ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР УДК: 616.61-006 ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ Евсеев С.В., Гусев А.А. Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. (863)2014448 Эл.почта: gusev\_rost@mail.ru Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 90-95% всех опухолевых поражений почки. В России в 2008 г. определено 17 563 новых случаев ПКР. При этом распространенные опухоли встречаются в 45,6% наблюдений. А метастатические формы все еще остаются значимой частью ПКР – 28-32%. В последнее десятилетие доля локализованных опухолей увеличилась до 55,4% и 5-летняя канцерспецифическая выживаемость при локальных формах ПКР составляет 86-98%. Однако,это не сопровождается значительным ростом общей выживаемости. И эта ситуация безусловно нуждается в анализе. Прежде всего, в оценке влияния хирургического лечения на выживаемость пациентов. Радикальная нефрэктомия попрежнему остается золотым стандартом хирургического лечения ПКР, в том числе при лечении малых опухолей и производится более, чем в 80% случаев. Оценка влияния хирургии на почечную функцию необходима еще в связи с тем, что у 26% пациентов с локальными опухолями, здоровой противоположной почкой и нормальным предоперационным уровнем креатинина скорость клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 60 мл/мин. Даже при исходном уровне СКФ от 60 до 90 мл/мин пациенты, подвергнутые радикальной нефрэктомии, имеют 58% риск снижения ее 90 2 Почечные нарушения со средним снижением СКФ 60-89 3 Умеренно сниженная СКФ 30-59 4 Серьезно сниженная СКФ 15-29 5 Почечная недостаточность 0,7: Scr возраст СКФ 0,993 0,7 144 1,209 ⎟ × ⎠ ⎞ ⎜ ⎝ ⎛ = × − 2. Формула для мужчин белых или других рас: если Scr ≤0,9: Scr возраст СКФ 0,993 0,9 141 0,411 ⎟ × ⎠ ⎞ ⎜ ⎝ ⎛ = × − если Scr >0,9: Scr возраст СКФ 0,993 0,9 144 1,209 ⎟ × ⎠ ⎞ ⎜ ⎝ ⎛ = × − 3. Формула для женщин негритянской расы: если Scr ≤0,7: Scr возраст СКФ 0,993 0,7 166 0,329 ⎟ × ⎠ ⎞ ⎜ ⎝ ⎛ = × − если Scr >0,7: Scr возраст СКФ 0,993 0,7 166 1,209 ⎟ × ⎠ ⎞ ⎜ ⎝ ⎛ = × − 4. Формула для мужчин негритянской расы: если Scr ≤0,9: Scr возраст СКФ 0,993 0,9 163 0,411 ⎟ × ⎠ ⎞ ⎜ ⎝ ⎛ = × − если Scr >0,9: Scr возраст СКФ 0,993 0,9 163 1,209 ⎟ × ⎠ ⎞ ⎜ ⎝ ⎛ = × − Сывороточный креатинин в Соединенных Штатах определяют, чаще чем 281 миллионов раз ежегодно (предположение основано на 191 354 358 тестах креатинина, зафиксированных в 1996 г., и принятие ежегодного темпа роста в 3%) [28], также недавние отчеты показывают, что больше чем 70% лабораторий теперь используют MDRD уравнение [29]. В 2009 г., Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) создало и утвердило новое уравнение, уравнение креатинина CKD-EPI, которое использует те же самые переменные как в уравнении MDRD, но более точно [24]. Другие критерии также важны в клинической практике и здравоохранении, включая обнаружение болезни, предсказание прогноза, и последующей терапии. В American Journal of Kidney Diseases есть 2 статьи в которых сравнивают уравнение CKD-EPI с уравнением MDRD и уравнением КокрофтаГольта для того, чтобы оценить распространенность ХЗП [30, 31]. Краткое изложение статей представлено в таблице 2. ВЕСТНИК УРОЛОГИИ ⎟ 2013, №3 ⎟ UROVEST.RU 46 Таблица 2. Сравнение уравнений CKD-EPI, MDRD, Кокрофта-Гольта Cockcroft-Gault MDRD CKD-EPI Год публикации 1973 1999 2009 Единицы измерения mL/min mL/min/1.73 m2 mL/min/1.73 m2 Входящие переменные: Креатинин Возраст Пол Раса Вес Да Да Нет (коэффициент добавлен позднее) Нет Да Да Да Да Негритянская, белые и остальные (Китайский и японский коэффициенты добавлены позднее) Нет Да Да Да Негритянская, белые и остальные (японский коэффициент добавлен позднее) Нет Стандартизация пробы креатинина Нет (не может быть стандартизирован) Да (2006) Да Определение почечной функции критически важно для пациентов, которые подвергнутся радикальной нефрэктомии, по причине, того что у многих из них, до оперативного вмешательства, уже есть некоторые нарушения почечной функции, и у них есть риск развития ХЗП после хирургии [32]. Радикальная нефрэктомия снижает почечную функцию в основном за счет сокращения числа функционирующих нефронов, но функция в контралатеральной почке может быть улучшена компенсационной гипертрофией, и/или снижена за счет гипоперфузии и гиперфильтрационного повреждения [33]. Почечная функция после нефронсохраняющей хирургии лучше, чем после нефрэктомии, но отрицательно на нее воздействуют несколько факторов, включая дооперационную почечную дисфункцию и повреждения вызываемые ишемией [34]. Недавние наблюдения предполагают, что радикальная нефрэктомия для почечных опухолей, размером 4 см или менее, значительно увеличивают риск почечной недостаточности по сравнению с резекцией почки [35, 36]. Поскольку почечная недостаточность связана с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, было предположено, что радикальная нефрэктомия может сократить общую выживаемость у пациентов с маленькими опухолями почек [35]. Увеличение случаев выявления опухолей почки было отражено увеличением числа операций, выполняемых с целью удаления этих опухолей [37]. Однако, неожиданностью стало продолжающееся увеличение смертности этих ВЕСТНИК УРОЛОГИИ ⎟ 2013, №3 ⎟ UROVEST.RU 47 пациентов после радикальных нефрэктомий [37]. Предполагая, что полное хирургическое удаление малых локализованных опухолей почки, является лечебным, смертность пациентов с малыми опухолями почки должна снижаться, а не расти. Эта на вид парадоксальная тенденция привлекла внимание к значению сочетаний условий и конкурирующим причинам смертности у пациентов подвергнутых хирургическому лечению опухолей почки, и это выдвинуло на первый план потребность переоценить эффекты лечения таких опухолей [37]. Механизм, которым хирургия может неблагоприятно повлиять на неонкоспецифическую выживаемость – это развитие ХЗП. ХЗП связаны не только с почечной недостаточностью, но также и с сердечно-сосудистыми заболеваниями и преждевременной смертью [38]. Хотя радикальная нефрэктомия – известный фактор риска ХЗП у пациентов с опухолями почки [35], она продолжает быть наиболее распространенной процедурой, выполняемой у пациентов с малыми опухолями почки в Соединенных Штатах, и за границей [39]. Широкое использование радикальной нефрэктомии может привести к сверхлечению многих из этих опухолей, способствуя росту общей смертности этих пациентов, особенно людей с малыми опухолями, которые вряд ли умрут от почечного рака [32]. В статье «Прогностические факторы для ХЗП после Хирургии у пациентов с малыми опухолями почек» Hwang Gyun Jeon et al. (2009) [40] сравнивают почечные функции после радикальной нефрэктомии и резекции. Они говорят о том, что у нефронсохраняющей хирургии по сравнению с радикальной нефрэктомией эквивалентные онкологические результаты, и для малых опухолей почек подход к хирургическому лечению изменился от радикальной нефрэктомии к резекции почки. Однако, большинство случайно обнаруженных опухолей почек в Соединенных Штатах Америки и Европе подвергаются лечению открытой или лапароскопической радикальной нефрэктомией. Анализ Nationwide Inpatient Sample [41] показал, что 7.5% из 66.621 случаев рака почек между 1988 и 2002 гг. в Соединенных Штатах подвергались лечению в объеме резекции почки. Данные Hospital Episode Statistics database of the Department of Health в Англии показывают, что только 3.3% из 17.308 пациентов между 1995 и 2002 гг. выполнили резекцию почки. [39]. По данным LauW.K.et al. [36] после радикальной нефрэктомии постоперационная почечная функция была хуже чем после резекции почки и 10-летний совокупный уровень ХПН был выше (22,4% против 11,6%, p=0,01). McKiernan J., Simmons R., Katz J. (2002) [42] также показали, что пациенты, подвер- ВЕСТНИК УРОЛОГИИ ⎟ 2013, №3 ⎟ UROVEST.RU 48 гающиеся радикальной нефрэктомии, имели больший риск развития ХПН, чем подобная когорта пациентов, подвергающихся резекции почки, когда дооперационные факторы риска ХПН контролировали одномерным анализом. Sorbellini M., Kattan M.W., Snyder M.E. (2006) [43] ввели номограмму для того, чтобы предсказать ХПН среди пациентов, подвергающихся резекции почки или радикальной нефрэктомии. В исследовании Hwang Gyun Jeon (2009) [40], использовалась формула MDRD, чтобы оценить СКФ. Среди пациентов у 10,6% была СКФ ниже 60 mL/min1.73 m2 до хирургии, которая подобна 11% ожидаемым в когорте взрослых пациентов [24]. Эта распространенность была намного ниже, чем уровень ранее сообщаемый в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [35] (26%) и в исследовании Лукаса (27%) [44]. Несоответствия, возможно, произошли из-за различий в возрасте пациентов; возраст пациентов в когорте Hwang Gyun Jeon был приблизительно на 10 лет меньше, чем в двух вышеупомянутых исследованиях. Уровень СКФ в исследовании Hwang Gyun Jeon был выше, чем в предыдущих исследованиях. В его исследовании, у 86 (66,7%) из 129 и 11 (11,5%) из 96 пациентов, кто подвергся радикальной нефрэктомии, или резекции почки развивались ХЗП. Однако, ими был обнаружен подобный уровень ХЗП в нескольких статьях, в которых использовали формулу MDRD для опухолей менее 4 см. Известно, что дооперационная почечная функция, возраст, пол, гипертония, и протеинурия в дополнение к типу операции являются прогнозирующими факторами для развития постоперационной почечной недостаточности. Результат этого исследования показывает, что возраст, дооперационная СКФ, и тип операции были связаны с ХЗП (p=0,001). Это объяснили так: с повышением возраста, нефроны атрофируются и клубочковая фильтрация снижается [45]. В дополнение к ранее выявленным прогнозирующим факторам, диабет был независимым фактором риска для ХЗП в исследовании Hwang Gyun Jeon. Диабет не выделялся, как риск развития ХЗП в предыдущих докладах [35, 46]. В исследовании Hwang Gyun Jeon [40], больше чем у половины пациентов (60%, 12 из 20) с диабетом развивались ХЗП после хирургии, и большинство из них (83%, 10 из 12) подверглись радикальной нефрэктомии. Это первое сообщение, показывающее ассоциацию диабета с развитием ХЗП в этой группе пациентов. Исследование Yoshito Tsushima et al. (1999) [47] описанное в статье «Определение СКФ на единицу почечного объема используя компьютерную томографию» показало, что функциональная КТ может обеспечить достоверную информацию о почечной функции, так же, ВЕСТНИК УРОЛОГИИ ⎟ 2013, №3 ⎟ UROVEST.RU 49 как и важная морфологическая информация. Для измерения необходимо 1 динамическое исследование КТ с небольшим количеством (20 мл) неионного контрастного материала и без забора крови. Почечная функция была точно измерена в их исследовании, с существенно более высоким корреляционным коэффициентом, чем при использовании метода ядерной медицины. Используя низкую дозу неионного контрастного вещества Yoshito Tsushima et al. избежали небольшой недооценки клиренса креатинина, которая наблюдалась в предыдущем исследовании [47]. Неинвазивное определение почечной функции с помощью КТ, которая широко доступна, может быть полезным в нескольких ситуациях, включая онкологическое обследование КТ, при котором определение СКФ часто необходимо для того, чтобы определить дозы почечного выделения химиотерапевтических агентов. Большинство таких пациентов подвергнутся КТ для стадирования и других целей, и одновременное определение СКФ будет экономически выгодно и удобно для пациента. Это также обеспечило бы функциональной и анатомической информацией в случаях гидронефроза, мочекаменной болезни, почечных опухолях и мальформациях, которые часто подвергаются предоперационной ангиографии [48]. Yoshito Tsushima et al. (1999) [47] полагают, что их метод предоставляет больше преимуществ, по сравнению с другими методами КТ. Рассматривая относительную почечную функцию, Frennby et al. ранее получили измерение СКФ с помощью вычислений, основанных на накоплении неионного контрастного вещества в почках на КТ между 1 и 4 минутами после внутривенной инъекции, и сравнивая это с результатом ренографии использованием 99mTc-DTPA [49]. Коэффициент корреляции между этими 2 методами был высок, и они пришли к выводу, что СКФ может быть определена обычной КТ. Их метод прост, но имеет некоторые ограничения. Они предполагают, что все контрастные вещества в почках в это время фильтрованы, хотя существенное их количество будет находиться внутри сосудов. Эта ошибка может вызвать ложную недооценку различий СКФ между почками. Относительно большая доза контрастного вещества (50 мл. iohexol 300 mg. I/ml.) была использована в их исследовании. В исследовании Yoshito Tsushima используется малое (20 мл) количество неионого контрастного вещества. Для измерения абсолютной почечной функции используется йодсодержащие контрастные вещества как заместители инулина, которые были использованы несколькими исследователями. Измерение клиренса контраста плазмы и почки показывает превосходное соответствие СКФ с инулином [50], который, был точной альтернативой клиренса креатинина для измерения СКФ. ВЕСТНИК УРОЛОГИИ ⎟ 2013, №3 ⎟ UROVEST.RU 50 ЗАКЛЮЧЕНИЕ Таким образом, проанализировав литературу, можно сделать выводы, что несмотря на раннее диагностирование и своевременное оперативное лечение ПКР, снижение почечной функции в послеоперационном периоде и связанный с этим высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений влияют на общую выживаемость, которая остается достаточно низкой, несмотря на достигнутое в последние годы повышение канцерспецифической выживаемости больных с ПКР. – ⎟ – ЛИТЕРАТУРА 1. Carson, W.J.: Tumors of the kidney: Histologic study / W.J Carson // Trans Sec Urol AMA – 1928.– P.114. 2. Grawitz, P.: Die sogenannten Lipome der Niere / P. Grawitz // Virchows Arch. – 1883. – V.93. – P.39. 3. Birch-Hirschfeld, F.V. Zentralbl Krankh Horn Sex Org / F.V. Birch-Hirschfeld, A. Doederlein. – 1894 – Vol.3 4. Танаго, Э. «Урология по Дональду Смиту» / Э. Танаго, Д. Маканинич // М.,изд. Практика, 2005. – с.372-388. 5. Ferlay, J. Globocan 2000 / J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, M. Parkin // IARCPress. Lyon. – 2001. – P.124. 6. Greenlee, R. T. Cancer statistics, 2000. CA / R.T. Greenlee, T. Murray, S. Bolden et al // Cancer J Clin. – 2000. – Vol.50. – P.7. 7. Landis, S.H. Cancer statistics: 1999 / S.H. Landis, T. Murray, S. Bolden, P.A. Wingo // CA Cancer J Clin. – 1999. – Vol.49 – P.8–31. 8. Jemal, A. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R.C. Tiwari, T. Murray et al. // CA Cancer J Clin. – 2009. – Vol.54. – P.8. 9. Jacqmin, D. Renal cancer / D. Jacqmin, H. van Poppel, Z. Kirkali, G. Mickisch // Eur Urol. – 2001. – Vol.39. – P.361-369. 10. Аксель, Е.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. / Е.А. Аксекль // Онкоурология. – 2005. – №1. – С.6-9. 11. Chow, W.H. Rising incidence of renal cell cancer in the United States / W.H. Chow, S.S. Devesa, J.L. Warren, J.F. Fraumeni // JAMA. – 1999. – Vol.281. – P.1628-3111. 12. Pantuck, The changing natural history of renal cell carcinoma / A.J. Pantuck, A. Zisman, A.S. Belldegrun // J Urol. – 2001. – Vol.166. – P.1611. 13. Аляев, Ю.Г. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? / Ю.Г. Аляев, А.А. Крапивин // Онкоурология – 2005. – №1. – С.10-15. 14. Jayson, M. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma / M. Jayson, H. Sanders // Urology. – 1998. – Vol.51. P.203. ВЕСТНИК УРОЛОГИИ ⎟ 2013, №3 ⎟ UROVEST.RU 51 15. Konnak, J. W. Renal cell carcinoma as an incidental finding / J.W. Konnak, H.B. Grossman // J Urol. – 1985. – Vol.134. – P.1094. 16. Natural history of renal masses followed expectantly / W. Kassouf, A.G. Aprikian, M. Laplante, S. Tanguay // J Urol. – 2004. – Vol.171. – P.111-113. 17. Аль-Шукри, С.Х. Опухоли мочеполовых органов / С.Х. Аль-Шукри, В.Н. Ткачук // С-Пб.,2000. – С.17-45. 18. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe / F. Levi, J. Ferlay, C. Galeone et al. // BJU Int. – 2008. – Vol.101(8). – P.949–958. 19. Global increase in kidney cancer incidence / A. Mathew, S.S. Devesa et al. // Eur J Cancer Prev. – 2002. – Vol.11(2). – P.171-178. 20. Chow, W.H. Re: rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect / W.H. Chow, W.M. Linehan, S.S. Devesa // J Natl Cancer Inst. – 2007. – 99. – P.569–570; author reply P.570-571. 21. Novick, A.C. Guideline for Management of the Clinical Stage 1 Renal Mass / A.C. Novick, S.C. Campbell // 2009. 22. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease / N.H. Lopes, F. da Silva Paulitsch et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol.137(6). – P.1443-1449. 23. Kim, H.L. Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor / H.L. Kim, S. K. Shah, W. Tan // J Urol – 2009. – Vol.181. – P.2451-2461. 24. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid et al. // Ann Intern Med. – 2009. – Vol.150(9). – P.604-612. 25. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia / M.T. James, H. Quan, M. Tonelli et al // Am J Kidney Dis – 2009. – Vol.54. – P.24-32. 26 Stamler, J.Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data / J. Stamler, R. Stamler, J.D. Neaton // Arch Intern Med – 1993. – Vol.153. – P.598-615. 27. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality / K.S. Kinchen, J. Sadler, N. Fink et al // Ann Intern Med – 2002. – Vol.137. – P.479-486. 28. National Inventory of Clinical Laboratory Testing Services (NICLTS). Development and test distribution for 1996 / S.J. Steindel, W.J. Rauch, M.K. Simon, J. Handsfield // Arch Pathol Lab Med. – 2000. – Vol.124(8). – P.1201-1208. 29. Miller, WG. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective / W.G. Miller WG. // Am J Kidney Dis. – 2008. – Vol.52(4). – P.645-648. 30. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K. Matsushita, E. Selvin, L.D. Bash et al. // Am J Kidney Dis. – 2010. – Vol.55. – P.648-659. ВЕСТНИК УРОЛОГИИ ⎟ 2013, №3 ⎟ UROVEST.RU 52 31 Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study / S.L. White, K.R. Polkinghorne, R.C. Atkins, S.J. Chadban // Am J Kidney Dis. – 2010. – Vol.55. – P.660-670. 32. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors - is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? / W.C. Huang, E.B. Elkin, A.S.Levey et al. // J Urol – 2009. – Vol.181. – P.55. 33. Renal function assessment in the era of CKD: renewed emphasis on renal function centered patient care / B.R. Lane, E.D. Poggio, B.R. Herts et al. // J Urol – 2009. – Vol.182. – P.435. 34. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy / B.R. Lane, D.C. Babineau, E.D. Poggio et al. // J Urol – 2008. – Vol.180. – P.2363. 35. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a etrospective cohort study / W.C. Huang, A.S. Levey, A.M. Serio et al. // Lancet Oncol – 2006. – Vol.7. - P.735. 36. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephronsparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney / W.K. Lau, M.L. Blute, A.L. Weaveret al. // Mayo Clin Proc – 2000. – Vol.75. – P.1236. 37. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect / J.M. Hollingsworth, D.C. Miller, S. Daignault et al. // J Natl Cancer Inst – 2006. – Vol.98. – P.1331. 38. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan et al. // N Engl J Med – 2004. – Vol.351/ – P.1296. 39. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization?/ B.K. Hollenbeck, D.A. Taub, D.C. Miller et al. // Urology – 2006. – Vol.67. – P.254. 40. Prognostic Factors for Chronic Kidney Disease After Curative Surgery in Patients With Small Renal Tumors / G.J. Hwang, G.J. In, W.L. Jeong et al. // UROLOGY – 2009. – Vol.74(5). – P.1064–1069. 41. Hafez, K.S.Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging / K.S. Hafez, A.F. Fergany, A.C. Novick // J Urol. – 1999. – Vol.162. – P.1930-1933. 42. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy / J. McKiernan, R. Simmons, J. Katz et al. // Urology – 2002. – Vol.59. – P.816-820. 43. Prognostic nomogram for renal insufficiency after radical or partial nephrectomy / M. Sorbellini, M.W. Kattan, M.E. Snyder et al. // J Urol. – 2006. – Vol.176. – P.472-476. ВЕСТНИК УРОЛОГИИ ⎟ 2013, №3 ⎟ UROVEST.RU 53 44. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 centimetres by ablative and extirpative techniques / S.M. Lucas, J.M. Stern, M. Adibi et al // J Urol. – 2008. – Vol.179. – P.75-79. 45. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys / C. Kaplan, B. Pasternack, H. Shah et al // Am J Pathol. – 1975. – Vol.80. – P.227-234. 46. Preservation of renal function following partial or radical nephrectomy using 24-hour creatinine clearance / A.T. Clark, R.H. Breau, C. Morash et al. // Eur Urol. – 2008. – Vol.54. – P.143-149. 47. Use of contrast-enhanced computed tomography to measure clearance per unit renal volume: a novel measurement of renal function and fractional vascular volume / Y. Tsushima, M.J. Blomley, S. Kusano et al // Am J Kidney Dis – 1999. – Vol.33. – P.754 48. Renal computed tomography with 3- dimensional angiography and simultaneous measurement of plasma contrast clearance reduce the invasiveness and cost of evaluating living renal donor candidates / B.W. Lindgren, T. Demos, R. Marsan et al. // Transplantation – 1996. – Vol.61. – P.219. 49. Determination of the relative glomerular filtration rate of each kidney in man. Comparison between iohexol CT and 99mTc-DTPA scintigraphy / B. Frennby, T. Alme´n, B. Lilja et al. // Acta Radiol – 1995. – Vol.36. – P.410. 50. Brown, S.C.W. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard / S.C.W. Brown, P.H. O’Reilly // J Urol.– 1991. – Vol.146. – P. 675. 51. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in