

Оценка клиренса ^{99m}Tc -ДТПА методами гамма- и жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии для расчета скорости клубочковой фильтрации

Ю.Н. Ликарь¹, Р.А. Алиев^{2,3}, Б.В. Егорова², Э.К. Петросян⁴, Т.А. Данилкина⁴, С.Н. Калмыков^{2,3}

¹ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 3;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский Институт»; Россия, 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, 1; ⁴ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Юрий Николаевич Ликарь Yury.Likar@fccho-moscow.ru

Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) имеет особое значение, так как позволяет судить о повреждении клубочков и является одним из основных ранних критериев, характеризующих функциональное состояние почек. Широкодоступные методы определения СКФ не всегда демонстрируют достоверные результаты. Методики с использованием радиофармпрепаратов (РФП) позволяют выполнять оценку СКФ с большой точностью, что имеет важное клиническое значение.

Цель исследования — отработать протоколы определения СКФ по клиренсу однократно введенного РФП ^{99m}Tc -ДТПА и определить взаимосвязь между СКФ, рассчитанной по клиренсу ^{99m}Tc -ДТПА, измеренного гамма-спектрометрическим методом (ГС) и методом жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии (ЖСС).

В исследование включены 20 человек. Забор образцов крови выполняли через 1, 2 и 3 ч после внутривенного введения Tc -ДТПА. Измерения проводили методом ЖСС и на гамма-спектрометре. СКФ рассчитывали как отношение введенной дозы D_0 к площади под кривой выведения S .

Полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные данные, что для корректного определения СКФ достаточно выполнять оценку клиренса препарата в образцах крови, полученных через 1, 2 и 3 ч после введения РФП.

Успешно отработаны протоколы определения СКФ по клиренсу однократно введенного РФП методами ГС и ЖСС. Полученные значения СКФ, рассчитанные по клиренсу ^{99m}Tc -ДТПА методом ЖСС, не показали существенных различий при сравнении с ГС.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, радиофармпрепарат, ^{99m}Tc -ДТПА, гамма-спектрометрический метод, метод жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-57-63

Estimation of clearance of ^{99m}Tc -DTPA with the methods of gamma- and fluid-scintillation spectrometry for calculation of rate of glomerular filtration

Yu. N. Likar¹, R. A. Aliev^{2,3}, B. V. Egorova², E. K. Petrosyan⁴, T. A. Danilina⁴, S. N. Kalmykov^{2,3}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²M. V. Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 3 Leninskie Gory St., Moscow, 119234, Russia; ³National Research Center Kurchatov Institute; 1 Academician Kurchatov Sq., Moscow, 123182, Russia;

⁴N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Estimation of glomerular filtration rate (GFR) has the special importance because it can provide the information on damage of glomerulus and can be the one of the major early criterions characterized the normal function of kidneys. Width-available methods of GFR estimation can not always give valid results. Methods with the usage of radiopharm drugs (RPD) allows to perform the estimation of GFR with the high accuracy that has the big clinical significance.

Aim of the work — to test the protocols of GFR estimation with the help of the clearance of single infused RPD ^{99m}Tc -DTPA and reveal the correlation between GFR estimated by the clearance of ^{99m}Tc -DTPA calculated with gamma spectrometric method (GS) and liquid scintillation spectrometry (LSS). Twenty patients were enrolled. Blood samples collection was made after 1, 2 and 3 hours after intravenous infusion of ^{99m}Tc -DTPA. Estimation was made by the LSS method and with the help of GS. GFR was calculated as rate of infused dose D_0 to surface under the curve of excretion S . Our results suggest that the previous published data is correct. This data shows that for correct calculation of GFR is enough to do the estimation of drug clearance in blood samples received after 1, 2 and 3 hours after infusion of RPD.

Thus, the protocols of GFR estimation by the clearance of single infused RPD by the methods of GS and LSS were tested. GFR data calculated by ^{99m}Tc -DTPA clearance with the help of method LSS did not showed any differences in comparison with GS method.

Key words: glomerular filtration rate, radiopharmaceutical, ^{99m}Tc -DTPA, gamma spectrometry, liquid scintillation spectrometry

Введение

Для правильной оценки функции почек требуется комплексный анализ результатов различных лабораторных тестов и инструментальных исследований, включая измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). На основе концепции почечного клиренса можно точно оценить СКФ, используя эндогенные или экзогенные маркеры. Почечный клиренс специфического вещества представляет собой объем плазмы, который может быть полностью освобожден от этого вещества за единицу времени. Это соотношение выражают следующей формулой: $C_x = U_x \cdot V/P_x$, где C — клиренс вещества x (мл/мин); U_x — концентрация вещества x в моче (ммоль/л); V — минутный диурез (мл/мин); P_x — концентрация вещества x в крови (ммоль/л). Для определения значения СКФ необходимо выбрать такое вещество, которое бы соответствовало определенным условиям: 1) выделяется из организма только почками путем клубочковой фильтрации; 2) не синтезируется и не разрушается в канальцах; 3) не реабсорбируется и не экскретируется канальцами; 4) не может метаболизироваться в организме и не оказывает никакого воздействия на организм; 5) не должно связываться с белками плазмы, но свободно распределяется во внеклеточном пространстве; 6) измерение должно быть легким и недорогим. Этим требованиям (за исключением последнего пункта) лучше всего удовлетворяет полисахарид инулин, поэтому именно с ним сравнивают все новые вещества, предлагаемые для измерения СКФ.

Классический метод с использованием клиренса инулина для оценки СКФ является «золотым стандартом», однако он практически не используется в клиниках из-за ограниченной доступности препарата, инвазивного характера процедуры и больших временных затрат как для врача, так и для пациента [1–3]. В повседневной клинической практике наиболее часто используется метод определения СКФ по клиренсу эндогенного креатинина. Это довольно простой метод как для врача, так и для больного, он может быть выполнен в лаборатории любого лечебного учреждения. Во избежание многочасового сбора мочи клиренс креатинина может быть рассчитан по формулам, в основе которых лежит зависимость СКФ от уровня креатинина в сыворотке крови [4–7]. Недостатки данного метода известны, поэтому претендовать на роль идеального маркера креатинин не может. По мнению большинства авторов, существующие расчетные методы определения клиренса креатинина, хотя и имеют среднюю корреляцию с другими методами, часто завышают или занижают истинное значение СКФ [8].

Методы определения СКФ путем измерения клиренса экзогенных веществ, а именно радиофармпрепаратов (РФП) (^{51}Cr -ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, меченная ^{51}Cr , и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА — диэтилентриаминопентаацетат, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$) после их

однократного введения, позволяют получать наиболее точные значения СКФ и являются прекрасной альтернативой инулину [4, 9]. Было показано, что значения СКФ, полученные путем измерения клиренса однократно введенного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА или ^{51}Cr -ЭДТА в образцах крови, были идентичны значениям СКФ, полученным при использовании инулина [10–12]. В этих методах не применяется сбор мочи, тест выполняется за более короткий период времени, чем при обычно применяемых методах повременного измерения мочевого клиренса креатинина, но требуется наличие разрешения на работу с РФП и специального оборудования, что и препятствует их широкому использованию.

В большинстве клинических случаев определение СКФ по клиренсу эндогенного креатинина позволяет контролировать и своевременно проводить изменения терапии в зависимости от получаемых результатов СКФ [13–15]. Однако для пациентов с хроническими заболеваниями почек, после трансплантации почек [15–18], у больных, получающих противоопухолевую терапию лекарственными препаратами, обладающими нефротоксичностью, точное определение СКФ имеет огромное значение [19, 20]. Для таких пациентов методы определения СКФ по клиренсу экзогенных маркеров ^{51}Cr -ЭДТА или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА рекомендованы к использованию как более точные [21–23].

Несмотря на большую значимость получения точных значений СКФ у пациентов после трансплантации почки и получающих химиотерапию препаратами с высокой нефротоксичностью, на момент планирования настоящей работы и написания статьи у нас не было данных о возможности определения СКФ по клиренсу экзогенных маркеров ^{51}Cr -ЭДТА или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА в клиниках Москвы. Учитывая это обстоятельство, в настоящей работе мы запланировали: 1) отработать протокол определения СКФ по клиренсу однократно введенного РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА в образцах крови; 2) создать протокол для определения СКФ методом жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии (ЖСС) и определить взаимосвязь между значениями СКФ, полученными по клиренсу $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, измеренного гамма-спектрометрическим методом (ГС) и методом ЖСС.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование были включены 20 человек (добровольцы и пациенты после трансплантации почки): 10 добровольцев (9 женщин, 1 мужчина) с нормальными биохимическими показателями и отсутствием жалоб, возраст от 24 до 55 и 10 больных после трансплантации почки (6 мальчиков и 4 девочки), возраст от 9 до 17 лет. У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследований.

Подготовка пациента. Для введения РФП и забора образцов крови всем пациентам был установлен периферический катетер BD Vialon™ (Becton Dickinson). За 30 мин до исследования испытуемые пили воду из расчета 10–15 мл/кг.

РФП, доза, введение. В настоящей работе использовали ^{99m}Tc -ДТПА «Пентатех», ООО «Диамед» (Москва). Препарат готовился в отделении согласно инструкции производителя. После приготовления в шприц набирали необходимую дозу ^{99m}Tc -ДТПА (минимальная активность всегда была больше 37 МБк, а максимальная активность не превышала 111 МБк). До и после введения РФП шприц взвешивали на электронных лабораторных весах для определения точного дозирования РФП. Периферический катетер после введения ^{99m}Tc -ДТПА промывали физиологическим раствором объемом 10 мл (2 шприца по 5 мл).

Приготовление стандарта. В пробирку типа эппендорф добавляли 150–200 мкл РФП (измеряли радиоактивность и указывали время), до и после добавления РФП эппендорф взвешивали на электронных лабораторных весах.

Забор образцов крови. Забор образцов крови выполняли до введения ^{99m}Tc -ДТПА и через 2–3, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 120, 180 и 240 мин после введения в объеме 1–2 мл в пробирки с ЭДТА.

Пробоподготовка и измерение радиоактивности. Центрифугировали (центрифуга Eppendorf 5418) в течение 15 мин со скоростью 1700 об/мин (250 g) 1–1,5 мл образца крови. Далее отделяли плазму для измерений.

• К 0,2 мл плазмы добавляли 18 мл жидкого сцинтиллятора (ЖС) (UltimaGold, Perkin Elmer), гомогенизировали и измеряли на жидкостно-сцинтилляционном спектрометре TriCarb-3100TR (Canberra Ind.). Получаемый при измерении ЖСС показан на рис. 1.

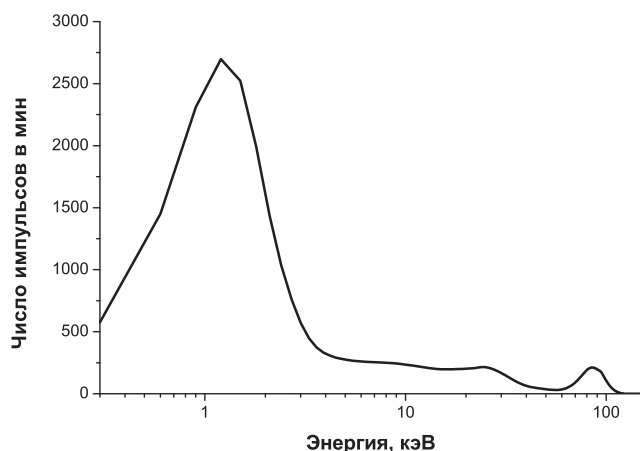


Рис. 1. ЖС спектр ^{99m}Tc

• 0,1 мл плазмы отбирали в эппендорф для соблюдения строго воспроизводимых условий измерения всех образцов на гамма-спектрометре (гамма-детектор из сверхчистого германия с бериллиевым окном GR3818, Canberra Ind.). Для расчета активности использовали площадь пика полного поглощения энергии 140,5 кэВ (рис. 2).

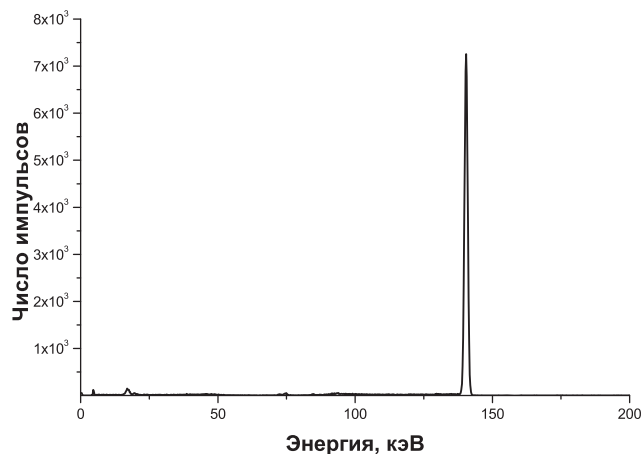


Рис. 2. Спектр гамма-излучения ^{99m}Tc

• Для разведения стандарта в 1000 раз использовали аналитические весы AND GR-200. Для каждой серии образцов разбавленные стандарты измерялись аналогично образцам крови: 0,2 мл для ЖСС и 0,1 мл для ГС.

Расчет СКФ проводили согласно следующей схеме.

Измеряемые значения удельной объемной активности могут быть выражены формулой

$$A_i^0 = \frac{I_i}{\tau_i \times V} \cdot e^{\frac{\ln 2}{T_{1/2Tc}} \cdot \Delta t_i},$$

где A_i^0 — удельная объемная активность РФП в плазме крови, приведенной на момент инъекции (причем время измерения должно быть достаточно малым, чтобы можно было пренебречь радиоактивным распадом технеция в ходе измерения), имп/мин/мл; I_i — результат измерения радиоактивности i -го образца, имп; τ_i — продолжительность измерения i -го образца, мин; V — объем аликвоты, мл; $T_{1/2Tc}$ — период полураспада ^{99m}Tc , мин; Δt_i — время между измерением и инъекцией, мин.

Полученные зависимости A_i^0 от времени описываются экспонентой $A_i^0(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$ (t — время от инъекции до забора крови) (рис. 3), где предэкспоненциальный множитель A_0 соответствует удельной радиоактивности плазмы в момент инъекции (при допущении, что ^{99m}Tc мгновенно равномерно распределяется по всему объему), а множитель в показателе является константой полувыведения, которая равна

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2 \text{ биол}}},$$

где $T_{1/2 \text{ биол}}$ — время полувыведения препарата из организма.

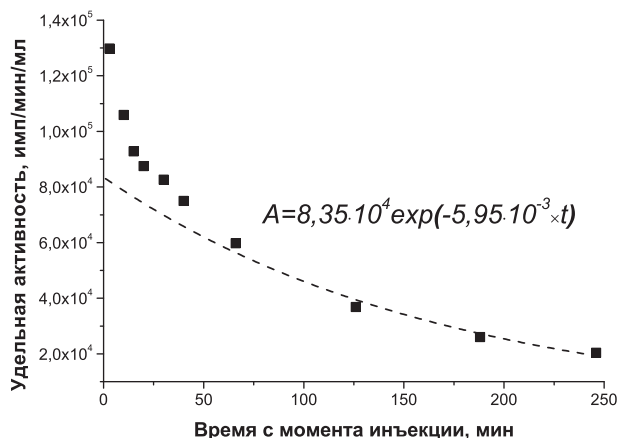


Рис. 3. Кривая выведения препарата ^{99m}Tc -ДТПА из организма. Показана аппроксимация экспоненциальной функцией на участке от 1 ч и далее

Из литературы известно [24], что СКФ может быть вычислена отношением введенной дозы D_0 к площади под кривой выведения S :

$\text{СКФ} = D_0 / S$, в случае аппроксимации кривой выведения экспонентой имеем

$$\text{СКФ} = \frac{D_0}{\int_0^{+\infty} A_0 \cdot e^{-\lambda t} dt} = \frac{D_0}{A_0 / \lambda}$$

В случае полной кривой выведения площадь под кривой была рассчитана более точно ввиду возможности аппроксимации несколькими экспонентами. Полученную таким образом величину считали точным значением СКФ.

Корректированная СКФ (кСКФ) представляет собой нормировку рассчитанного значения СКФ на площадь тела в $1,73 \text{ м}^2$ (традиционно используемую для сравнения СКФ между пациентами) и рассчитывается по формуле

$$\text{кСКФ} = \frac{\text{СКФ}}{S_{m/1,73}}, \text{ где } S_m = \sqrt{\frac{h \cdot m}{3600}} - \text{площадь тела,}$$

h и m — рост (см) и вес (кг) пациента.

Результаты и обсуждение

ЖСС основана на определении числа и яркости световых вспышек, возбуждаемых ионизирующим излучением в ЖС. При этом измеряемый образец гомогенизируется с ЖС, т. е. находится непосредственно в рабочем объеме детектора [25].

При выполнении измерений методом ЖСС следует учесть процессы, приводящие к снижению доли энергии ионизирующего излучения, затрачиваемой на собственно сцинтилляционный процесс, т. е. к гашению [25]. Так, некоторые молекулы способны перехватывать энергию возбуждения до ее передачи молекулам сцинтиллятора и растрчивать ее путем безызлучательных переходов. Такой вид гашения называется химическим. В окрашенных ЖС смесях в связи с поглощением света определенных длин волн возможно уменьшение яркости сцинтилляций, называемое цветовым или оптическим гашением. В исследуемых образцах основной проблемой для некоторых образцов было сильное гашение, вызванное окраской плазмы. Для количественного описания зависимости эффективности регистрации излучения от гашения в ЖС-системах используют параметры гашения. Нами был использован параметр $tSIE$ [25], который рассчитывается автоматически с использованием внешнего стандарта для каждого анализируемого образца. Для получения калибровочных кривых и учета химического гашения в работе использовался CCl_4 , для оптического — FeCl_3 .

Были построены калибровочные кривые, для чего проводилась серия измерения аликутов ^{99m}Tc с известной активностью с переменным содержанием CCl_4 и $0,1 \text{ М}$ раствора FeCl_3 . Результаты представлены на рис. 4. Видно, что в области высоких значений $tSIE$ нет значимых различий эффективности детектирования при химическом и цветовом гашении. Для дальнейшего расчета эффективности измерения каждого образца использовали калибровочную кривую оптического гашения FeCl_3 .

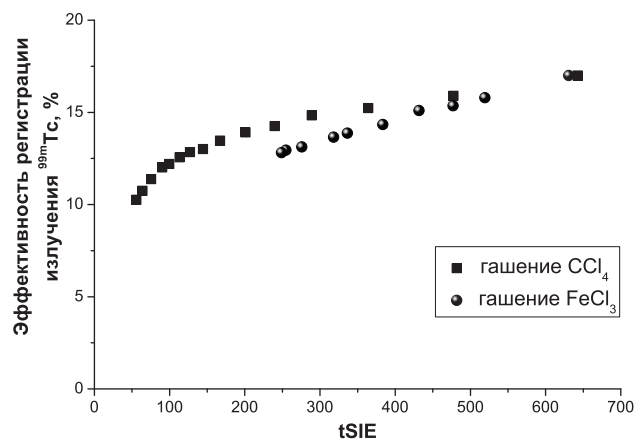


Рис. 4. Калибровочная кривая, отражающая изменение эффективности регистрации ^{99m}Tc с изменением параметра гашения $tSIE$

Полученная калибровочная кривая использовалась для учета различного состава препаратов, измеряемых методом ЖСС. Рассчитанные значения СКФ из данных, полученных методом ЖСС и ГС (таблица), практически идентичны. Согласно результатам, получен-

Значения СКФ (мл/мин/1,73 м²), рассчитанные методами ГС и ЖСС

Методы измерения	ГС	ЖСС	ГС	ЖСС	ГС	ЖСС
Число точек по времени	по 2 точкам		по 3 точкам		по полной кривой	
Пациент 1**	37	44	37	48		
Пациент 2**	35	45	35	41		
Пациент 3*	115	111	70	83		
Пациент 4*	86	86	87	87		
Пациент 5*	78	74	74	74		
Пациент 6*	103	102	119	118		
Пациент 7**	67	68	67	68		
Пациент 8*	89	70	113	113	92	93
Пациент 9*	85	92	85	92	82	89
Пациент 10*	135	120	132	120	130	131
Пациент 11*	102	97	100	113	95	96
Пациент 12*	155	145	141	137	128	120
Пациент 13*	182	175	170	166	164	159
Пациент 14**	48	46	48	46	46	44
Пациент 15**	20	25	34	36	19	24
Пациент 16**	35	26	35	33	33	31
Пациент 17**	79	74	79	77	69	59
Пациент 18**	77	77	88	88	66	68
Пациент 19**	19	13	28	29	18	13
Пациент 20**	32	30	33	31	31	30

Примечание. * – добровольцы; ** – пациенты после трансплантации почки.

ным из полной кривой выведения (13 пациентов), с вероятностью 99 % СКФ (ЖСС) = СКФ (ГС) ± 8 мл/мин/1,73 м², в то время как для 7 пациентов с неполной кривой выведения СКФ (ЖСС) = СКФ (ГС) ± 3 мл/мин/1,73 м².

Согласно разным источникам, для расчета СКФ может быть использован временной ряд выведения препарата ^{99m}Tc из организма: 1 точка – между 39 и 49 мин [24, 26], 2 точки – 2 и 4 ч, 3 точки – 1, 2 и 3 ч [24] либо подробная кривая с большим количеством точек 2–3, 10, 20, 60, 120, 180 и 240 мин [27]. Причем чем меньше скорость выведения РФП, тем более поздние точки имеют большее значение [28].

В настоящей работе было показано, что чем больше точек используется для аппроксимации кривой выведения, тем более близкие значения СКФ получаются при использовании обоих методов. Ввиду отли-

чия значений СКФ, рассчитанных по 2 и 3 точкам, важным представлялось определение СКФ, исходя из полной кривой выведения [29]. Видно, что СКФ, рассчитанная из аппроксимации по 3 точкам, лучше сходится с данными, полученными из полной кривой (рис. 5). Однако в некоторых случаях значение СКФ (3 точки) являлось неадекватно заниженным (данные не приведены в таблице), что может быть объяснено с точки зрения двухкамерной фармакокинетической модели [30]: возможно, у этих пациентов переход от фазы распределения к фазе выведения происходит между 1 и 2 ч после инъекции, что приводит к высокому содержанию препарата в крови через 1 ч и далее к аппроксимации некорректной экспонентой. В связи с чем можно сделать вывод, что наиболее достоверный результат получается при использовании 3 точек на кривой выведения, но в случае получения объек-

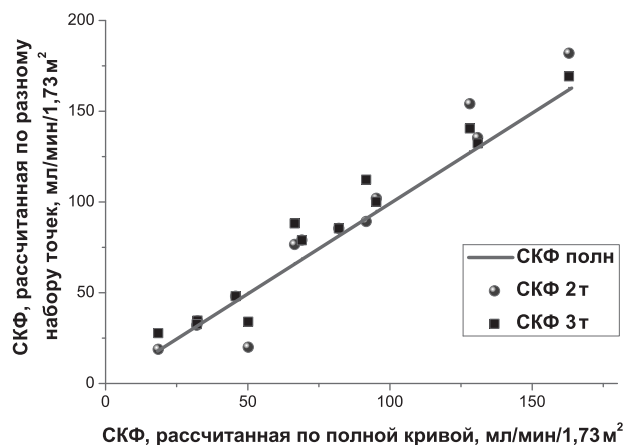


Рис. 5. Соотношение рассчитанных разными методами значений СКФ

тивно неадекватного результата возможно элиминирование ранней точки (1 ч). Полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные данные, что для корректного определения СКФ достаточно выполнять оценку клиренса препарата в образцах крови, полученных через 1, 2 и 3 ч после введения РФП и можно отказаться от образца крови, забранного до его введения.

Заключение

В настоящей работе отработан протокол определения СКФ по клиренсу однократно введенного РФП ^{99m}Tc -ДТПА в образцах крови методом ГС и разработан протокол оценки клиренса ^{99m}Tc -ДТПА при помощи метода ЖСС. Полученные значения СКФ, рассчитанные по клиренсу ^{99m}Tc -ДТПА методами ГС и ЖСС, не показали существенных различий, что дает возможность использовать менее затратный жидкостно-сцинтилляционный счетчик для оценки клиренса ^{99m}Tc -ДТПА у пациентов, нуждающихся в постоянном контроле СКФ. Показано, что определение СКФ по оценке клиренса РФП в образцах крови, полученных через 1, 2 и 3 ч после его введения, является оптимальным, но, учитывая достаточно большую вариабельность нормы СКФ для различных пациентов, очень важным является определение СКФ у больных до начала проведения терапии.

В определенных клинических ситуациях (пациенты, получающие лечение препаратами платины, или больные после трансплантации почки), когда точность получаемых значений СКФ играет большую роль, использование радионуклидного маркера имеет преимущество и может быть сопоставлено с недостатками, связанными с необходимостью иметь соответствующие помещения и оборудование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sirwal I.A., Banday K.A., Reshi A.R. et al. Estimation of glomerular filtration rate (GFR). JK Science 2004;6(3):121–3.
2. Наушабаева А.Е., Кабулбаев К.А., Румянцев А.Л. и др. Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей. Педиатрическая фармакология 2009;6(4):48–67. [Naushbaeva A.E., Kabulbaev K.A., Rumyantsev A.L. et al. Rational methods and algorithms for diagnosing kidney disease in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2009;6(4):48–67. (In Russ.)].
3. Taylor A.T., Lipowska M., Cai H. $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NTA})$ and ^{131}I -OIH: Comparable plasma clearances in patients with chronic kidney disease. J Nucl Med 2013;54(4):578–84.
4. Dias A.H., Pintão S., Almeida P., Martins T. Comparison of GFR calculation methods: MDRD and CKD-EPI vs. (^{99m}Tc) -ДТПА tracer clearance rates. Scand J Clin Lab Invest 2013;73(4):334–8.
5. Миллер Г. Лабораторная оценка заболеваний почек. Клинико-лабораторный консилиум 2012;3(43):34–9. [Miller G. Laboratory evaluation of renal diseases. *Kliniko-laboratornyy konsilium = Clinical and laboratory consultation* 2012;3(43):34–9. (In Russ.)].
6. Evans M., van Stralen K.J., Schön S. et al. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2013;28(10):2518–26.
7. Rule A.D., Larson T.S., Bergstralh E.J. et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004;141(12):929–37.
8. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности. Терапевтический архив 2004;4:83–90. [Papayan A.V., Arkhipov V.V., Beresneva E.A. et al. Markers of renal function and evaluation of progression of renal failure. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archives* 2004;4:83–90. (In Russ.)].
9. Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. Clin Physiol 1983;3(4):297–305.
10. Rehling M., Möller M.L., Thamdrup B. et al. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc -labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ^{51}Cr -labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. Clin Sci (Lond) 1984;66(5):613–9.
11. Cousins C., Gunasekera R.D., Mubashar M. et al. Comparative kinetics of microvascular inulin and ^{99m}Tc -labelled diethylenetriaminepenta-acetic acid exchange. Clin Sci 1997;93:471–7.
12. Durand E., Prigent A. The basics of renal imaging and function studies. Q J Nucl Med 2002;46(4):249–67.
13. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139(2):137–47.
14. Levey A.S., Inker L.A., Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis 2014;63(5):820–34.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
16. First M.R. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18 Suppl 1:i3–i6.
17. Briggs J.D. Causes of death after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1545–9.
18. Fellström B., Jardine A.G., Soveri I. et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. Am J Transplant 2005;5:1986–91.

19. Ainsworth N.L., Marshall A., Hatcher H. et al. Evaluation of glomerular filtration rate estimation by Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wring and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulae in oncology patients. *Ann Oncol* 2012;23(7):1845–53.
20. Bernhardt M.B., Moffett B.S., Johnson M. et al. Agreement among measurements and estimations of glomerular filtration in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):80–4.
21. Craig A.J., Samol J., Heenan S.D. et al. Overestimation of carboplatin doses is avoided by radionuclide GFR measurement. *Br J Cancer* 2012;107(8):1310–6.
22. Cathomas R., Klingbiel D., Geldart T.R. et al. Relevant risk of carboplatin underdosing in cancer patients with normal renal function using estimated GFR: lessons from a stage I seminoma cohort. *Ann Oncol* 2014;25(8):1591–7.
23. Shibata K., Yasuda Y., Kobayashi R. et al. Renal function evaluation in patients with cancer who were scheduled to receive carboplatin or S-1. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(6):1107–13.
24. http://eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_gfrd.pdf.
25. Сапожников Ю.А., Алиев Р.А., Калмыков С.Н. Радиоактивность окружающей среды. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. 288 с. [Sapozhnikov Yu.A., Aliev R.A., Kalmykov S.N. The radioactivity of the environment. M.: Binom. Knowledge Lab, 2009. 288 p. (In Russ.)].
26. Ham H.R., Piepsz A. Estimation of glomerular filtration rate in infants and in children using a single-plasma sample method. *J Nucl Med* 1991;32(6):1294–7.
27. Fleming J.S., Wilkinson J., Oliver R.M. et al. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium 99m diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium 51 ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med* 1991;18:391–5.
28. Blaufox M.D., Aurell M., Bubeck B. et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996;37(11):1883–90.
29. Bröchner-Mortensen J., Haahr J., Christoffersen J. A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;33(2):140–3.
30. Фармакология. Учебник для вузов. Под ред. Аляутдина Р.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Pharmacology. University textbook. R.N. Alyautdin, ed. M.: GEOTAR-Media, 2008. (In Russ.)].