

## ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ДОЗЫ ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кушнерова Е.В.<sup>1</sup>, Крутилина Н.И.<sup>2</sup>, Зверева Е.Л.<sup>1</sup>

**Р**азработка новой методики 3D-конформной лучевой терапии (ЛТ) местно-распространенного рака предстательной железы (РПЖ) с модуляцией интенсивности пучка излучения, с подведением интегрированного симультанного буста в режиме гипофракционирования.

**Материалы и методы.** С 2012 года на базе Гомельского областного клинического онкологического диспансера пролечено 82 пациента. Пациенты распределяются на две группы: основную и контрольную. В основной группе (42 пациента) проводилась 3D-ЛТ в режиме гипофракционирования. Разовая очаговая доза (РОД) 2,6 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 65 Гр, всего 25 фракций за 5 недель. В контрольной группе 40 пациентов, получивших ЛТ в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр до СОД 78 Гр, всего 39 фракций за 7,5 недель). Все пациенты облучались на линейном ускорителе с обязательным контролем положения мишени в режиме реального времени. Средняя длительность лечения основной группы составила 35 дней, контрольной – 56 дней.

**Результаты.** Все пациенты удовлетворительно перенесли ЛТ. Нами проанализирована частота развития в обеих группах больных острых лучевых реакций с использованием шкалы EORTC/RTOG [15]. Острой гастроинтестинальной и генитоуренальной токсичности G3 не наблюдалось ни в одной из групп. Острая ректальная токсичность G1-2 наблюдалась у 22% [95% ДИ (9,5-34,5)] пациентов основной и у 26% [95% ДИ (12,4-39,6)] пациентов контрольной группы. Острая урэнальная токсичность G1-2 имела место у 44% [95% ДИ (29,0-59,0)] основной и у 48% [95% ДИ (32,5-62,5)] пациентов контрольной группы. Разница статистически незначима ( $p=0,31$ ).

**Заключение.** Предварительные данные показывают, что новый метод позволяет снизить число и степень выраженности острых лучевых реакций со стороны прямой кишки и мочевого пузыря, безопасен, позволяет сократить общее время курса ЛТ без снижения эффективности лечения. Метод требует дальнейшего исследования.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, рак предстательной железы, гипофракционирование дозы излучения, IMRT.

## HYPOFRACTIONATED EXTERNAL-BEAM RADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

Kushnerova E.V.<sup>1</sup>, Krutilina N.I.<sup>2</sup>, Zvereva E.L.<sup>1</sup>

**D**evelopment of new method of 3D-conformal radiotherapy (RT) for locally advanced prostate cancer (PC), with modulated intensity of radiation beam, providing integrated simultaneous boost in hypofractionated mode.

**Materials and methods.** Eighty-two patients have been treated in Gomel regional clinical oncology center since 2012. All the patients were divided into two groups: basic and control. In the study group (42 patients) 3D-RT in hypofractionated mode was performed. A single boost dose of 2.6 Gy to a total boost dose 65 Gy, 25 fractions within the 5 weeks. In the control group 40 patients were treated with RT in standard fractionation mode (single boost dose of 2 Gy to a total boost dose of 78 Gy, 39 fractions within 7.5 weeks). All patients were exposed to radiation at a linear accelerator with the mandatory control of the target's position in real time. The mean duration of treatment in the basic group was 35 days, in the control group - 56 days.

1 - УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

г. Гомель, Беларусь.

2 - ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

г. Минск, Беларусь.

1 - Gomel Regional Clinical Oncology Center.

Gomel, Belarus.

2 - Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

Minsk, Belarus.

**Results.** All patients undergone the RT satisfactorily. We analyzed the rate of acute radiation reactions development in both groups using a scale EORTC / RTOG [15]. Acute gastrointestinal and genitourinal toxicity G3 was not observed in any of the groups. Acute rectal toxicity G1-2 was observed in 22% patients in the basic group [95% DI (9,5-34,5)] and in 26% of cases in the control group [95% DI (12,4-39,6)]. Acute urenal toxicity G1-2 occurred in 44% patients in the basic group [95% DI (29,0-59,0)] and in 48% patients in the control group [95% DI (32,5-62,5)]. The difference is statistically insignificant ( $p = 0,31$ ).

**Conclusion.** Preliminary results show that the new method can reduce the number and severity of acute radiation reactions from the rectum and bladder, it is safe, it reduces the total time course of radiation therapy without reducing the effectiveness of treatment. The method requires further examination.

**Keywords:** radiation therapy, prostate cancer, hypofractionated external-beam radiotherapy, IMRT.

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста.

По материалам ВОЗ (база данных Globocan, 2012 г.) у 1,1 миллиона человек во всем мире был диагностирован РПЖ в 2012 г., что составило 15% от всех онкозаболеваний, диагностируемых у мужчин. При этом почти 70% случаев (759 000) приходится на более развитые регионы. Показатель заболеваемости в Европейском регионе в 2012 г. в среднем составил 59,3 на 100 000 мужского населения, приведенного по возрастной структуре к мировому стандарту - World. Эпидемиологические различия в уровнях заболеваемости по странам имеют очень широкий диапазон: от 20 (Украина) до 100-120 (Канада, Франция). Беларусь входит в группу стран с относительно низкой частотой заболевания. Но прогностические данные ВОЗ значительно отличаются от показателей Белорусского канцер-регистра (25,7 и 35,1 соответственно). Это связано с широким внедрением в последние годы метода ПСА-диагностики и внедрения скрининговых программ, которые привели к значительному увеличению частоты выявления скрыто протекающих форм, особенно местнораспространенного РПЖ [1].

В структуре онкологической заболеваемости Республики Беларусь РПЖ в 2013 г. впервые вышел на первое место и составил 15,9%, сместив рак легкого на 2-е ранговое место среди других злокачественных заболеваний у мужчин. За 10 лет показатели заболеваемости увеличились с 37,3 в 2004 г. (на 100 000 мужского населения) до 79,5 в 2013 г. Таким образом, примерно одна треть прироста объясняется влиянием изменений в возрастной структуре (постарением населения), а две трети – другими причинами, в значительной мере обусловленными успехами ранней диагностики и выявле-

нием скрыто протекающих форм злокачественных новообразований [1].

Скорость развития этой формы рака варьирует, поэтому у некоторых больных признаки заболевания могут не проявиться в течение многих лет. Среди заболевших РПЖ в 2013 году у 53,2% пациентов диагностирована 3-4 стадия заболевания. Средний возраст заболевших составляет 70 лет. Летальность при РПЖ уступает лишь летальности при раке легкого и, как причина смерти среди всех онкологических заболеваний, занимает 2-е место в мире [1].

По данным Европейской ассоциации онкоурологов (2011 год) лечение пациентов, страдающих РПЖ, с применением различных методов лучевой терапии обеспечивают такую же общую выживаемость и качество жизни, как и хирургическое лечение. При местнораспространенном РПЖ с высоким риском поражения тазовых лимфатических узлов лучший результат дает лучевая терапия в сочетании с антиандрогенами [2,3]. Появление современного радиотерапевтического оборудования и развитие диагностических технологий, широкое внедрение рентгеновских компьютерных томографов в практику дозиметрического планирования, применение современных методик подведения дозы, дали возможность применения в клинической практике методов конформной лучевой терапии. Данный вид лечения предусматривает максимальную концентрацию дозы излучения в опухоли и существенное снижение лучевой нагрузки на близлежащие нормальные органы и ткани за счет высокой конформности изодозного распределения.

В последние годы в радиотерапевтической практике все более широкое применение находит лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка под контролем визуализации в режиме реального времени. Эта методика позволяет создать изодозное распределение с различной дозой в двух или более отдельных частях мишени - технология симультанного интегрирован-

ного буста. Анализ проспективных исследований показал значительное снижение токсичности лучевой терапии за счет формирования конформного распределения дозы.

Использование лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка в режиме реального времени позволяет подводить более высокую дозу к опухоли с сохранением ограничений «доза – объем» для органов риска, что обеспечивает лучший локальный контроль [4,5,6,7].

Используя современное радиотерапевтическое оборудование и новые методики, эскалация дозы демонстрирует улучшение результатов и качества лечения [9,10].

Стандартное фракционирование дозы при РПЖ предполагает подведение 5 сеансов в неделю с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8-2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) варьирует в диапазоне 70-78 Гр. Продолжительность лучевой терапии составляет 7-8 недель.

По данным рандомизированных исследований доказано, что более эффективен и экономически выгоден сокращенный курс лучевой терапии с увеличением РОД (гипофракционирования дозы). Эти курсы эквивалентны по эффективности или даже превосходят длительный стандартный режим [8,14].

**Радиобиологическое обоснование.**

Научное обоснование режимов гипофракционирования исходит из уникальных радиобиологических особенностей. Радиобиологическая основа гипофракционирования предполагает, что клетки РПЖ отвечают на лучевую терапию таким образом, что может быть математически смоделировано с классическим линейно-квадратичным уравнением:

$$S = Soe^{-\alpha D - \beta D^2}, \quad (1)$$

где S – клеточная выживаемость после лучевой терапии,

So – начальная клеточная популяция,

D – подводимая доза,

$\alpha$  и  $\beta$  – постоянные линейно-квадратичные компоненты уравнения [11].

Для того чтобы дать оценку относительной биологической активности (так называемая биологическая эффективная доза (BED)) уравнение может быть изменено следующим образом:

$$BED = nD \left( 1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \right),$$

где BED – биологическая эффективная доза,

n – количество сеансов лечения.

Соотношение  $\alpha/\beta$ , которое исчисляется в Гр, характеризует радиочувствительность конкретного типа клеток. Это соотношение составляет приблизительно 10 Гр для большинства опухолей и быстрореагирующих нормальных тканей и менее 5 Гр для поздне реагирующих

тканей.

Стандартное фракционирование 1,8 Гр-2 Гр в день основывается на предпосылке, что терапевтический индекс, определяемый как вероятность эрадикации опухолевых клеток, деленный на риск повреждений нормальных тканей, оптимизируется с использованием малых доз за фракцию. Причина в том, что ответ опухолевых клеток пропорционален BED (2) и мало зависит от размера фракции в отличие от BED для поздне реагирующих тканей, окружающих опухоль. Однако опухолевые клетки РПЖ имеют более низкое  $\alpha/\beta$  соотношение, чем нормальные ткани.

При РПЖ  $\alpha/\beta$  соотношение составляет 1-4 Гр. В связи с этим была выдвинута гипотеза о том, что терапевтический индекс может быть увеличен путем увеличения дозы за фракцию выше стандартного уровня [12,13].

**Цель исследования.**

Разработка новой методики 3D-конформной лучевой терапии местнораспространенного РПЖ с модуляцией интенсивности пучка излучения с подведением интегрированного симультанного буста в режиме гипофракционирования.

Принцип метода состоит в создании неравномерного дозного распределения в трехмерном пространстве в соответствии с размерами и конфигурацией опухоли путем модуляции интенсивности, в каждом отдельном поле создаваемом многолепестковым коллиматором.

Выбор метода лечения осуществляется после оценки распространения опухоли и основывается на междисциплинарном подходе с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительности жизни, TNM классификации, индекса Глиссона, определенного при биопсии предстательной железы, исходного уровня простат специфического антигена (ПСА), прогностических факторов Д'Амико.

**Предлучевая подготовка.**

За 1 час до плановой компьютерной томографии и последующего лечения пациент опорожняет мочевой пузырь. Затем в течение 30 минут выпивает до 500 мл кипяченой воды. Накануне плановой компьютерной томографии выполняется очистительная клизма (объем воды 500-700 мл). При склонности к запорам за 24 часа до плановой компьютерной томографии назначаются растительные таблетированные слабительные препараты.

Процедура плановой компьютерной томографии (КТ) выполняется на жесткой, плоской деке стола компьютерного томографа в положении лежа на спине с использованием фрейма с подколенным фиксатором и фиксатором стоп. Положение рук на груди или за головой. Допускается использование вакуумного матраца (Рис.



**Рис. 1.** Положение пациента во время процедуры плановой компьютерной томографии.

1). Во время плановой КТ маркируется референсная точка (начало системы координат КТ), проекции осевого и ортогональных лазеров.

Границы сканирования: верхняя – верхний край тела L2, нижняя – 2 см ниже нижнего края седалищного бугра. Шаг сканирования 3 мм, толщина скана 3 мм.

Для более точного и корректного выделения объемов облучения и органов риска всем пациентам выполнялась плановая магнитно-резонансная томография (МРТ).

Полученные КТ и МРТ изображения при помощи методики Fuzion совмещались (Рис. 2 (а – в)).

**Объемы облучения и органы риска.**

Объемы облучения и органы риска выделялись на каждом КТ-скане. Выделялись следующие объемы:

1. Клинический объем облучения (СТVpn50) – предстательная железа, семенные пузырьки, тазовые лимфатические узлы.

2. Клинический объем облучения (СТVp65) – включает визуализируемую на МРТ опухоль (GTVp65), предстательную железу и проксимальную часть семенных пузырьков.

3. Планируемый объем облучения (PTVpn50) – СТVpn50 с краем отступа 10 мм во

всех направлениях.

4. Планируемый объем облучения (PTVp65) – СТVp65 с краем отступа 10 мм во всех направлениях, но каудально 5 мм.

5. Органы риска: прямая кишка (RECTUM), мочевого пузырь (BLADDER), головки обеих бедренных костей (FEMORAL HEADS), область кишечника (SM. BOWELL) и спинной мозг (SPINAL CORD) (Рис. 3).

**Режим фракционирования и дозы.**

Доза предписывается как средняя в PTV: для PTVpn50 РОД=2,0 Гр, СОД=50 Гр;

одновременный интегрированный буст PTVp65 РОД=2,6 Гр, СОД=65 Гр (всего 25 фракций за 5 недель).

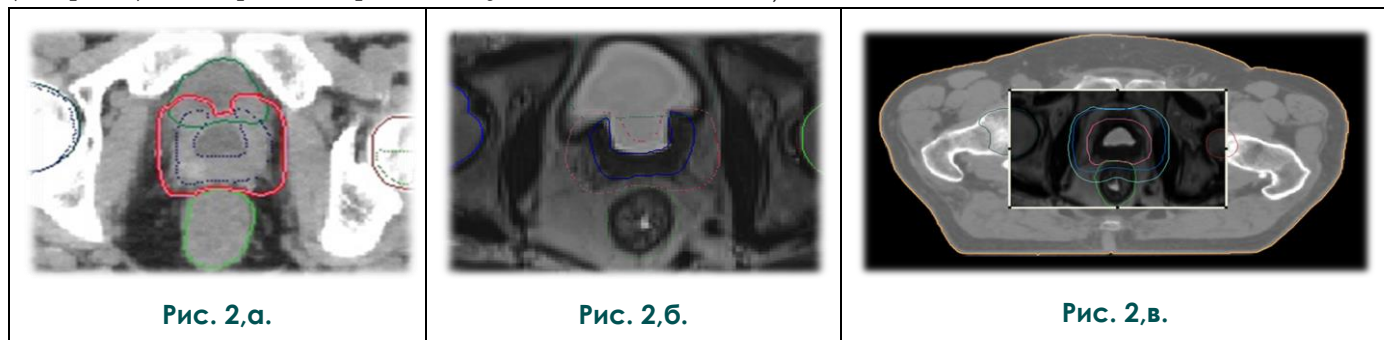
**Дозиметрическое планирование облучения.**

Дозиметрическое планирование курса лучевой терапии (ЛТ) выполнялось

на компьютерных планирующих системах “Oncentra Master Plan” и Monaco (Elekta).

Оптимизация дозного распределения в мишени: D95% ≥95% объема PTV, но Dmax в PTV ≤110%.

При оптимизации дозы в органах риска учитывались рекомендации QUANTEC (Табл. №1).



**Рис. 2,а.**

**Рис. 2,б.**

**Рис. 2,в.**

**Рис. 2.** Пример совмещения изображений при помощи методики Fuzion.

а - Плановая КТ, б - Плановая МРТ, в - Методика Fusion.

**Таблица №1. Оптимизация дозы в органах риска.**

Органы риска	
RECTUM	$V_{40 \text{ Гр}} \leq 50\%$ $V_{50 \text{ Гр}} \leq 45\%$ $V_{53 \text{ Гр}} \leq 40\%$ $V_{57 \text{ Гр}} \leq 20\%$ $V_{62 \text{ Гр}} \leq 15\%$
BLADDER	$V_{53 \text{ Гр}} \leq 50\%$ $V_{57 \text{ Гр}} \leq 35\%$ $V_{62 \text{ Гр}} \leq 25\%$ $V_{66 \text{ Гр}} \leq 15\%$
FEMORAL HEADS	$V_{40 \text{ Гр}} \leq 5\%$ $D_{\max} \leq 50 \text{ Гр}$
SM. BOWELL	$V_{45 \text{ Гр}} \leq 195 \text{ см}^3$ $D_{\max} \leq 56 \text{ Гр}$
SPINAL CORD	$D_{\max} \leq 40 \text{ Гр}$

Окончательное утверждение плана лечения осуществлялся после количественного (кривые гистограммы "Объем-Доза") и качественного (посрезового) анализа распределения дозы (Рис. 4).

**Симуляция плана облучения.**

Симуляция плана облучения производится на рентгеновском симуляторе Simulix Evolushion (Elekta). На коже пациента наносились несмываемые маркеры проекции изоцентра.

**Процедура лучевой терапии.**

Процедура лучевой терапии выполнялась на линейном ускорителе Synergy (Elekta) с энергией фотонов 10 MV. Укладка больного и контроль его положения на лечебном столе производится по осевому и ортогональному лазерам в положении фиксации пациента. Контроль и коррекция положения пациента выполнялись с помощью приложения XVI, которое реконструирует трехмерное объемное изображение из серии проекционных двумерных изображений и совмещает его с импортированным планировочными КТ-изображениями.

**Полученные результаты.**

С 2012 года на базе радиологического отделения №1 Гомельского областного

клинического онкологического диспансера пролечено 82 пациента. Пациенты распределяются на две группы: основную и контрольную. Средний возраст которых 70 лет.

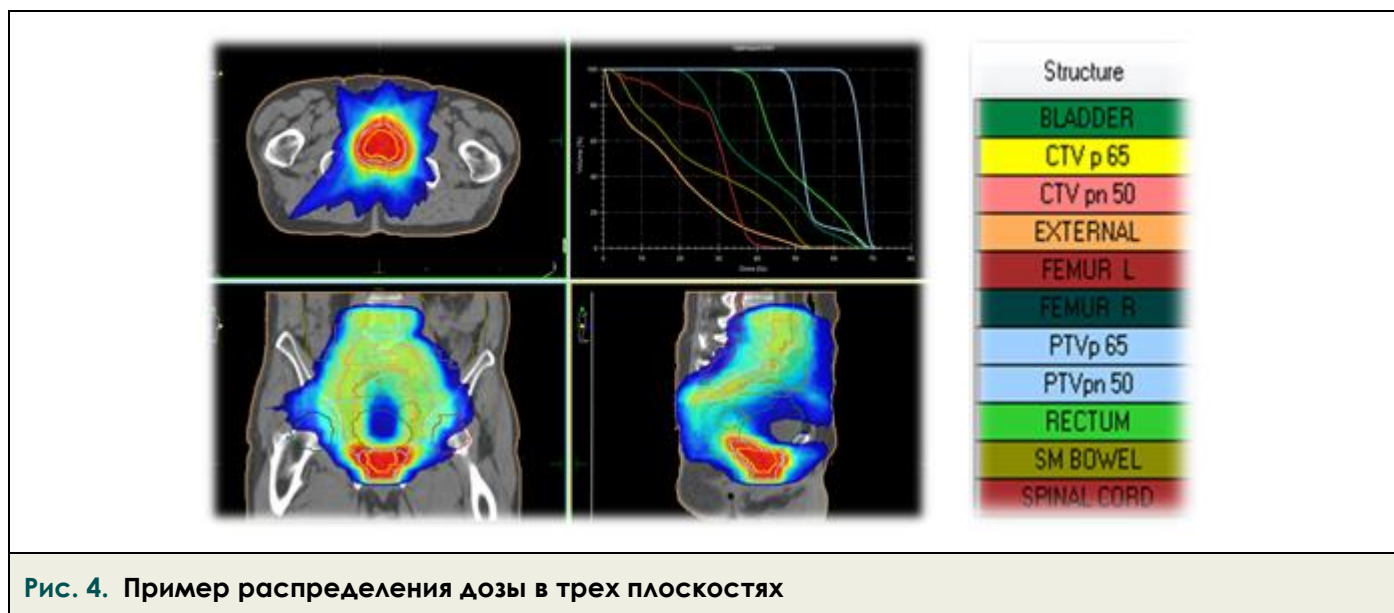
В основной группе (42 пациента) проводилась 3D-лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка излучения с подведением интегрированного симультанного буста в режиме гипофракционирования (РОД 2,6 Гр до СОД 65 Гр, всего 25 фракций за 5 недель).

В контрольную группу включены 40 пациентов получивших ЛТ в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр до СОД 78 Гр, всего 39 фракций за 7,5 недель). Все пациенты облучались на линейном ускорителе Synergy (Elekta) с обязательным контролем положения мишени в режиме реального времени. Средняя длительность лечения пациентов основной группы составила 35 дней, контрольной – 56 дней.

Все пациенты обеих групп удовлетворительно перенесли ЛТ. Нами проанализирована частота развития в обеих группах больных острых лучевых реакций с использованием шкалы EORTC/RTOG [15]. Острой гастроинтестинальной и генитоуренальной токсичности G3 не наблюдалось ни в одной из групп. Острая ректальная токсичность G1-2 наблюдалась у 22% [95% ДИ (9,5-34,5)] пациентов основной и у 26% [95% ДИ (12,4-39,6)] пациентов контрольной группы. Острая уренальная токсичность G1-2 имела место у 44% [95% ДИ (29,0-59,0)] основной и у 48% [95% ДИ (32,5-62,5)] пациентов контрольной группы. Разница статистически незначима (p=0,31).

**Заключение.**

Применение принципиально нового органосохраняющего метода лечения пациентов раком предстательной железы – 3D-конформной лучевой терапии местно-распространенного РПЖ с модуляцией интенсивности пучка излучения с подведением интегрированного симультанного буста в режиме гипофракционирования, основанного на современных достижениях радиобиологии. Предварительные данные показывают, что новый метод позволяет снизить число и степень выраженности острых лучевых



**Рис. 4. Пример распределения дозы в трех плоскостях**

реакций со стороны прямой кишки и мочевого пузыря. Данный метод безопасен, позволяет сократить общее время курса лучевой терапии

#### Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «сахарный диабет» федеральной целевой программы «предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы», М., 2012.
2. Parving H.H., Rossing P. Diabetic nephropathy in 2014: Improved cardiorenal prognosis in diabetic nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11 (2): 68-70. doi: 10.1038/nrneph.2014.238.
3. Tomino Y. Pathogenesis and treatment of chronic kidney disease: a review of our recent basic and clinical data. *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39 (5): 450-489. doi: 10.1159/000368458.
4. Meola M., Petrucci I., Giovannin L. et al. Ultrasound and color Doppler applications in nephrology. *The normal kidney: anatomy, vessels and congenital anomalies. G. Ital. Nefrol.* 2012; 29 (3): 333-347.
5. Zhang J.L., Morrell G., Rusinek H., et al. New magnetic resonance imaging methods in nephrology. *Kidney Int.* 2014; 85 (4): 768-778.
6. Видюков В.И., Бессолова О.В., Герасимова Н.П. и др. Оценка компенсаторных возможностей почек на основе радионуклидных исследований. *Урология.* 2014; 2: 40-43.
7. Славнов В.Н., Савицкий С.Ю. Радионуклидные методы в диагностике осложнений сахарного диабета. *Артериальная гипертензия.* 2009; 2 (4):
8. Taylor A.T. Radionuclides in nephrourology, Part 2: pitfalls and diagnostic applications. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (5): 786-798.
9. Frieske I., Surma M.J., Rogozińska-Zawiślak A. et al. Parametric clearance kidney scintigrams; diagnostic potential in diabetes. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.* 2007; 10 (1): 16-20.
10. Rajic M., Ilic S., Vlajkovic M. et al. Radionuclide staging of renal function in type 1 diabetes mellitus. *Ren. Fail.* 2007; 29 (6): 685-691.
11. Ghadirpour A., Tarzamni M.K., Naghavi-Behzad M. et al. Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy. *Med.*

без снижения эффективности лечения. Метод требует дальнейшего исследования.

*Ultrason.* 2014; 16 (2): 95-99.

12. Leong-Poi H. Contrast ultrasound and targeted microbubbles: diagnostic and therapeutic applications in progressive diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2012; 32 (5): 494-504.
13. Узунова А.Н., Кинзерский А.Ю., Безденежных И.А. Особенности почечной гемодинамики у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Педиатрия.* 2005; 4: 20-23.
14. Шевелева В.Л., Прохоров Е.В., Лепихов П.А. Сонографическая характеристика состояния почечной гемодинамики у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Буковинский вестник медицины.* 2009; 13 (1): 72-74.
15. Saif A., Soliman N.A., Abdel-Hameed A. Early evaluation of renal hemodynamic alterations in type I diabetes mellitus with duplex ultrasound. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010; 21 (2): 295-299.
16. Afsar B., Elsurer R. Comparison of renal resistive index among patients with Type 2 diabetes with different levels of creatinine clearance and urinary albumin excretion. *Diabet. Med.* 2012; 29 (8): 1043-1046.
17. Sugiura T., Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2780-2785.
18. Youssef D.M., Fawzy F.M. Value of renal resistive index as an early marker of diabetic nephropathy in children with type-1 diabetes mellitus. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2012; 23 (5): 985-992.
19. Okten A., Dinç H., Kul M., et al. Renal duplex Doppler ultrasonography as a predictor of preclinical diabetic nephropathy in children. *Acta Radiol.* 1999; 40 (3): 246-249.
20. Шевелева В.Л., Прохоров Е.В. Патогенетические аспекты и диагностические критерии диабетической нефропатии у детей. *Таврический медико-биологический вестник.* 2009; 12, 1 (45): 188-191.
21. Růžek V., Kvapil M., Vaněček T. Ultrasonography of the kidneys for the detection of incipient diabetic nephropathy. *Vnitř. Lek.* 1993; 39 (8): 732-737.

22. Тазер И.Л., Филипкин М.А. Рентгенодиагностика заболеваний органов пищеварения у детей. М., Медицина, 1974.

287 с.

**References:**

1. Dedov I.I., Shestakova M.V. The results of the implementation of the subprogram "Diabetes" of the federal target program " Prevention and Control of Social Diseases 2007-2012, М., 2012.
2. Parving H.H., Rossing P. Diabetic nephropathy in 2014: Improved cardiorenal prognosis in diabetic nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11 (2): 68-70. doi: 10.1038/nrneph.2014.238.
3. Tomino Y. Pathogenesis and treatment of chronic kidney disease: a review of our recent basic and clinical data. *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39 (5): 450-489. doi: 10.1159/000368458.
4. Meola M., Petrucci I., Giovannin L. et al. Ultrasound and color Doppler applications in nephrology. The normal kidney: anatomy, vessels and congenital anomalies. *G. Ital. Nefrol.* 2012; 29 (3): 333-347.
5. Zhang J.L., Morrell G., Rusinek H., et al. New magnetic resonance imaging methods in nephrology. *Kidney Int.* 2014; 85 (4): 768-778.
6. Vidyukov V.I., Bessolova O.V., Gerasimova N.P. et al. Evaluation of compensation abilities of kidneys using radionuclide examination. *Urology.* 2014; 2: 40-43.
7. Slavnov V.N., Savickiy S.Yu. Radionuclide methods in the diagnostics of diabetes complications. *Arterial hypertension.* 2009; 2 (4).
8. Taylor A.T. Radionuclides in nephrourology, Part 2: pitfalls and diagnostic applications. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (5): 786-798.
9. Frieske I., Surma M.J., Rogozińska-Zawiślak A. et al. Parametric clearance kidney scintigrams; diagnostic potential in diabetes. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.* 2007; 10 (1): 16-20.
10. Rajic M., Ilic S., Vljakovic M. et al. Radionuclide staging of renal function in type 1 diabetes mellitus. *Ren. Fail.* 2007; 29 (6): 685-691.
11. Ghadirpour A., Tarzamni M.K., Naghavi-Behzad M. et al. Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy. *Med. Ultrason.* 2014; 16 (2): 95-99.
12. Leong-Poi H. Contrast ultrasound and targeted microbubbles: diagnostic and therapeutic applications in progressive diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2012; 32 (5): 494-504.
13. Uzunova A.N., Kinzerskiy A.Yu., Bezdenezhnikh I.A. Characteristics of renal hemodynamics in children with type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2005; 4: 20-23.
14. Sheveleva V.L., Prokhorov EV, Lepikhov P.A. Sonographic characterization of the renal hemodynamics in children with type 1 diabetes. *Bukovinskiy journal of medicine.* 2009; 13 (1): 72-74.
15. Saif A., Soliman N.A., Abdel-Hameed A. Early evaluation of renal hemodynamic alterations in type I diabetes mellitus with duplex ultrasound. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010; 21 (2): 295-299.
16. Afsar B., Elsurer R. Comparison of renal resistive index among patients with Type 2 diabetes with different levels of creatinine clearance and urinary albumin excretion. *Diabet. Med.* 2012; 29 (8): 1043-1046.
17. Sugiura T., Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2780-2785.
18. Youssef D.M., Fawzy F.M. Value of renal resistive index as an early marker of diabetic nephropathy in children with type-1 diabetes mellitus. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2012; 23 (5): 985-992.
19. Okten A., Dinç H., Kul M., et al. Renal duplex Doppler ultrasonography as a predictor of preclinical diabetic nephropathy in children. *Acta Radiol.* 1999; 40 (3): 246-249.
20. Sheveleva V.L., Prokhorov V.L. Pathogenic aspects and diagnostic criteria for diabetic nephropathy in children. *Tavrisheskiy medicobiological journal.* 2009; 12, 1 (45): 188-191.
21. Růzek V., Kvapil M., Vaněček T. Ultrasonography of the kidneys for the detection of incipient diabetic nephropathy. *Vnitř Lek.* 1993; 39 (8): 732-737.
22. Тазер И.Л., Филипкин М.А. Радиология of digestive system diseases in children. М., Медицина, 1974. 287 с.