Інформація про найбільш вагомі наукові досягнення/результати НДР

На основі результатів дисперсійного та класифікаційного аналізів доведено, що із вивчених променевих біомаркерів на основі КТ (інтенсивність сигналу, відношення променевої щільності сигналу пухлини до нормальної ниркової паренхіми) та МРТ (інтенсивність сигналу дифузійно-зважених зображень, вимірюваний коефіцієнт дифузії), при диференційній діагностиці солідного нирково-клітинного раку та доброякісних пухлин нирок, найвищі показники чутливості та специфічності були отримані при застосуванні вимірюваного коефіцієнта дифузії дифузійно-зважених зображень МРТ із пороговим значенням 2,0×10-3 мм2/с і які становили відповідно 100% та 81,8%, а площа під кривою – area under the curve (AUC) складала 0,993 (p<0,001), при відсутності променевого навантаження на хворого. Використання вимірюваного коефіцієнта дифузії дозволяло диференціювати гістологічні підтипи нирково-клітинного раку: світлоклітинний від несвітлоклітинного із чутливістю та специфічністю відповідно 93,4% та 96,7% (AUC=0,981, p<0,001) та граничною величиною 1,66×10-3 мм2/с; папілярний від хромофобного із чутливістю та специфічністю відповідно 93,4% та 86,7% (AUC=0,956, p<0,001) при пороговому значенні 1,48×10-3 мм2/с. Диференціація світлоклітинного нирково-клітинного раку низького від високого ступеня за Fuhrman на основі вимірюваного коефіцієнта дифузії, була можливою з чутливістю та специфічністю відповідно 93,3% та 85,2% (AUC=0,881, p<0,001) при пороговому значенні 1,77×10-3 мм2/с. Чутливість та специфічність при диференціації кістозного нирково-клітинного раку при кістах IIF класу за Bosniak при застосуванні вимірюваного коефіцієнта дифузії із граничним значенням 3,03×10−3 мм2/с, становили відповідно 93,0% та 80,0% (AUC=0,867, p=0,002). Враховуючи отримані результати, вимірюваний коефіцієнт дифузії дифузійно-зважених зображень МРТ може бути використаний у якості променевого біомаркеру при диференціації солідного і кістозного нирково-клітинного раку, відіграючи роль «променевої біопсії», і на відміну від КТ дозволяє уникати значного променевого навантаження на хворого.

Було доведено, що застосування ВКД з пороговою величиною 1,28×10-3 мм2/с дозволяло диференціювати локальний рецидив нирково-клітинного раку від фібротичних післяопераційних змін паренхіми нирки із 100% чутливістю, 80% специфічністю та високою точністю: AUC=0,980 (95% ДІ=0,945-0,998, p<0,001) та при відсутності променевого навантаження на хворого.

Доведено існування достовірної різниці між середнім рівнем експресії мікроРНК-15а у хворих з нирково-клітинним раком, пацієнтів із доброякісними пухлинами нирок та здорових осіб (p<0,001). При диференційній діагностиці даної патології та доброякісних пухлин нирки, чутливість та специфічність при пороговому значенні експресії 5,00E-06 УО становили

відповідно 98,1% та 100% (AUC=0,955, p<0,001). На 8-й день після оперативного втручання було отримано статистично достовірне (p<0,001) зниження експресії міР-15а в середньому на 99,53% (з 2,50Е-01±2,72Е-01 УО до 1,18Е-03±5,36Е-04 УО), що має потенціал використання для оцінки радикальності проведеного лікування та моніторингу післяопераційного перебігу. При пороговому значенні вільної тотальної РНК 1641,24 нг/мкл, спектроскопічно виміряної в сечі, диференціація наявності мікроскопічної інвазії чашко-мискової системи від її відсутності, при нирково-клітинному раку, були можливими із чутливістю та специфічністю 100%. Таким чином, експресія міР-15а може застосовуватись як чутливий молекулярний біомаркер для діагностики та скринінгу даної патології.

Було виявлено, що індекс резистентності допплер-УЗД достовірно відображує динаміку реноваскулярної резистентності у хворих із нирково-клітинним раком до та після селективної емболізації ниркових артерій. У хворих із підвищенням індексом резистентності після емболізації у порівнянні із вихідним значенням >38,71% прогнозований об'єм оціночної інтраопераційної крововтрати був <250 мл, при зростанні на 20,98%-38,70% прогнозований об'єм крововтрати <500 мл, при підвищенні <20,97% існує високий ризик значної інтраопераційної крововтрати (>500 мл). Підвищення індексу резистентності після емболізації ≤4% у порівнянні з початковим значенням, може розглядатись як її неефективність та показ до ре-емболізації ниркових артерій.

Застосування порогового значення вимірюваного коефіцієнта дифузії ↓1,73% (через 1 місяць після початку лікування пазопанібом у порівнянні із вихідною величиною), для диференціації хворих із прогресом захворювання та без, дозволило отримати показники чутливості та специфічності відповідно 100% та 81,8% (AUC=0,927, p<0,001).

Аналіз виживаності довів, що раково-специфічне виживання у хворих із нирково-клітинним раком та рівнем тканинної експресії мікроРНК-15а (міР-15а) ≤0,10 УО, 5-річне CSS становило 92,31% а середня тривалість виживання складала 59,88±0,12 місяців, в той час коли 5-річне раково-специфічне виживання у підгрупі пацієнтів із експресією міР-15а>0,10 УО значно відрізнялось і становило всього 54,8%, а середня тривалість виживання складала 49,74±2,16 місяців (p<0,001). Такі дані доводять практичну цінність експресії міРНК-15а у якості прогностичного біомаркеру.

За допомогою радіогенетичного аналізу було доведено, що комбінація шести променевих характеристик нирково-клітинного раку дозволяє достовірно передбачати рівень тканинної експресії міРНК-15а (скорегований R2=0,8336, p<0,001), що може бути використано у випадку недоступності методів дослідження для прогнозування перебігу даного захворювання, а розроблена поліноміальна модель – як сурогат експресії міР-15а у якості прогностичного біомаркеру.

На основі отриманих даних було розроблено алгоритм діагностики та лікування хворих із нирково-клітинним раком із застосуванням новітніх променевих та молекулярних біомаркерів, а також удосконалено інтегровану прогностичну систему UISS для локалізованого захворювання.

При вивченні показників ФНП-β в сечі хворих на РСМ було виявлено, що у хворих досліджуваних груп, до лікування вихідні середні значення даного молекулярного маркеру суттєво між собою не відрізнялись і становили 36,23±5,63 pg/ml, 34,72±6,16 pg/ml та 33,82±4,62 pg/ml відповідно (p>0,05). Проте, ми виявили, що у хворих основної групи на 2-й день після шостої інстиляції БЦЖ-вакцини, середній рівень ФНП-β достовірно збільшувався з 36,23±5,63 pg/ml до 68,45±7,12 pg/ml, тобто в середньому +88,9%, 95% ДІ=76,5-98,4 (p=0,02). Однак, у групі із рецидивуючим перебігом середній рівень ФНП-β у сечі суттєво не змінювався порівняно з початковим значенням і складав 34,72±6,16 pg/ml та 38,35±6,89 pg/ml відповідно (p=0,36). В підсумку, серед вивчених молекулярних маркерів, найбільшу інформативність у прогнозуванні ефективності адювантної внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії на її ранньому етапі, у хворих на РСМ стадії T1N0M0, продемонстрували визначені в сечі ФНП-α та ФНП-β, що може бути пов'язане із їхньою роллю у якості промоутерів запалення, що є важливою ланкою при БЦЖ-терапії.

На основі отриманих даних був розроблений діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із раком сечового міхура із застосуванням молекулярних маркерів ФРЕС,

ФНП-α та ФНП-β.

Встановлено критичні пороги відсікання для імунологічних показників у чоловіків з варикоцеле, які є ранніми діагностичними критеріями ураження яєчок та імовірного розвитку непліддя.

Визначено, що множинні перехресні кореляційні взаємозв'язки між показниками соноеластограми, спермограми, про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-транспортувальної та імунної систем свідчать про поліетіологічність порушень фертильного потенціалу у хворих на варикоцеле.

Розпрацьовано діагностично-лікувальні алгоритми при варикоцеле з урахуванням порогових значень прогностичних маркерів зниження репродуктивної здатності чоловіків.

З метою встановлення провідних патогенетичних ланок порушень репродуктивної здатності у хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. необхідно поглиблювати знання щодо кореляційних взаємозв'язків параметрів спермограми, гемодинаміки у судинах сім'яного канатика і яєчка, а також, про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-транспортувальної та імунної систем на локальному і системному рівнях.