

Ракипов Ильнур Галинурович

**ВЫБОР ЭНДОУРОЛОГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
С ОБСТРУКТИВНЫМ УРЕТЕРОЛИТИАЗОМ  
НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МАРКЕРОВ СТРУКТУРНОГО  
И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**

14.01.23 - урология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор Пушкарев Алексей Михайлович.

### **Официальные оппоненты:**

Григорьев Николай Александрович - доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра урологии, профессор кафедры;

Россоловский Антон Николаевич - доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра урологии, доцент кафедры.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.094.01 при ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации [www.sgmtu.ru](http://www.sgmtu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Маслякова Г.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Нефролитиаз одно из самых распространенных урологических заболеваний, поскольку больные с камнями мочевыделительной системы составляют 2– 3% населения нашей планеты (Аляев Ю.Г., 2006; Лопаткин Н.А., 2007; Machmood A., 2007), причем около 50% больных уролитиазом имеют камни мочеточника.

Развитие малоинвазивных методов хирургического лечения у пациентов с нефролитиазом хотя и снижает риск ятрогенных повреждений, однако часто сопровождается расстройствами микроциркуляции, носящими проходящий характер, тубулоинтерстициальными повреждениями, развитием фиброза, а также способствует прогрессированию заболеваний почек (Казаченко А.В., 2009; Дзеранов Н.К., 2011; S. Maeda et.al., 2012).

Трансуретеральный эндоскопический метод лечения камней мочеточника – контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) получил широкое распространение в ведущих клиниках и урологических центрах в нашей стране и за рубежом (Аляев Ю.Г., 2003; Олифер Ю.В. и др., 2007), однако общий процент осложнений при данном методе составляет от 5 до 9%, а осложнения тяжелого характера – до 1% (Лопаткин Н.А., 2003). Несмотря на совершенствование методики проведения КУЛТ и снижение количества осложнений, обусловленных техникой вмешательства, осложненное течение раннего послеоперационного периода, особенно при тяжелой окклюзии мочеточника, увеличивает потребность в катетеризации мочеточника и назначении анальгетиков, а также увеличивают сроки пребывания больных в стационарах. Существенный вклад в неблагоприятный исход лечения обструктивных уропатий вносит патология экскреторной функции нефрона, приводящая к нарушению функции и поражению структуры почек в зависимости от длительности окклюзии мочеточника, способа ее ликвидации, времени восстановления пассажа мочи. Это отражается на показателях водно-электролитного обмена и гормонального обеспечения гомеостатической функции почек. В связи с этим раннее выявление структурно-метаболических изменений в почках, возникающих вследствие развития осложнений мочекаменной болезни (МКБ), а так же изменений, вызванных различными подходами в лечении МКБ, является актуальной задачей.

В последнее время существенно повысилось качество диагностики осложнений МКБ благодаря внедрению в диагностическую практику клинико-лабораторных, инструментальных, рентген-урологических, ультразвуковых методов исследования, однако ряд из них являются инвазивными (пункционная биопсия почек), другие не отражают ранние нарушения (концентрация креатинина сыворотки крови увеличивается спустя 1-2 суток при остром повреждении почек). К одному из перспективных направлений диагностики патологических изменений в почках, активно разрабатываемому в нашей стране и за рубежом, относят исследование молекулярных маркеров почечной дисфункции, которые появляются в крови и моче значительно раньше, чем такие классические показатели как креатинин сыворотки крови. Однако изучение биомаркеров при выборе техники проведения оперативных вмешательств при контактной уретеролитотрипсии не проводилось.

**Цель исследования:** улучшение результатов трансуретрального эндоскопического лечения больных с уретеролитазом на основе изучения биомаркеров повреждения почечной паренхимы, показателей водно-электролитного обмена и его гормональной регуляции.

**Задачи исследования:**

1. Изучить содержание в моче биомаркеров повреждений почек – липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL),  $\beta_2$ микроглобулина, цистатина С, интерлейкина 18 (ИЛ-18), в сыворотке крови цистатина С у пациентов с острой обструкцией верхних мочевых путей до и после операций трансуретральной контактной литотрипсии.
2. Определить содержание в моче биомаркеров – NGAL,  $\beta_2$ микроглобулина, цистатина С, ИЛ-18 в периоперационном периоде у пациентов с МКБ в группах в зависимости от размера камня и его локализации в мочеточнике.
3. Провести сравнительный анализ применения лазерной и пневматической трансуретральной контактной литотрипсии на основе изучения содержания биомаркеров повреждения почек с учетом размера и лока-

лизации конкремента с последующей разработкой алгоритма лечения обструктивного уролитиаза.

4. Дать оценку возможности применения биомаркеров для прогноза степени повреждения структур почки на дооперационном этапе с последующим выбором тактики ведения пациентов с предварительным стентированием и без стентирования.
5. Изучить изменения показателей водно-электролитного обмена, и гормонов регулирующих его, у пациентов с уретеролитиазом до и после трансуретральной контактной литотрипсии.
6. Дать сравнительную оценку клинической значимости показателей водно-электролитного обмена и маркеров повреждения почек при обструкциях мочевыводящих путей в процессе лечения уролитиаза.

### **Научная новизна**

Впервые на основе изучения биомаркеров повреждения почек до и после выполнения КУЛТ с использованием различных видов энергии разработан алгоритм ведения больных с учетом размера и уровня локализации камня в мочеточнике, что позволяет улучшить качество лечения обструктивного уролитиаза и снизить процент осложнений.

В результате комплексного изучения показателей водно-электролитного обмена и гормонального статуса впервые получены в клинических исследованиях данные о степени повреждения структур нефрона у пациентов с острой обструкцией верхних мочевых путей после трансуретральной контактной литотрипсии, выполняемой с помощью лазерной и баллистической энергии в сравнительном аспекте.

Дана оценка трансуретральной контактной литотрипсии как дополнительного повреждающего фактора почек при обструктивной уропатии.

Проведена оценка эффективности предварительного стентирования мочеточника у пациентов с полной обструкцией мочевыводящих путей при трансуретральных доступах лечения уролитиаза на основе изучения молекулярных биомаркеров повреждения почечной ткани, показано диагностическое и прогностическое значение маркеров в отношении клинического эффекта.

### **Научно-практическая значимость**

Полученные новые данные о состоянии водно-электролитного обмена и гормонального статуса позволяют оценить степень повреждения структур нефрона при проведении трансуретральной контактной литотрипсии, выполняемой с помощью различных видов энергии.

Разработанный алгоритм выбора способа оперативного вмешательства, основанного на размерах камня мочеточника и уровня биомаркеров, позволяет оптимизировать подходы в лечении обструктивного уrolитиаза и снизить процент осложнений.

Выявленная динамика изменений молекулярных маркеров повреждения почечной ткани у пациентов с обструкцией верхних мочевых путей в постоперационном периоде позволяет рекомендовать их для использования в качестве прогностических критериев осложнения послеоперационного периода.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Исследование биомаркеров канальцевой и клубочковой дисфункции позволяет оптимизировать методы лечения пациентов с уrolитиазом, прогнозировать нарушения со стороны почечной ткани в послеоперационном периоде после проведения контактной литотрипсии.

2. Эффективность использования лазерных и пневматических литотриптеров при дроблении камней независимо от места локализации составляет 98%. Использование энергии лазера с учетом изменения содержания биомаркеров почечного повреждения рекомендуется при дроблении камней верхней трети мочеточника, камней средней трети мочеточника размером свыше 6 мм. Во всех остальных случаях целесообразно применять при выполнении КУЛТ пневматическую энергию с целью сокращения времени операции.

3. При обструкции мочевых путей происходит нарушение экскреции электролитов как до, так и после оперативных вмешательств, что отражает структурные повреждения различных отделов нефрона и нарушение гормональной регуляции.

4. Отсутствие различий в показателях водно-электролитного обмена и содержании гормонов при использовании пневматической или лазерной энергии свидетельствует о меньшей чувствительности этих параметров в

оценке повреждающего воздействия оперативного вмешательства по сравнению с биомаркерами повреждения почек.

### **Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора**

Достоверность результатов и обоснованность выводов базируется на достаточном объеме исследований, использовании сертифицированного оборудования и современных методов исследования, обработке результатов исследований с применением статистического пакета Statistica 6,0 for Windows. Материалы диссертации доложены на XII Съезде Российского общества урологов (Москва, 2012), ежегодном конгрессе Американской ассоциации клинической химии (Лос-Анджелес, 2012); V межрегиональной научно-практической конференции урологов Байкальского региона (Чита, 2012), Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные проблемы онкоурологии. Заболевания предстательной железы. Новые технологии в урологии" (Абзаково, 2013); Международной научной конференции «Повышение качества жизни пациентов – тренд современной медицины» (Стерлитамак, 2013); заседании Общества урологов Республики Башкортостан (Уфа, 2014); Европейской ассоциации клинической химии и лабораторной медицины (Стамбул, 2014).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре урологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, внедрены в лечебный процесс урологического отделения ГБУЗ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова Минздрава Республики Башкортостан.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций, 8 работ изданы в материалах региональных, российских и международных конференций и симпозиумов.

## **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, глав результатов исследования, обсуждения, выводов, списка литературы, который содержит 147 источника, из которых 62 отечественных, 85 иностранных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Комплексное клиническое исследование проводилось с 2010 по 2014 гг. Его основу составил проспективный анализ эндоскопического и эндовидеохирургического лечения 151 пациента с одиночными камнями мочеочника, прошедших лечение на клинической базе кафедры урологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России и в ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова г. Уфы.

У 139 пациентов отмечалась неполная окклюзия мочеочника, у 12 – полная. В лечении пациентов с частичной обструкцией мочевыводящих путей использовалась лазерная КУЛТ (75 человек) и пневматическая КУЛТ (64 человек). У пациентов с полной окклюзией мочеочника применялась лазерная КУЛТ (12 человек). Контролем служили здоровые добровольцы (30 человек). У пациентов с полной окклюзией мочеочника дополнительно исследована эффективность использования предварительного стентирования до начала оперативного вмешательства. У всех обследованных осуществлялся забор крови и мочи до начала оперативного вмешательства, а также после выполнения КУЛТ через 2 ч, на 1-е и 7-е сутки послеоперационного периода. Пневматическая литотрипсия выполнялась на аппарате «Calculusplit» фирмы Karl Storz, модель 27750120-1 с использованием ригидного уретероскопа фирмы Karl Storz, имеющего один и два рабочих канала.

В качестве генераторов лазерного излучения нами использовались аппараты «Calculase» фирмы Karl Storz, модель: 27750120-1. Режимы настройки были следующие: частота – 4-12 Гц и энергии – 0,5; 0,8; 1,2 Дж.

Инструментальные методы исследования. Пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, предстательной железы



на аппаратах «General Electric Logik – 400», «Toshiba Aplio 500» (Япония). Обзорная и экскреторная урография осуществлялась на аппаратах «Siemens» модель BD-CX и «Caerstrime» (США).

Лабораторные методы исследования. У всех пациентов проводилось определение общего анализа крови (капиллярная кровь), общего анализа мочи (утренняя моча), биохимического анализа крови (венозная кровь утром натощак).

Иммуноферментные методы определения биомаркеров повреждения почек осуществлялись при помощи стандартных тест-систем: содержание NGAL (набор реагентов «NGAL Rapid ELISAK it» производства Bio Porto Diagnostics A/S, Дания), содержание интерлейкина 18 (ИЛ-18) (набор «Интерлейкин-18-ИФА-БЕСТ», производства ЗАО «Вектор БЕСТ», г. Новосибирск), содержание цистатина С (набор реагентов производства «Alfresa Pharma Corporation», Япония), содержание  $\beta_2$ -МГ (тест-набор фирмы Bio Porto Portugal).

Иммуноферментные методы определения гормонов осуществлялись также при помощи стандартных наборов тест-систем. Определение содержания альдостерона, кортизола, вазопрессина, адренкортикотропного гормона (АКТГ) проводилось на микропланшетном фотометре Stat Fax-2100.

В ходе работы осуществлялось определение показателей водно-электролитного гомеостаза, таких как концентрация электролитов (автоматический анализатор Easy Lyte (Medica, США), осмолярность (криоскопический осмометр «Osmomat 030»). Уровень креатинина и мочевины регистрировался на анализаторе «Hitachi 902».

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ходе исследования установлено, что уже в дооперационном периоде повышено содержание почти всех исследуемых биомаркеров (за исключением цистатина крови и цистатина мочи, которые повышаются лишь при полной обструкции мочевыводящих путей). Это объясняется вовлечением в процесс при обструктивной уropатии канальцевого аппарата. Присутствие конкрементов оказывает влияние на уродинамику, приводит к изменениям микроциркуляции, что усиливает течение воспалительных процессов в корковом и мозговом веществе почек.

После выполнения КУЛТ с использованием пневматической и лазерной энергии регистрировалось дальнейшее повышение содержания маркеров повреждения почек, имеющее для каждого показателя свои временные характеристики. Так к наиболее «ранним» биомаркерам можно отнести  $\beta$ 2-МГ и ИЛ-18, концентрация которых была максимально увеличена уже через 2 часа после оперативного вмешательства, а в дальнейшие сроки наблюдения постепенно снижалась. Максимальная же концентрация NGAL регистрировалась в первые сутки после операции. В последующие сроки наблюдения содержание маркеров тубулярного повреждения падало, и на 7-е сутки уровень показателей был существенно ниже дооперационных значений, а при камнях до 5 мм соответствовал значениям здоровых добровольцев.

Нами была установлена зависимость между размером камня и уровнем повышения содержания биомаркеров NGAL и  $\beta$ 2-МГ, как до начала операции, так и в послеоперационном периоде. Так, в дооперационном периоде при камнях размером до 5 мм различий в содержании NGAL по сравнению со здоровыми добровольцами не было, а содержание  $\beta$ 2-МГ было превышено в 2-5 раз ( $p \leq 0,01$ ). При более крупных размерах конкрементов уровень NGAL превышал контрольные значения в 10-14 раз ( $p \leq 0,001$ ), содержание  $\beta$ 2-МГ было превышено в 16-26 раз ( $p \leq 0,01$ ). После проведения КУЛТ максимальное повышение содержания NGAL происходило на 1-е сутки и уровень биомаркера был выше значений контроля при размере камня до 5 мм в 10-13 раз ( $p \leq 0,0001$ ), от 6 до 10 мм – в 25-30 раз ( $p \leq 0,0001$ ), свыше 10 мм – в 29-37 ( $p \leq 0,0001$ ). Максимальное повышение содержания  $\beta$ 2-МГ наблюдалось через 2 часа после оперативного вмешательства, причем при размере камня до 5 мм в 12-17 раз ( $p \leq 0,01$ ), от 6 до 10 мм – в 25–37 раз ( $p \leq 0,0001$ ), свыше 10 мм – в 45–52 раза ( $p \leq 0,0001$ ).

На содержание биомаркеров почечного повреждения оказывает влияние и локализация камня (рис. 1, 2). Эндоурологическое вмешательство при камнях в верхней трети мочеточника приводило к значимому росту NGAL в моче: через 2 часа – в 10 раз; через сутки – в 55 раз; через 7 суток – в 25 раз. При камнях в средней трети мочеточника уровень NGAL через 2 часа достоверно возрастал в моче в 3 раза; через сутки – в 35 раз; а через 7 суток был выше контроля в 6 раз. Если камень локализовался в дистальных отделах мочеточника, то проведение

КУЛТ приводило к повышению NGAL через 2 часа – в 1,3 раза, через сутки в 23 раза, через 7 суток – в 7 раз.

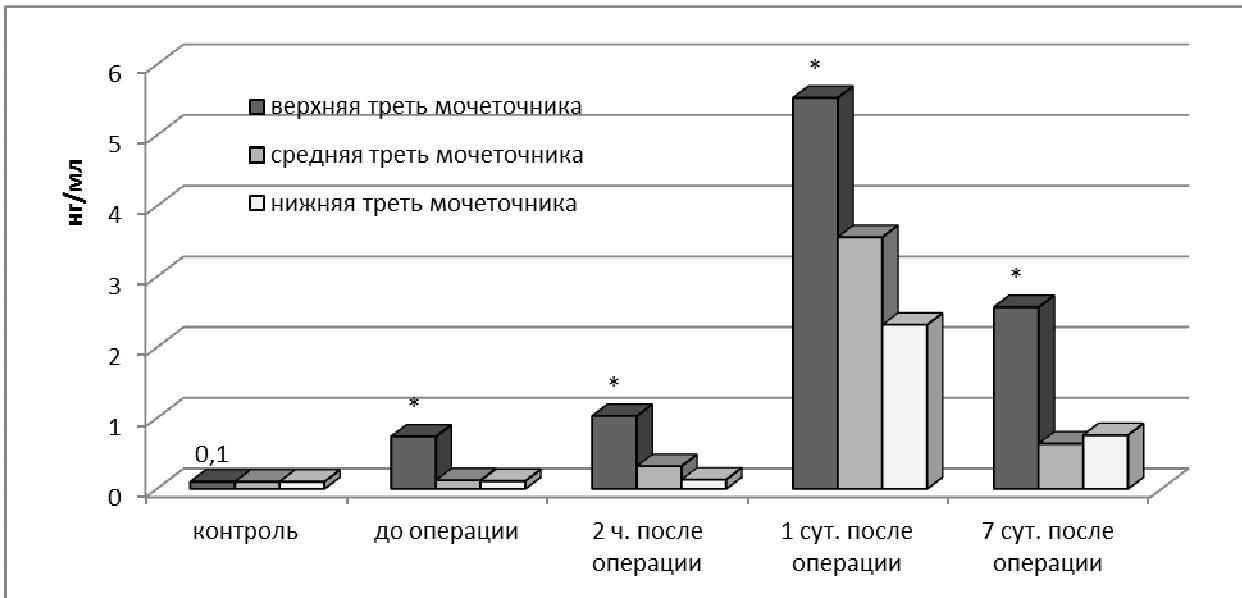


Рис. 1. Динамика содержания NGAL в моче в зависимости от локализации конкремента в мочеточнике.

Примечание: \* $p \leq 0,05$  различия в показателях по сравнению с контролем.

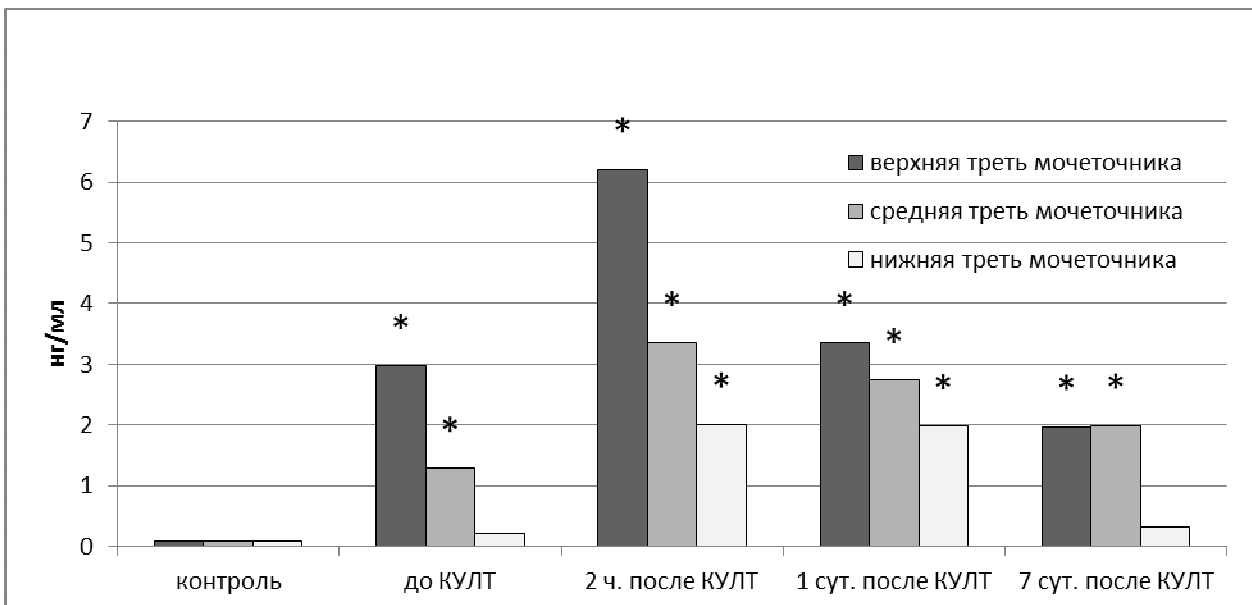


Рис. 2. Динамика содержания  $\beta 2$ -МГ в моче в зависимости от локализации конкремента в мочеточнике.

Примечание: \* $p \leq 0,05$  различия в показателях по сравнению с контролем.

Уровень  $\beta 2$ -МГ при локализации камня в верхней трети мочеточника достоверно превышал контрольные значения в 33 раза. Через 2 часа после операции при локализации камня в верхней трети мочеточника уровень  $\beta 2$ -МГ

превышал исходный в 2 раза, в средней трети мочеточника – в 12 раз, в нижней трети – в 9 раз.

ИЛ-18 тоже может использоваться как ранний маркер повреждения почек, поскольку наибольший уровень биомаркера отмечался через 2 часа после оперативного вмешательства. Однако содержание биомаркера не всегда определялось размером камня и локализацией его в мочеточнике, хотя в ходе исследования регистрировались более высокие значения показателя при средних и крупных конкрементах

Проведенный статистический анализ эффективности использования пневматической и лазерной КУЛТ по данным содержания биомаркеров в моче показал, что при конкрементах до 5 мм независимо от вида энергии, используемой при выполнении КУЛТ, уровни NGAL,  $\beta$ 2-МГ, ИЛ-18 значимо не отличаются и к концу периода наблюдения их содержание практически нормализуется. При средних (6-10 мм) и крупных (свыше 10 мм) конкрементах подъем содержания цитокинов при использовании пневматической КУЛТ был достоверно выше, и нормализации показателей к седьмым суткам послеоперационного периода не происходило, особенно при камнях в верхней и средней третях мочеточника. Поэтому целесообразно рекомендовать использование лазерной энергии при выполнении КУЛТ проксимальных отделов. Безопасность использования лазерной КУЛТ в наших исследованиях была практически сопоставима с показателями безопасности при выполнении пневматической КУЛТ.

В настоящем исследовании длительность выполнения лазерной КУЛТ была достоверна выше ( $p \leq 0,01$ ). В отношении длительности оперативного вмешательства при лазерной и пневматической литотрипсии среди авторов нет единого мнения. Так, по данным R. Ganesamoni et.al., (2014), она примерно одинакова, по данным же Н. Kitano et.al.,(2014), длительность лазерной литотрипсии по сравнению с пневматической меньше.

Таким образом, изучение уровня биомаркеров повреждения почечной ткани до и после применения КУЛТ показало, что содержание диагностических цитокинов зависит от размера камня, его месторасположения, вида используемой энергии.

В проведенном исследовании нами была предпринята попытка проанализировать содержание биомаркеров у пациентов с подтвержденным по

данным экскреторной урограммы диагнозом «блокированная почка», а так же выяснить изменение уровня биомаркеров при различных тактиках ведения пациентов – выполнении КУЛТ после предварительного стентирования и «разблокирования почки» и без предварительного установления стента мочеточника. При выполнении КУЛТ в обеих группах использовалась энергия лазера, поскольку проведенные нами исследования у пациентов с частичной окклюзией мочеточника доказали большую безопасность использования энергии лазера по сравнению с пневматической.

Установлено, что все исследуемые биомаркеры почечного повреждения демонстрируют свою высокую информативность у пациентов с МКБ при полной обструкции мочевыводящих путей.

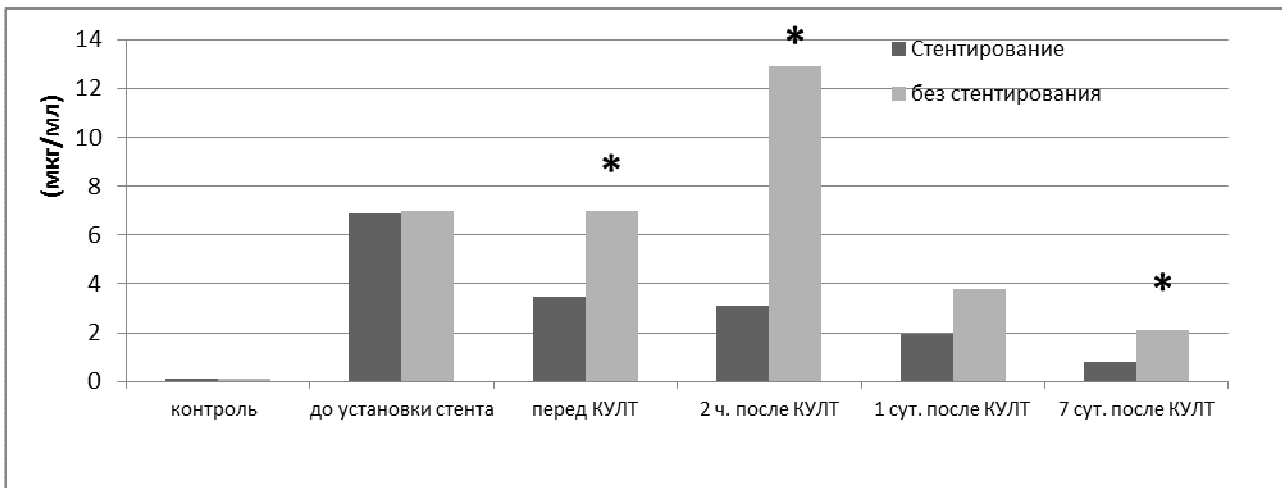


Рис. 3. Сравнительная оценка содержания  $\beta$ 2-МГ при выполнении КУЛТ у пациентов с полной обструкцией мочеточника.

Примечание: \*-  $p \leq 0,05$ , достоверность различий между группами при предварительном стентировании мочеточника и без стентирования.

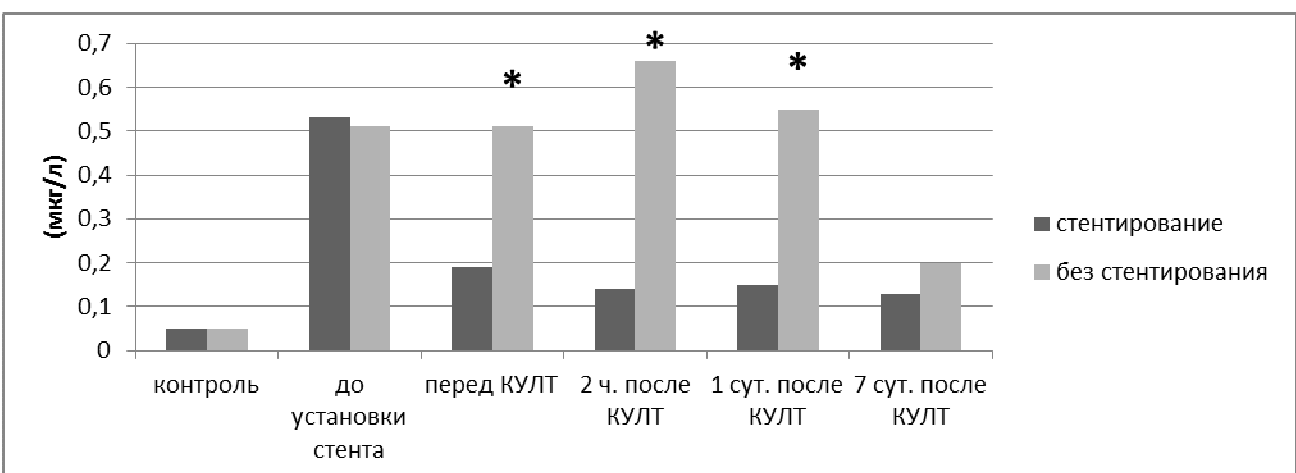


Рис. 4. Сравнительная оценка содержания цистатина в моче при выполнении КУЛТ у пациентов с полной обструкции мочеточника при предварительном стентировании мочеточника и без стентирования.

Примечание: \*-  $p < 0,05$ .

Наличие высоких значений биомаркеров у пациентов (NGAL – 5,0-8,0 нг/мл;  $\beta$ 2-МГ – 6,0-8,0 мкг/мл; ИЛ-18 – 5,0-9,0 пг/мл; обнаружение цистатина крови и цистатина мочи у больных уролитиазом) может являться показанием к стентированию. Предварительное стентирование до проведения КУЛТ позволяет значимо снизить почечное повреждение как канальцевого аппарата, так и клубочков, поскольку в послеоперационном периоде значения изучаемых биомаркеров достоверно ниже в этой группе пациентов во все сроки наблюдения.

С целью оценки функциональной способности почек у пациентов с МКБ определяли уровень суточной экскреции азотсодержащих метаболитов мочевины, поскольку в почках она свободно фильтруется, а в канальцах по концентрационному градиенту пассивно диффундирует, не подвергаясь активной реабсорбции или секреции, и креатинина. Обнаружено, что содержание в моче мочевины до начала оперативного вмешательства значимо ниже уровня показателей здоровых добровольцев, поскольку конечное содержание мочевины в моче определяется во многом уровнем канальцевого мочетока, который при МКБ существенно снижается и, следовательно, обратная диффузия мочевины возрастает, что приводит к снижению содержания метаболита в моче. Снижено было и содержание креатинина вследствие падения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с МКБ. Последующее выполнение КУЛТ привело к увеличению содержания мочевины на первые сутки в группе пневматической КУЛТ в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) и в группе лазерной КУЛТ в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с дооперационными значениями, что обусловлено снижением гидростатического давления в мочевых путях и увеличением скорости течения в них канальцевой жидкости. Выведение креатинина с мочой в первые сутки после использования КУЛТ увеличилось достоверно по сравнению с дооперационным уровнем на 50% только в группе пневматической КУЛТ ( $p < 0,05$ ). В группе с использованием лазера повышение носило характер тенденции. К концу периода наблюдения показатели соответствовали значениям контрольной

группы. Применение этих маркеров почечного повреждения не продемонстрировало эффективности в отличие от биомаркеров. Для оценки показателя СКФ был проведен расчет показателя клиренса креатинина на основании определения уровня креатинина в образцах крови и мочи. Если до оперативного вмешательства значения показателя клиренса креатинина были достоверно ниже контрольных значений на 20-30% ( $p < 0,01$ ), то после выполнения КУЛТ увеличились. Так, после проведения лазерной КУЛТ значения показателя возросли в первые сутки на 59% ( $p < 0,01$ ), а после пневматической КУЛТ в еще большей степени, на 66% ( $p < 0,001$ ). Повышение СКФ связано с улучшением почечного кровотока и снижением градиента гидростатического давления в почечном клубочке после ликвидации окклюзии мочевыводящих путей.

Изучение показателей электролитного обмена показало, что до оперативного вмешательства у больных МКБ уровень содержания натрия в моче превышал значения контроля в обеих группах на 27-30% ( $p < 0,0001$ ), отмечался существенный прирост экскретируемой фракции натрия, которая является показателем реабсорбции этого иона в почечных канальцах. Выявленная до начала лечения гипернатрийурия по сравнению со здоровыми добровольцами согласуется с данными других исследований (С.Н. Freitas Junior et. al., 2012; Wu W. et. al., 2014). Последующее выполнение КУЛТ привело в первые сутки после оперативного вмешательства к еще более выраженной натрийуретической реакции, поскольку содержание натрия в моче у пациентов после лазерной КУЛТ превысило на 31% ( $p < 0,001$ ) значения группы здоровых добровольцев, а после пневматической КУЛТ – 35% ( $p < 0,001$ ) (рис.5). На седьмые сутки наблюдалось улучшение работы трансмембранных переносчиков в почечных канальцах, что привело уменьшению потери натрия с мочой. Оценка выведения ионов  $K^+$  с мочой до и после проведения КУЛТ с использованием различных видов энергии показала, что колебания в уровне содержания ионов носили характер тенденции и были статистически незначимы.

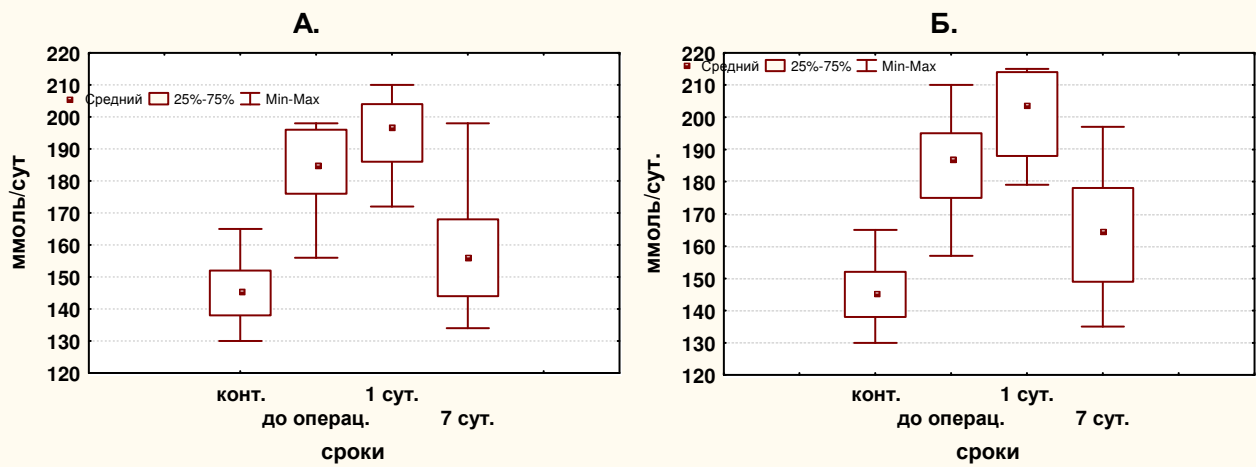


Рис. 5. Содержание натрия в моче: А – до и после проведения лазерной КУЛТ; Б – до и после проведения пневматической КУЛТ.

Исследование осмолярности суточной мочи позволило оценить концентрационную функцию почек. Установлено, что у пациентов с МКБ из-за нарушения оттока мочи страдает ионрегулирующая функция почек, несмотря на повышенное выведение натрия, что приводит к уменьшению выведения электролитов и достоверному снижению показателя осмолярности мочи ( $p < 0,01$ ) на 10-12% в группах лазерной и пневматической КУЛТ. На первые сутки после выполнения КУЛТ вследствие улучшения пассажа мочи наблюдался рост показателя в группе пневматической КУЛТ в 1,4 раза ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с дооперационными значениями, а в группе после выполнения лазерной КУЛТ в 1,3 раза ( $p < 0,0001$ ). На 7-е сутки уровень осмолярности мочи снизился в обеих группах, что свидетельствует об улучшении концентрационной способности почек.

Показатель клиренса осмотически свободной воды после выполнения КУЛТ был отрицательным, что свидетельствует о сбережении организмом воды при усиленном выведении ионов, наиболее выраженном в первые сутки после оперативного вмешательства. В литературе обсуждается вопрос о гомеостатическом значении уменьшения реабсорбции натрия в сочетании с усилением реабсорбции воды. Предполагается, что в основе этого явления лежит перераспределение реабсорбции внутри нефрона – уменьшение всасывания ионов и воды в начальных отделах дистального сегмента нефрона и усиление реабсорбции осмотически свободной воды при стимулированной вазопрессинном высокой осмотической проницаемости конечных отделов почечных канальцев (Наточин Ю.В. и др., 2006, 2009). На седьмые сутки



наблюдалось снижение канальцевой реабсорбции осмотически свободной воды.

Изучение гормонального профиля выявило, что дооперационные значения содержания вазопрессина в крови пациентов МКБ были достоверно ниже показателей здоровых добровольцев на 20-23% ( $p \leq 0,05$ ), а на первые и седьмые сутки после операции произошло достоверное увеличение содержания вазопрессина в крови по сравнению с дооперационными значениями, что привело к послеоперационному изменению клиренса свободной воды (рис.6).

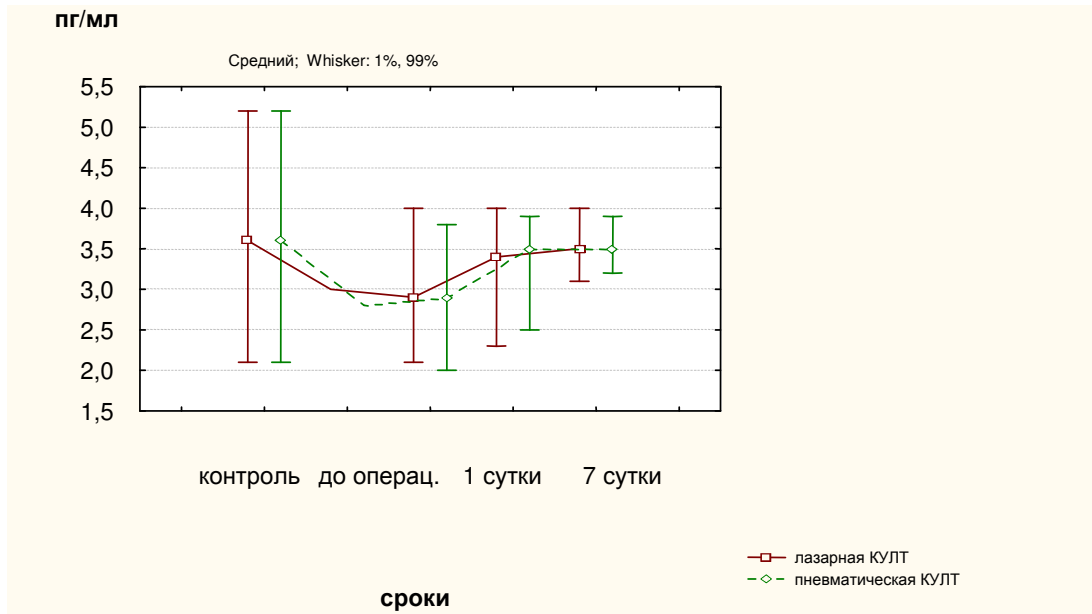


Рис. 6. Содержание вазопрессина в крови до и после проведения лазерной и пневматической КУЛТ.

Выраженные изменения отмечались и со стороны содержания в крови альдостерона. До начала операции уровень альдостерона был достоверно повышен в обеих группах пациентов на 13-17% ( $p \leq 0,001$ ), что обусловлено выявленной ранее натрийуретической реакцией у пациентов с МКБ. Последующее оперативное вмешательство привело к повышению содержания альдостерона в группе пациентов после пневматической КУЛТ на 15% ( $p \leq 0,05$ ), а в группе после лазерной КУЛТ – в еще большей степени – на 22% ( $p \leq 0,001$ ) вследствие усиленного выведения электролитов с мочой (рис.7). К концу периода наблюдения содержание альдостерона снизилось. Поскольку альдостерон является составляющей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), его содержание отражает характер реагирования РААС. В

активации РААС при окклюзии мочеточника важная роль отводится возбуждению АТ1 рецепторов к ангиотензину II, экспрессия которых широко обнаруживается в почках: в сосудистой стенке на поверхности эндотелия и гладких миоцитов, на поверхности фибробластов и интерстициальных клеток стромы, в мезангиальных клетках и на подоцитах сосудистых клубочков, а также на клетках эпителия канальцев нефронов и собирательных трубок (A.Becker. et.al., 2006).

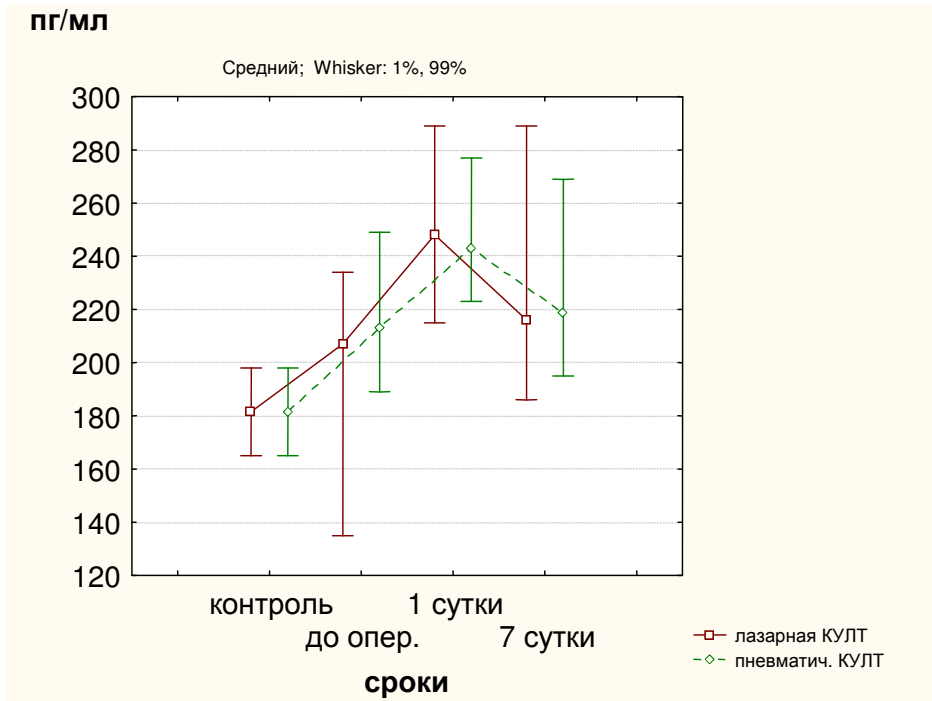


Рис. 7. Содержание альдостерона в крови до и после проведения лазерной и пневматической КУЛТ.

Окклюзия мочеточника вызывает нарушение уродинамики и приводит к спазму мускулатуры по периферии препятствия, что повышает внутрилоханочное давление, превышающее фильтрационное. Резко нарушается ренальная гемодинамика, спазмируются почечные сосуды, что является причиной повышенной реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению содержания альдостерона, обнаруженного нами до начала оперативного вмешательства. Последующее устранение обструкции мочевыводящих путей усиливает постокклюзионное возбуждения АТ1, что приводит к развитию постобструктивной нефропатии вследствие усиления апоптоза тубулярного эпителия, вызванного высокими концентрациями АНГ-II, причем неблагоприятный эффект высоких показателей АНГ-II проявляется и в усилении микроциркуляторных расстройств, а также в провоспалительной

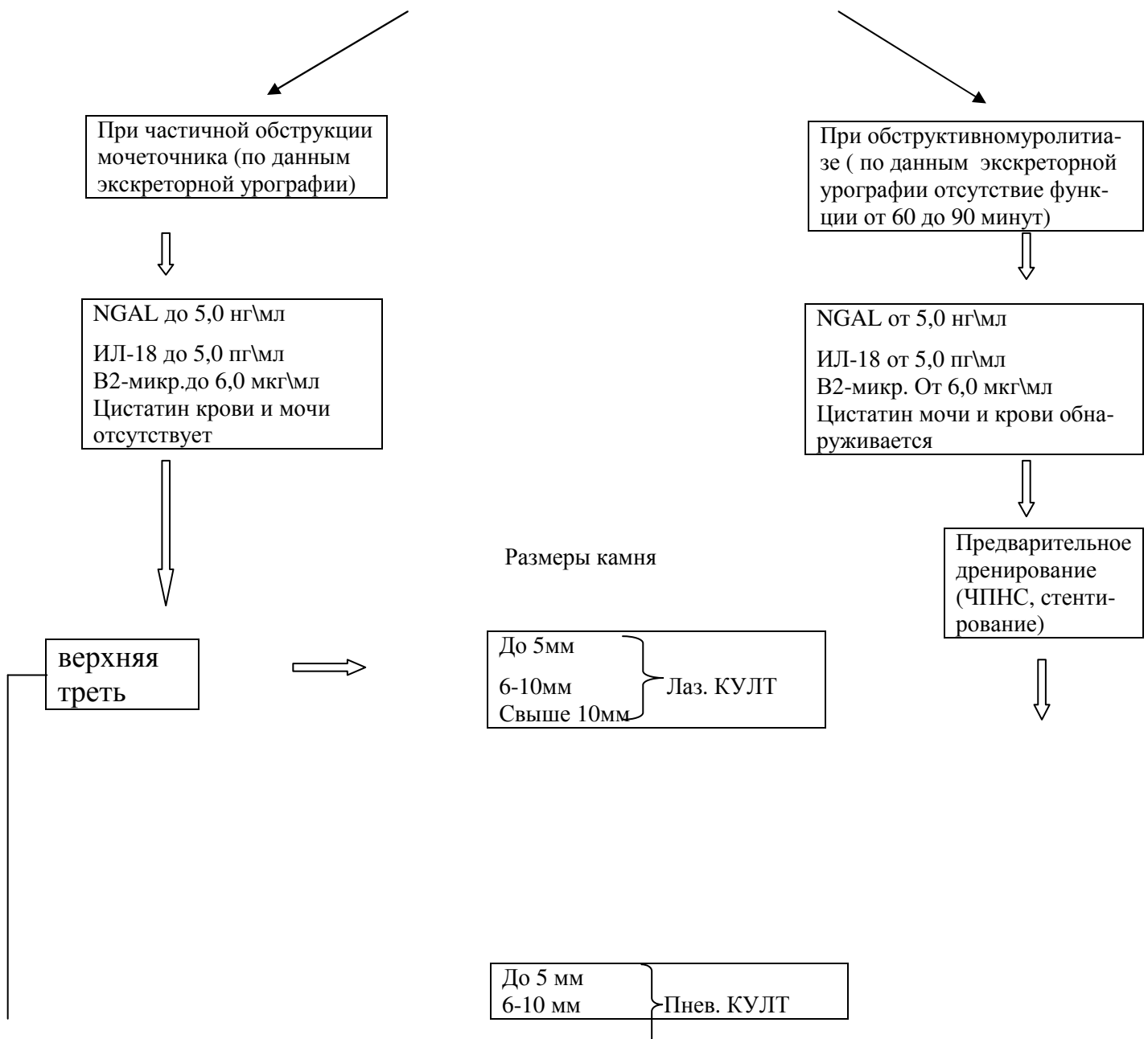
активации клеток канальцев с последующим развитием фиброза (M. Ruiz-Ortega et.al., 2002; M. Takefumi et.al., 2006; C.Y. Sun et.al., 2012).

Совместное изучение содержания в крови кортикотропина (АКТГ) и гормона коры надпочечников, зависящего от деятельности АКТГ – кортизола, у пациентов МКБ, показало, что дооперационный уровень кортикотропина был несколько выше (на 12%) значений аналогичного показателя в группе здоровых добровольцев, а уровень кортизола отличался более существенно – на 45-57% ( $p \leq 0,05$ ). Совместное повышение уровня стрессовых гормонов до начала операции связано, по всей видимости, с болевым синдромом, выявляющимся практически у всех пациентов, а в 64% случаев в виде почечной колики. Последующее повышение содержания кортикотропина и кортизола в раннем послеоперационном периоде обусловлено перенесенным оперативным вмешательством. В группе пациентов в первые сутки после лазерной КУЛТ содержание кортикотропина было выше исходных значений в 1,9 раза ( $p \leq 0,001$ ), содержание кортизола в 1,3 раза ( $p \leq 0,05$ ). После применения пневматической КУЛТ повышение содержания кортикотропина было еще более существенным – в 2,3 раза ( $p \leq 0,001$ ), содержание кортизола, напротив, увеличилось незначительно, на 14%, и повышение было статистически незначимым.

Таким образом, наиболее выраженные изменения со стороны гормональных систем, регулирующих водно-электролитный обмен при использовании пневматической и лазерной КУЛТ, были отмечены в первые сутки после операции, к концу периода наблюдения уровень гормонов (альдостерона, вазопрессина) достиг дооперационных значений. Нормализация содержания электролитов и гормонов на 7-е сутки свидетельствует об эффективности и безопасности используемых методов удаления конкрементов из мочеточника. Следует отметить, что отсутствие различий в показателях водно-электролитного обмена и содержания гормонов между группами пациентов, в лечении которых при выполнении КУЛТ использовалась пневматическая или лазерная энергия, свидетельствует о меньшей чувствительности данных методик в оценке повреждающего воздействия

оперативного вмешательства по сравнению с содержанием биомаркеров по биомаркерами повреждения почек.

На основании изучения показателей маркеров повреждения нефрона у пациентов с различной локализацией и размером камней мочеточника разработан алгоритм выбора метода трансуретральной контактной уретеролитотрипсии (рис.8).



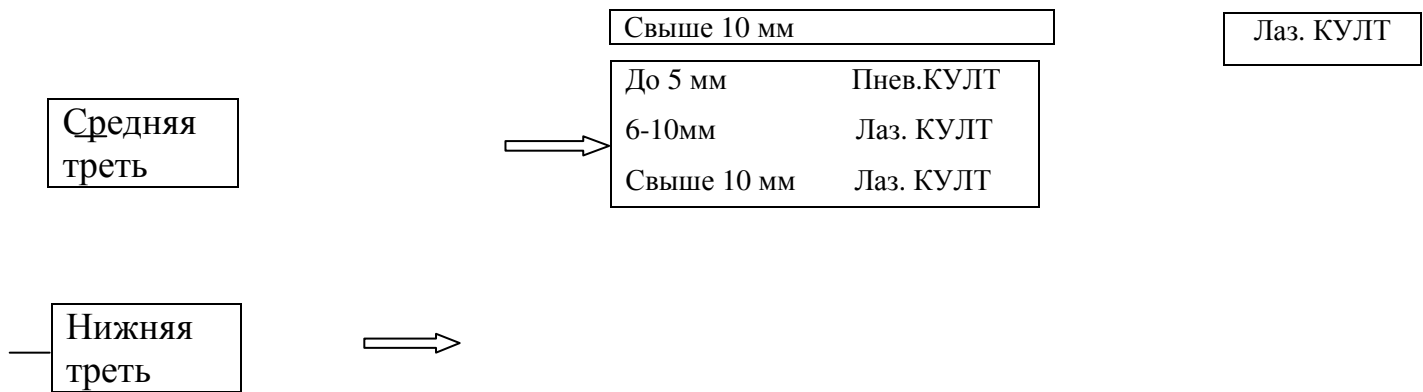


Рисунок 8. Алгоритм выбора вида контактной уретеролитотрипсии.

## ВЫВОДЫ

1. У всех обследуемых больных с уретеролитиазом выявлены признаки повреждения канальцевого аппарата почки, причем степень повреждения зависит от степени уродинамических нарушений и их длительности, что подтверждается достоверным увеличением значений биомаркеров повреждения почек NGAL,  $\beta_2$ -МГ и ИЛ18. Трансуретральная уретеролитотрипсия еще в большей мере способствует повреждению структур нефрона, при этом дополнительными факторами повреждения становятся вид применяемой энергии для контактной уретеролитотрипсии и время дезинтеграции камня.
2. Степень повреждения элементов нефрона при трансуретральной уретеролитотрипсии тем выше, чем более проксимально локализуется конкремент мочеточника и чем больше его размер.
3. Лазерная трансуретральная уретеролитотрипсия в сравнении с пневматической оказывает меньшее повреждающее воздействие на структуры нефрона, что особенно значимо проявляется при размерах

камней более 6 мм, локализующихся в верхней и средней трети мочеточника.

4. Выявленные диапазоны критических значений маркеров повреждения почек при окклюзионном уретеролитиазе в ранние сроки (NGAL – 5,0-8,0 нг/мл и выше;  $\beta_2$ -МГ – 6,0-8,0 мкг/мл и выше; ИЛ-18 – 5,0-9,0 пг/мл и выше; а также обнаружение цистатина крови и цистатина мочи) позволяют рассматривать их как прогностические критерии значительного повреждения структур нефрона, указывающие на необходимость перед проведением контактной уретеролитотрипсии предварительного дренирования верхних мочевых путей с целью уменьшения повреждающего воздействия на почки.
5. Наиболее выраженные изменения со стороны показателей водно-электролитного обмена и гормональных систем, регулирующих водно-электролитный баланс, при использовании пневматической и лазерной контактной уретеролитотрипсии отмечаются на первые сутки после операции, а к концу периода наблюдения (7-е сутки) определяется выраженная тенденция к нормализации всех показателей.
6. Отсутствие различий в показателях водно-электролитного обмена и содержания гормонов между группами пациентов, в лечении которых при выполнении контактной уретеролитотрипсии использовалась пневматическая или лазерная энергия, свидетельствует о меньшей чувствительности данных показателей в оценке повреждающего воздействия оперативного вмешательства по сравнению с биомаркерами повреждения почек.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Использование биомаркеров мочи (NGAL,  $\beta_2$ -МГ, интерлейкин 18) в клинической практике у больных с уретеролитиазом позволяют уже на дооперационном этапе выявить степень повреждения структур нефрона почки и подобрать менее инвазивный метод лечения, а также оценить

повреждающее действие на канальцевый аппарат почки самого лечебного метода.

2. Наиболее предпочтительным методом лечения пациентов с камнями локализованными в верхней и средней трети мочеточника, и размерами более 6 мм, является лазерная контактная уретеролитотрипсия, оказывающая наименьшее повреждающее действие на ткань почек.
3. При повышении уровня биомаркеров мочи у пациентов с обструктивным уретеролитиазом выше выявленных нами критических значений (NGAL – 5,0-8,0 нг/мл;  $\beta_2$ -МГ – 6,0-8,0 мкг/мл; ИЛ-18 – 5,0-9,0 пг/мл), а также обнаружение цистатина крови и мочи, считаем целесообразным двухэтапный подход в лечении: предварительное дренирование верхних мочевых путей с последующей (после снижения маркеров повреждения почки) контактной уретеролитотрипсией.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**1. Состояние водно-электролитного и азотистого обмена у пациентов с мочекаменной болезнью после дистанционной нефролитотрипсии / В.Н. Павлов, А.В. Алексеев, Д.Р. Мусин, Р.С. Гатиятуллина, Р.Р. Ишемгулов, А.Т. Мустафин, И.М. Насибуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 116.–119.**

2. Изменение экскреции электролитов и продуктов азотистого обмена после контактной уретеролитотрипсии / В.Н. Павлов, А.В. Алексеев, Р.С. Гатиятуллина, Д.Р. Мусин, Р.И. Сафиуллин // Материалы Пленума правления Российского общества урологов. – Кисловодск, 2011.– С. 362.

**3. Нарушение водно-электролитного обмена у пациентов с камнями мочеточников после контактной литотрипсии / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, А.В. Алексеев, Д.Р. Мусин, А.А. Измайлов // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 48–52.**

4. Нарушение водно-электролитного обмена у больных мочекаменной болезнью после контактной литотрипсии / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, А.В. Алексеев, Я.В. Кондратенко // Рациональная фармакотерапия в урологии 2012: материалы VI Всерос. науч-практич. конф. – М., 2012. – С. 74–75.

5. Водно-электролитный обмен у больных раком мочевого пузыря до и после радикального хирургического лечения / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, А.В. Алексеев, Я.В. Кондратенко, Р.Г. Сахипов // Материалы I конгресса урологов Сибири. – Кемерово, 2012. – С. 243–244.

6. NGAL vs. other Biomarkers of Kidney Injury during Lithotripsy / A. Alekseev, R. Gatiatullina, A. Gilmanov // Clin. Chem. – 2012. - Vol. 58, № 10, Suppl. - P. A176.

7. Биомаркеры повреждения почек при контактной литотрипсии / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, А.В. Алексеев // Материалы XII съезда Российского общества урологов. – М., 2012. – С. 443.

8. Нарушение водно-электролитного обмена при контактной литотрипсии / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, А.В. Алексеев // Материалы V межрегиональной научно-практической. конференции урологов Байкальского региона. – Чита, 2012. – С. 40.

9. Биомаркеры повреждения почек при литотрипсии / А.В. Алексеев, Р.С. Гатиятуллина, А.Ж. Гильманов // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2012. – № 2. – С. 5–9.

**10. Показатели водного и электролитного обмена, динамика биомаркеров повреждения почек у пациентов с уролитиазом после контактной уретеролитотрипсии / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, А.В. Алексеев, Р.И. Сафиуллин, В.З. Галимзянов, А.Т. Мустафин, И.М. Насибуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 125–128.**

11. NGAL-ранний биомаркер острого повреждения почек после контактной уретеролитотрипсии / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, А.В. Алексеев, И.М. Насибуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 24–27.

12. Современные биомаркеры острого повреждения почек / А.В. Алексеев, А.Ж. Гильманов, Р.С. Гатиятуллина // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 24–30.

13. Urine NGAL show the degree of renal tubular damage at lithotripsy / A. Gilmanov, A. Alekseev, R. Gatiatullina // Clin. Chem. Lab. Med. – 2014. – Vol. 52, Spec. Suppl.: Poster Abstracts – IFCC World Lab Istanbul 2014 (22-26 June 2014, Istanbul). - P. S1 – S1760. DOI 10.1515/cclm-2014-4035.



**14. Биомаркеры повреждения почек при контактной уретеролитотрипсии / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, А.В. Алексеев, И.М. Насибуллин, Я.В. Кондратенко, И.В. Музафаров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 108-111.**

**15. Методы оценки ренальной дисфункции при раке мочевого пузыря и его радикальном хирургическом лечении / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, Я.В. Кондратенко, Р.И. Сафиуллин, А.В. Алексеев, Р.Р. Ямалитдинова, И.М. Насибуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 177-181.**

#### **СОКРАЩЕНИЯ:**

КУЛТ – контактная уретеролитотрипсия

ИЛ-18 – интерлейкин 18

NGAL – липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов

МКБ – мочекаменная болезнь

АДГ – антидиуретический гормон

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ОПП – острое повреждение почек

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

$\beta$ 2-МГ-  $\beta$ <sub>2</sub> микроглобулин.

АНТ II – ангиотензин II

**Ракипов Ильнур Галинурович**

**ВЫБОР ЭНДОУРОЛОГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
С ОБСТРУКТИВНЫМ УРЕТЕРОЛИТИАЗОМ  
НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МАРКЕРОВ  
СТРУКТУРНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**

14.01.23 - урология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать « 8 » апреля 2016 г. Формат 21x14/24

Объем печати – 1 печ. л.

Бумага офсетная. Печать плоская. Гарнитура Times New Roman.

Адрес типографии: