных гЭК и гЭФМО.

Близки к достоверным зависимости изменения СВТ<sub>г</sub> от МОК, СВТ<sub>с</sub>, СВТ<sub>н</sub>, кЭФМО и СВТ<sub>г</sub>.

Другими словами, значения показателей очистительной функции печени достоверно зависят от своих исходных значений и от значений 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 достоверного подтверждения факт зависимости очистительной функции печени от состояния ССС, хотя эта зависимость ожидаема и близка к достоверной для СВТ<sub>r</sub>.

Через 1-1,5 года после окончания лечения зависимости изменений показателей очистительной функции почек от их исходного состояния и состояния ССС и печени остаются такими же по характеру, как и непосредственно после окончания лечения по сравнению с показателями до лечения, но эти зависимости становятся более выраженными. Так, от исходного значения СВТ<sub>n</sub> уже достоверно зависели не только изменения СВТ<sub>n</sub>, но и кЭФМО и СКФ, что можно объяснить усилением депрессии почек из-за замедления очищения крови от нефротоксических веществ.

Зависимость изменения функции почек от состояния ССС через 1-1,5 года после окончания лечения становится более выраженной. То же явление наблюдается и при тестировании зависимости функции почек от функционального состояния печени. Зависимость изменений показателей очистительной функции печени от их исходного значения усиливается. Исчезает наблюдавшаяся после окончания лечения близкая к достоверной зависимость рассматриваемых показателей от показателей состояния ССС. Вероятно, ССС больных переходит в ещё более напряженное состояние.

Закономерности изменения ССС через 1-1,5 года после лечения допускают трактовку, аналогичную трактовке зависимостей изменений после лечения по сравнению с состоянием ССС, печени и почек до лечения. Анализ взаимовлияний функционального состояния изученных органов и систем на различных этапах лечения может быть изображен в виде схемы (см. рис.).

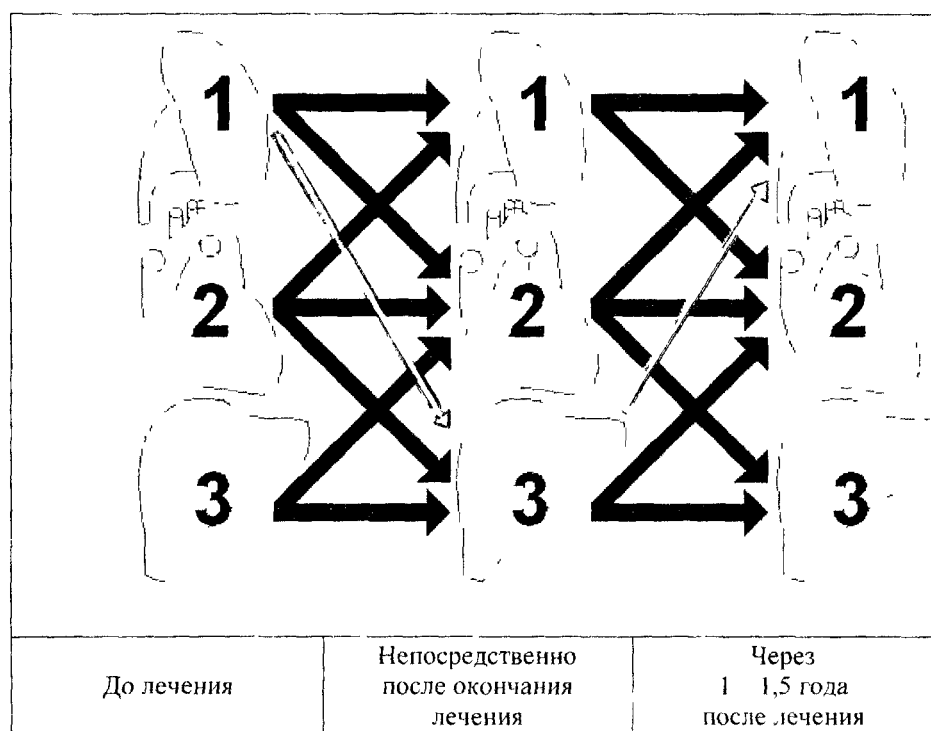


Рис. Схема взаимовлияний функционального состояния почек (1), сердечно-сосудистой системы (2), печени (3)



$p < 0,05$



$0,01 > p > 0,05$

При разработке методических основ прогнозирования функциональных изменений при лечении больных РЦЖ мы в качестве объекта выбрали почки, и правильность нашего выбора подтвердили результаты наших исследований – влияние на этот орган со стороны основного патологического процесса, как и лечения этого процесса, было наиболее выраженным. На наш взгляд, клубочки являются критической системой при развитии и лечении РЦЖ. Показателем, наиболее адекватно отражающим функциональное состояние почек, является кЭФМО, определенная по  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА.

Значения этого показателя непосредственно после окончания лечения существенно зависят от значений этих показателей, определенных до начала лечения, поэтому в качестве переменной-отклика мы выбрали изменение кЭФМО в процессе лечения.

При прогнозировании изменений функциональных систем непосредственно после окончания лечения относительно их состояния до начала лечения и через 1 - 1,5 года после окончания лечения по сравнению с состоянием непосредственно после окончания лечения переменной-откликом является разность между начальным и конечным значениями кЭФМО.

Для выбора предикторных переменных использовались результаты двухфакторного дисперсионного анализа зависимости отклика от начального значения кЭФМО и начальных значений других показателей.

В качестве кандидатов в предикторные переменные, кроме начального значения кЭФМО, выбраны СВТ<sub>н</sub>, МОК, СВТ<sub>с</sub>, СВТ<sub>г</sub>. При этом учитывалось, что изменения значения кЭФМО, т.е. переменной-отклика, должно зависеть от уровня функционирования других систем, играющих важную роль в обеспечении гомеостаза, в частности мочевыделительной системы.

При проведении двухфакторного дисперсионного анализа было выявлено наличие достоверного влияния на отклик начального значения кЭФМО. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа влияния на переменную-отклик начальных значений выбранных функциональных показателей и их взаимодействий с начальным значением кЭФМО приведены в табл.

Таблица

**Результаты дисперсионного анализа влияния на изменения кЭФМО и начальных значений определяющих функциональных показателей и взаимодействия этих показателей с начальным значением кЭФМО**

Функциональный показатель	$p_1^*$	$p_2^*$
СВТ <sub>н</sub>	<0,05	>0,05
МОК	>0,05	>0,05
СВТ <sub>с</sub>	<0,05	>0,05
СВТ <sub>г</sub>	<0,05	>0,05

\*  $p_1$  и  $p_2$  – уровни значимости влияния на переменную-отклик самой изучаемой переменной и ее взаимодействия с начальным значением кЭФМО соответственно

Как видно из табл., не только начальное значение кЭФМО, но и начальное значение СВТ<sub>н</sub> достоверно влияет на отклик, причем с уменьшением начального значения кЭФМО и увеличением СВТ<sub>н</sub> величина отклика увеличивается. Это можно трактовать как усиление негативного воздействия лечения на почки при их исходно угнетенном состоянии.

Влияние МОК на отклик не доказано. Однако, учитывая близость  $p_1$  к 0,05 для МОК, можно предполагать, что это влияние не было обнаружено вследствие высокой исходной вариабельности этого показателя и, возможно, дополнительные исследования обнаружили бы его влияние.

Наличие влияния СВТ<sub>с</sub> на отклик при отсутствии влияния МОК, вероятно, связано с тем, что для нормы более характерно не стабильное значение МОК, а отношение объема распределения индикатора к МОК, которое и равно СВТ<sub>с</sub>. Изменения СВТ<sub>с</sub> более адекватно, чем изменения МОК, характеризуют отклонения от нормы. Влияние СВТ<sub>с</sub> на отклик можно трактовать, как усиление негативного влияния лечения на печень при нарушениях функции системы кровообращения. Влияние СВТ<sub>г</sub> на отклик представляется вполне естественным, т. к. депрессия печени, критерием которой является СВТ<sub>г</sub>, создает неблагоприятные условия для работы печени и усиливает повреждающий эффект лечения.

Наличие взаимодействия между начальным значением кЭФМО и СВТ<sub>г</sub> свидетельствует о наличии взаимного влияния очистительных систем печени и почек, проявляющегося в том, что ухудшение функции одной из них приводит к ухудшению функции другой, тем самым усугубляя условия собственного функционирования.

### **Выводы**

1. Результаты радионуклидного тестирования и их статистический анализ показал наличие влияния на изменение функции почек при РЙТ у больных РЦЖ наряду с исходным состоянием этого органа и функций системы кровообращения и печени.

2. Степень и выраженность функциональных изменений почек, печени и центральной гемодинамики в процессе лечения определяются взаимодействием и взаимовлиянием этих систем.

3. Изменения функций каждой из них определяются исходным состоянием изучаемой системы и исходными состояниями других систем, причем эти зависимости статистически значимы.

4. Итоги статистической обработки результатов исследований позволяют рекомендовать использовать в качестве предикторных переменных в прогностическом уравнении для конечного значения кЭФМО таких показателей, как исходные значения кЭФМО, СВТ<sub>н</sub>, СВТ<sub>г</sub>, СВТ<sub>с</sub>.

### **Библиографический список**

1. Шикина В.В., Чеботарева Э.Д., Мечев Д.С. Лечебное применение радионуклидов. - К.: Здоров'я, 1988 - 136 с.
2. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных / Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. - К.: Здоров'я, 1989. - 184 с.
3. Нестеров В.Г., Книгавко В.Г., Слабодчиков Н.Е. и др // Український Радіологічний журнал. - 1994. - Т. 2.- № 3. - С.186 - 189.
4. Нестеров В.Г., Книгавко В.Г., Грушка А.В. и др // Український Радіологічний журнал. - 1995. - Т.3.- № 3. - С.227 - 230.
5. Використання радіонуклідних методів діагностики для виявлення та прогнозування функції серцево-судинної системи, печінки і нирок у процесі хіміопроменевого лікування онкологічних хворих / Составители: Пилипенко М.І., Книгавко В.Г., Нестеров В.Г., Слабодчиков М.Е., Вікман Я.Е.: Метод. рекомендації. - Харків. 1993. - 32 с.