

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ракипов Ильнур Галинурович

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

14.01.23 - урология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: А.М. Пушкарев
доктор медицинских наук, профессор

Саратов –2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ **Ошибка! Закладка не определена.**

1.1. Эндоскопические методы лечения при мочекаменной болезни
Ошибка! Закладка не определена.

1.2. Общая характеристика биомаркеров повреждения почек **Ошибка!
Закладка не определена.**

1.3. Гормонально-электролитные изменения при почечной патологии
Ошибка! Закладка не определена.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. **Ошибка! Закладка не
определена.**2

2.1. Клиническая характеристика больных **Ошибка! Закладка не
определена.**2

2.2. Методы эндохирургического лечения **Ошибка! Закладка не определена.**

2.3. Методы обследования пациентов **Ошибка! Закладка не определена.**

2.3.1. Лабораторные методы исследования **Ошибка! Закладка не
определена.**

2.3.2. Инструментальные методы исследования **Ошибка! Закладка не
определена.**

2.3.3. Методы исследование биомаркеров повреждения почек **Ошибка!
Закладка не определена.**

2.3.4. Методы определения параметров азотистого и водно-электролитного
обмена **Ошибка! Закладка не определена.**

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ **Ошибка!
Закладка не определена.**

3.1. Клинико - функциональная характеристика пациентов с мочекаменной болезнью до и после проведения КУЛТ ... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.2. Динамика содержания NGAL при различных методах лечения у пациентов с частичной обструкцией мочеточника**Ошибка! Закладка не определена.**

3.3. Динамика содержания $\beta 2$ микроглобулина при различных методах выполнения КУЛТ у пациентов с частичной обструкцией мочеточника **Ошибка! Закладка не определена.**

3.4. Динамика содержания ИЛ-18 при различных методах выполнения КУЛТ у пациентов с частичной обструкцией мочеточника**Ошибка! Закладка не определена.**

3.5. Динамика содержания цистатина крови и мочи при различных методах выполнения КУЛТ у пациентов с частичной обструкцией мочеточника **Ошибка! Закладка не определена.**

3.6. Динамика содержания биомаркеров при проведении КУЛТ у пациентов с полной обструкцией мочеточника **Ошибка! Закладка не определена.**

3.7. Динамика содержания электролитов и вазоактивных гормонов при проведении лазерной и пневматической КУЛТ.....**Ошибка! Закладка не определена.**

ОБСУЖДЕНИЕ 99

ВЫВОДЫ **Ошибка! Закладка не определена.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**Ошибка! Закладка не определена.**

ВВЕДЕНИЕ

Нефролитиаз одно из самых распространенных урологических заболеваний, поскольку больные с камнями мочевыделительной системы составляют 2-3 % населения нашей планеты [1], причем около 50% больных уролитиазом имеют камни мочеточника [26].

Развитие малоинвазивных методов хирургического лечения у пациентов с нефролитиазом хотя и снижает риск ятрогенных повреждений, однако часто сопровождается расстройствами микроциркуляции, носящими преходящий характер, тубулоинтерстициальным повреждением, развитием фиброза, что способствует развитию и прогрессированию хронической болезни почек [10,21,73].

Трансуретеральный эндоскопический метод лечения камней мочеточника - контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) получил широкое распространение в ведущих клиниках и урологических центрах в нашей стране и за рубежом [1;

75; 82; 90; 96], однако осложнения при данном методе отмечаются в 5 – 9% случаев. Несмотря на совершенствование методики проведения КУЛТ и снижения количества осложнений, обусловленных техникой вмешательства, при тяжелом течении раннего послеоперационного периода возрастает потребность в дополнительной катетеризации и назначении анальгетиков, увеличиваются сроки пребывания больных в стационарах.

Важная роль в неблагоприятном исходе лечения обструктивных уропатий принадлежит патологии нефрона, приводящей к нарушению функции и поражению структуры почек, зависящей от места расположения конкремента, длительности окклюзии мочеточника и способа ее ликвидации, времени восстановления пассажа мочи [80;90]. Нахождение конкрементов в мочеточнике и последующее оперативное вмешательство отражаются на показателях водно-электролитного обмена, гормонального обеспечения гомеостатической функции почек, влияющих на исход лечения [68;123; 129; 130]. В связи с этим изучение гормонального гомеостаза и показателей водно-электролитного обмена при мочекаменной болезни (МКБ), до- и после эндоурологических вмешательств является актуальной задачей.

В последнее время существенно повысилось качество диагностики МКБ и осложнений, вызванных заболеванием, благодаря внедрению в диагностическую практику клинико-лабораторных, инструментальных, рентгенологических, ультразвуковых методов исследования. Однако некоторые из них являются инвазивными (нефробиопсия), а другие не отражают ранние нарушения (креатинин сыворотки крови увеличивается спустя сутки при остром поражении 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, рост концентрации которых в крови и моче существенно опережает появление таких классических показателей как креатинин сыворотки крови и мочи, СКФ [5; 16; 77; 79; 87]. Выбор малоинвазивных методов в лечении больных с МКБ

на основании определения маркеров повреждения почек является актуальной задачей урологии, позволяющей в ранние сроки определить степень повреждения структуры почки.

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), β_2 микроглобулина, цистатина С, интерлейкина 18 (ИЛ-18), в 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, β_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 локализации 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.

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

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

Впервые на основе изучения молекулярных биомаркеров повреждения почечной ткани проведена оценка эффективности предварительного стентирования мочеточника у пациентов с полной обструкцией мочевыводящих путей при трансуретральных доступах лечения уролитиаза.

Практическая значимость

Полученные новые данные о состоянии водно-электролитного обмена, 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 уролитиаза 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 камнями мочеточника, оценить степень повреждающего воздействия на почечные структуры, как уретеролитиаза, так и трансуретрального эндоскопического вмешательства 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 целесообразно при дроблении камней верхней и средней трети мочеточника размером от 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 регуляций.
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.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на XII Съезде Российского общества урологов (Москва, 2012), Ежегодном конгрессе американской ассоциации клинической химии (Лос-Анжелес, 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).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ общим объемом 4,6 печатных листов, из них 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций, 8 работ изданы в материалах региональных, российских и международных конференций и симпозиумов.

Объем и структура диссертации

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, в который включено 147 источников, из которых 62 отечественных, 85 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эндоскопические методы лечения при мочекаменной болезни

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из распространенных урологических заболеваний и встречается не менее чем у 3% населения, занимая одно из первых мест среди урологических заболеваний, и составляет 34,2 % [1].

Нахождение камня в любых отделах чашечно-лоханочной системы ведет к механическому повреждению паренхимы почки своей собственной массой и неровной поверхностью. При этом камень вызывает травмирующее, обтурирующее воздействие, нарушает кровообращение и лимфатический дренаж почки[26].

В настоящее время существует несколько методов оперативного лечения камней мочеточника: дистанционная уретеролитотрипсия, трансуретеральная и перкутанная контактная уретеролитотрипсия, лапароскопическая и ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия, открытая уретеролитотомия. Столь многочисленные подходы к лечению заболевания свидетельствуют о серьезности проблемы, а также несовершенстве всех вышеперечисленных методов, поскольку каждый из них имеет свои показания и свои ограничения к использованию [31].

Так одним из высокоэффективных методов лечения крупных камней верхней трети мочеточника является перкутанная уретеролитотрипсия, литоэкстракция, позволяющее в большинстве случаев удалить конкремент полностью [7]. Однако данный метод сопряжен с необходимостью создания пункционного доступа через почечную паренхиму, что может сопровождаться кровотечением, повреждением плевры, особенно если доступ высокий, межреберный.

Применение дистанционной уретеролитотрипсии (ДУЛТ) при лечении крупных камней мочеточника требует, как правило, нескольких сеансов [103] и зачастую сопровождается различными способами дренирования почки (катетеризация, стентирование, чрескожная пункционная нефростомия), применением контактной уретеролитотрипсии. Эффективность метода, по данным Роров S.V. с соавт., (2011), составляет 45-63% [7]. Метод, по мнению автора, является ведущим при ликвидации камней не более 2 см в диаметре, однако противопоказан при длительном стоянии крупных камней на месте, так называемых «вколоченных» камнях, приводящих к грубым изменениям стенки мочеточника и его стриктуре. Осложнения, возникающие после использования дистанционной ударно-волновой литотрипсии у пациентов с МБК, отражены в подробном литературном обзоре Чехонацкой с соавт., (2014) [59]. По данным магнитно-резонансной томографии на 1-2 сутки нарушается кортико-медуллярная дифференцировка (61,9%), увеличивается размер почки (76,2%), наблюдается снижение кровотока (50%) [29]. На эффективность дистанционной литотрипсии оказывают влияние плотность и размер конкремента [8].

Лапароскопическая и ретроперитонеоскопическая уретеролитотомии позволяют полностью освободиться от крупных конкрементов мочеточника, но существует высокий риск общехирургических осложнений, учитывая инвазивность метода. Использование этого метода оправдано при отсутствии эффекта после применения дистанционной уретеролитотрипсии или при наличии крупных камней верхней и средней трети мочеточника [122].

Контактная уретеролитотрипсия на сегодняшний день в современной урологической практике относится к наиболее распространенному методу удаления конкрементов из мочеточника [75; 84; 96]. Использование технологии трансуретеральной литотрипсии позволяет при необходимости провести эндоскопическую коррекцию стриктуры мочеточника (эндоуретеростомия, бужирование, баллонная дилатация).

Широкое распространение получила одна из ее разновидностей – пневматическая литотрипсия, в основе, которой лежит пневмомеханическое воздействие зонда литотриптера на камень [75; 76]. Среди достоинств метода отмечается эффективное и безопасное разрушение камней во всех отделах мочевой системы вне зависимости от их состава. Мягкие ткани не травмируются, снижая передачу момента энергии, а твердые, напротив, разрушаются под влиянием эффекта «отбойного молотка» [90]. Среди преимуществ пневматических литотриптеров выделяются их атравматичность, невысокую себестоимость и низкую стоимость сервисного обслуживания, а так же почти полное отсутствие необходимости замены расходных материалов [43,121]. По данным Olefir et.al.,(2004) из 780 пациентов с различными клиническими формами уролитиаза, подвергшихся различным видам литотрипсии, у большинства наблюдались благоприятные клинические исходы, и лишь в 0,5% случаев потребовалось открытое хирургическое вмешательство, причиной которого, в основном, были стриктуры мочеточника [97]. К существенным недостаткам метода, обнаруженным в ходе использования данного метода в клинической практике, относится высокая частота миграции камней, достигающая 2-17% при лечении уретеролитиаза [31; 76, 101].

В современной эндоурологии в качестве высокоэффективного метода удаления конкрементов мочеточника широко используется лазерная литотрипсия [74; 75; 82]. Среди достоинств данного метода отмечаются меньший процент миграции камня, удобство извлечения фрагментов, а среди недостатков – более высокая стоимость лечения [118].

Таким образом, при малоинвазивной хирургии существующие способы лечения МКБ имеют свои преимущества и недостатки. Зачастую выбор определенного вида энергии при выполнении уретеролитотрипсии зависит от предпочтения хирурга, а не от объективных критериев структурного и функционального состояния почек.

Общая характеристика биомаркеров повреждения почек

В современной литературе широко обсуждаются возможности использования ранних маркеров повреждения органов для своевременного проведения лечебных мероприятий, в том числе при острых повреждениях почек (ОПП)[5]. Традиционно ОПН диагностируется на основе уменьшения или прекращения выделения мочи (суточный диурез менее 500мл), повышения уровня сывороточного креатинина, а также повышения в крови азота мочевины. Однако практическая ценность вышеуказанных показателей несколько условна, поскольку высокий уровень креатинина неспецифичен для повреждения почек, на его уровень влияют многие неренальные факторы (возраст, мышечная масса, статус обезвоживания и др.). Повышение содержания сывороточного креатинина относится к поздним признакам, поскольку концентрация его начинает повышаться лишь спустя 24-48 ч после повреждения почек [65,144] и возникает при утрате до 50 % ренальных функций. Объяснением этому может быть тот факт, что почки обладают значительным функциональным резервом. Большинство специалистов, занимающихся ведением пациентов с острым повреждением почек, признают, что недостаточная эффективность медикаментозного лечения ОПП может быть связана не только с патофизиологической сложностью синдрома и отсутствием многоцелевой терапии, но, в большей степени, с его поздней диагностикой [98]. Поэтому в последние годы идет интенсивная работа по поиску новых ранних маркеров диагностики ОПП. Предполагается, что «идеальный» биомаркер должен забираться для исследования неинвазивным способом, продуцироваться поврежденными клетками почек [14], причем его уровень должен повышаться сразу после повреждения, пока процесс является обратимым.

Одним из наиболее перспективных маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, является NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), в российской транскрипции - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов [144]. Среди других названий

встречаются такие, как «ренальный тропин», липокалин-2, сидерокалин. Данный белок относится к числу острофазовых белков воспаления, молекулярной массой 25 кД, причем первоначально был обнаружен в нейтрофилах и несколько позже, в небольших количествах, в тубулярном эпителии почек [97]. В работе Kjeldsenc L. et.al., (2000), показано, что NGAL в крови здоровых людей, как правило, не определяется, либо имеется в незначительных концентрациях в органах с активированными эпителиальными клетками.

NGAL экспрессируется и секретируется большим количеством клеток: иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками эпителия респираторного и пищеварительного тракта, клетками предстательной железы. В нормальных условиях он свободно фильтруется в клубочковом аппарате почек и полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Поврежденная почка не является основным источником плазменного NGAL, поскольку таковыми являются преимущественно печень и легкие. На уровень NGAL в плазме крови могут оказывать влияние сопутствующие состояния – артериальная гипертензия [55], системные инфекции, воспалительные и онкологические заболевания, что в целом может снизить специфичность теста [94]. Данный белок относится к числу белков, участвующих в регуляции пролиферации поврежденных клеток [6]. Так, повышение содержания NGAL в плазме крови отмечено при раке поджелудочной железы и рядом авторов предлагается использовать маркер для решения вопроса о резектабельности этой формы рака [117, 124].

Однако быстрое появление мочевого NGAL, утвердило его в качестве раннего биомаркера развивающегося ОПП [119]. «Ренальный» NGAL секретируется в толстую часть восходящей петли Генле и собирательные трубочки, в которых он выполняет функции антимикробной и антиокислительной защиты за счет хелатов с железом [85,107]. Липокалин-2 принадлежит к семейству липокалинов, обладающих способностью связывать гидрофобные молекулы, и в частности, сидерофоры –

железосодержащие белки микробов, что тормозит развитие инфекций, вследствие бактериостатического действия. Благодаря сидерофорам, железо переходит в растворимую форму и в виде комплексонов, содержащих ионы Fe^{3+} , усваивается бактериями, обеспечивая их рост и развитие. Трансгенные мыши, лишенные гена, кодирующего белок NGAL, имеют высокую инфицированность грамотрицательными бактериями и быстро погибают.

Попытка исследователей использовать липокалин 2 в качестве неинвазивного прогностического маркера у пациентов на стадии перехода острого процесса поражения почек в хронический оказалась весьма результативной, поскольку уровень NGAL коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности [135]. Авторам также удалось установить, что количественное определение мРНК $\alpha 1$ микроглобулина в моче коррелирует со степенью восстановления почечной функции. [135]

Так, при резекции почки по поводу локализованного рака наблюдалось повышение концентрации NGAL в моче и плазме уже спустя 2,4 и 8 часа после операции, хотя нарастание уровня креатинина было отмечено лишь через 24 часа после вмешательства [39]. Нефронсберегающая хирургия при локализованном раке почки требует остановки ренального кровотока, что часто вызывает значительную травматизацию почек. Определение уровня мочевого NGAL позволило выявить корреляцию между продолжительностью ишемии и повышением содержания маркера повреждения почечной ткани, длящемся на протяжении 72 часов [144].

Острое повреждение почки после операций по трансплантации печени сопровождалось повышением мочевого NGAL в первые 24 часа после операции [146].

К развитию ОПП приводят поражения почек ишемического генеза, возникающие у пациентов после оперативных вмешательств на сердце, причем значительному количеству пациентов требуется постоянный диализ из-за необратимой потери почечной функции [98]. В результате ишемического/реперфузионного повреждения почки повышается уровень

NGAL в плазме и ухудшается реабсорбция в проксимальных канальцах почки. Одновременно усиливается синтез NGAL в дистальных отделах нефрона, что и составляет основную часть мочевого NGAL. Высокую диагностическую ценность определения белка NGAL совместно с таким показателем острого повреждения почек, как отношение альбумина мочи к креатинину при операциях на открытом сердце с искусственным кровообращением отмечают Табекьян Е.А. с соавт. (2013)[37]. Для ранней диагностики острого повреждения почек они рекомендуют определение выше названных показателей через 4-6 часов после окончания искусственного кровообращения (ИК) при продолжительном ИК и пережатии аорты, при переливании двух и более доз эритроцитарной массы. Содержание NGAL в моче 132 нг/мл и выше, определяемое иммунохемилюминесцентным методом, является высокоспецифичным в плане неблагоприятного прогноза.

На высокую диагностическую ценность мочевого NGAL при выявлении реперфузионных повреждений почек при кардиохирургических операциях указывают Munir et.al.,(2013), причем изменения содержания липокалина 2 было обнаружено уже через 4 часа, а значимое изменение содержания креатинина в крови обнаруживалось только через 48 часов [106; 129]. Однако ряд авторов отмечает, что уровень сывороточного NGAL в этой группе пациентов не всегда коррелирует с наличие почечной патологии [114].

В экспериментальных исследованиях введение экзогенных NGAL крысам при ишемически/ реперфузионных повреждениях почек позволило выявить защитный эффект, проявляющийся в значительном снижении активности апоптотического повреждения эпителиальных клеток почечных канальцев [106]. В качестве возможного механизма предполагается, что экзогенные NGAL подавляют активацию каспазы-3, уменьшают экспрессию белка Вах, и, таким образом, уменьшают апоптоз клеток почечных канальцев, обеспечивая тем самым защиту почек от ишемически/реперфузионной травмы. Несколько иную трактовку действия

NGAL при экспериментальных ишемически/реперфузионных повреждениях почек дают Yu et.al., (2012). [68]. Обнаружив благоприятный эффект использования препарата «кордисепс» в этой группе экспериментальных животных, проявляющийся в уменьшении повреждения почечной ткани, авторы сделали вывод, что он обусловлен снижением экспрессии NGAL.

Однако не всегда определение липокалина-2 дает достоверную информацию о поражении почек. Так при сепсисе высокие уровни NGAL определяются как у пациентов с поражением почек, так и без таковых [95]. Хотя структурные повреждения почек диагностируются при помощи NGAL успешно, но на стадии предболезни показатели NGAL менее информативны [112, 132]. В интерпретацию параметров NGAL добавляет определённые сложности влияние сопутствующих заболеваний, а так же пожилой возраст [113;115].

В литературе встречается описание высокой прогностической ценности совместного определения мочевого NGAL с другим маркером повреждения почечной ткани - цистатином С [77, 109,143]. Цистатин С относится к группе цистатинов, в которую помимо него входят цистатины D, S и SA. Он является эндогенным ингибитором цистеиновых протеаз, представляет собой негликозилированный основной белок низкой молекулярной массы (13,4 кДа), состоит из 120 аминокислот и синтезируется практически всеми клетками человеческого организма, содержащими ядра [92]. Ген цистатина С локализуется в 20-й хромосоме. Этот белок рассматривают как маркер гломерулярной и тубулярной дисфункции [5]. Цистатин С может быть маркером СКФ, так как обладает следующими свойствами: во-первых, с постоянной скоростью синтезируется всеми ядродержащими клетками организма; во-вторых, свободно фильтруется через клубочковую мембрану вследствие низкой молекулярной массы; в-третьих, полностью метаболизируется в почках; в-четвертых, не секретируется проксимальными почечными канальцами [128]. В сыворотке здоровых людей концентрация цистатина С составляет 0,8-2,04 мг/л [78].

При ренальной патологии на фоне снижения фильтрации клубочками идет накопление цистатина С в крови, в связи с чем цистатин С в последние годы широко входит в лабораторную практику, как более точный маркер скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с креатинином плазмы крови [64]. Предположение, что цистатин С может быть маркером скорости клубочковой фильтрации (СКФ), было сделано в 1979 г. [102], после обнаружения в плазме пациентов, находящихся на гемодиализе, 13-ти кратное его превышение. И только в 2005 г. это предположение было воплощено в практику: в эксперименте была доказана зависимость уровня цистатина С в сыворотке крови от значений СКФ и предложена формула расчета СКФ по цистатину С [127].

Концентрация цистатина С в плазме обратно пропорциональна величине СКФ и считается независимой от таких показателей, как пол, масса тела и курение, однако уровень цистатина С зависит от возраста исследуемых пациентов, поскольку по мере старения организма снижается СКФ и функции почек независимо от наличия сердечно-сосудистой и ренальной патологии [41]. Оптимальным возрастным диапазоном для использования цистатина С в качестве маркера нарушений фильтрационных процессов является возраст пациентов от года до 55 лет [33].

Сывороточные уровни цистатина С обусловлены постоянной скоростью синтеза, и постоянной скоростью выведения из организма, которая зависит преимущественно от ренальных функций. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью формул вычислить скорость клубочковой фильтрации.

Повышение сывороточного уровня энзима может быть обусловлено не только ренальной патологией, но и кардиальной, о чем имеются многократные упоминания в научной литературе. У пациентов, оперированных по поводу врожденных пороков сердца с применением аппарата искусственного кровообращения (ИК) удалось диагностировать

острое повреждение почечной ткани в 53% случаях через 2 часа после отключения ИК путем совместного определения цистатина С в крови и мочевого NGAL[77].

Главнейшим диагностическим значением цистатина С является его способность количественно определять градиент ренальной функции у лиц, которые не попадают в рамки общепринятых критериев клинических ренальных патологий [126]. Именно поэтому был предложен термин «преклиническое заболевание почек», характеризующий лиц: а) без клинических заболеваний почек, б) с показателем СКФ по креатинину > 60 мл/мин/1,73 м² и в) с повышенным уровнем сывороточного цистатина С ($\geq 1,0$ мг/мл).

Было выявлено, что значительное повышение уровня цистатина С происходит уже на ранних стадиях нарушения ренальной функции [72] и позволяет выявить преклиническую болезнь почек у больных артериальной гипертензией [55]. Концентрации цистатина С у больных с артериальной гипертензией увеличивались по мере снижения СКФ, позволяя диагностировать очень ранние стадии снижения функции почек [52]. Сывороточный цистатин С зарекомендовал себя как более чувствительный индикатор раннего поражения почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с креатинином [51]. У пациентов с нормальной СКФ внепочечные факторы в большей степени влияют на сывороточную концентрацию креатинина, чем цистатина С, поэтому креатинин нечувствителен к незначительному снижению СКФ.

В ряде исследований в оценке СКФ учитывается как содержание креатинина, так и цистатина С. По данным Морозова Ю.А. и соавт. (2011) изолированное определение цистатина С в плазме не может служить экспресс-тестом нарушения гломерулярной почечной функции у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде[28]. Однако расчёт индекса повреждения почки как отношения СКФ по

креатинину и цистатину С позволяет увеличить диагностическую ценность цистатина С, особенно у больных с дооперационной гиперфильтрацией.

Цистатин С является надежным маркером уровня скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 2-го типа, он позволяет диагностировать хроническую болезнь почек при нормальной экскреции альбумина с мочой, т.е. на ранних стадиях развития диабетической нефропатии [56]. В развитие хронической болезни почек при сахарном диабете 2-го типа вносят свой вклад не только диабетическая нефропатия, но и другие факторы: эссенциальная артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит латентного течения, гиперурикемия и бессимптомная мочекаменная болезнь [56,108].

В педиатрической практике в группе пациентов с компенсированной неосложненной патологией почек значения мочевины и креатинина не отличались от показателей здоровых детей и лишь значения цистатина С указывали на нарушение клубочковой фильтрации [34].

Помимо раннего выявления патологии почек результаты исследований позволяют рассматривать цистатин С как универсальный прогностический маркер развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной дисфункции у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию [48]. Использование биомаркера эффективно для прогнозирования риска осложнений при кардиоваскулярных заболеваниях [12].

При нарушении функции канальцевого аппарата отмечается высокий уровень цистатина С в моче, поскольку не менее 99 % цистатина С катаболизируется в тубулярной системе почек. Установлено, что данный протеин не подвергается реабсорбции и секреции в канальцах почек [86]. Ранее полагалось, что в значимых количествах цистатин С в моче обнаруживаться не должен. В дальнейшем было обнаружено, что при нарушении тубулярной функции концентрации μ -цистатина С в моче могут возрастать до 200 раз, особенно при остром повреждении почек (ОПП). Уровни μ -цистатина С: в норме — $0,096 \pm 0,044$ мг/л; при тубулярных

заболеваниях — $4,31 \pm 3,85$ мг/л; при гломерулярных заболеваниях — $0,106 \pm 0,133$ мг/л [5].

Мочевой цистатин С является полезным диагностическим и прогностическим биомаркером для обнаружения острого повреждения почек у больных, находящихся в критических состояниях [138]. Тубулярная протеинурия совместно с цистатином С используются для прогнозирования прогрессирования диабетической нефропатии [137]. Следует учитывать, что протеинурия способствует повышению экскреции цистатина С [67].

Использование цистатина С имеет свои ограничения. Воспалительные процессы, лечение кортикостероидами, а также изменения в функции щитовидной железы влияют на уровень цистатина С [91]. В исследовании, проведенном Т.Г. Филатовой и соавт. (2008), продемонстрировано достоверное увеличение концентрации цистатина С в сыворотке крови больных с неалкогольной жировой болезнью печени, хроническими вирусными гепатитами, хотя биохимических и клинических признаков почечной недостаточности не было и уровень креатинина сыворотки крови был в пределах нормы [28]. Выявленное повышение концентрации цистатина С в сыворотке крови у больных авторы связывают с участием этого ингибитора цистеиновых протеаз в процессе воспаления в печени, что, по-видимому, является отражением повышенной секреции цистатина стимулированными макрофагами.

Исходя из вышеизложенного следует признать, что несмотря на активное использование этого биомаркера при почечной патологии, кардиоваскулярных заболеваниях, работ, посвященных изучению содержания цистатина С при мочекаменной болезни, а так же изменению его содержания на фоне литотрипсии практически нет.

Для диагностики функционального состояния канальцев используются такие лабораторные тесты, как определение экскреции низкомолекулярных пептидов – β 2-микроглобулина, α 1-микроглобулина, ретинолсвязывающего белка. Имея низкую молекулярную массу, эти белки свободно фильтруются

клубочками и затем полностью реабсорбируются и катаболизируются клетками проксимальных канальцев. Повышение их экскреции с мочой свидетельствует о нарушении реабсорбционной функции канальцев [89].

Микроглобулин β_2 – эндогенный белок с молекулярной массой 11800 дальтон, который полностью фильтруется через базальную мембрану гломерул, а затем 99,9% его реабсорбируется эпителием проксимальных канальцев, а в лизосомальных структурах он расщепляется до аминокислот.

Дисфункция проксимальных канальцев нарушает реабсорбцию профильтровавшихся белков, в моче появляются: α 1-микроглобулин, β_2 -микроглобулин, ретинол-связывающий белок, в норме, проходящие через нормальный клубочковый фильтр, но не реабсорбирующиеся в проксимальных канальцах, позволяет проводить надежную дифференциальную диагностику гломерулярной и тубулярной протеинурии и их подтипов. При селективной гломерулярной протеинурии через гломерулярный барьер проходят альбумин и трансферрин; а при неселективной - альбумин, трансферрин и иммуноглобулин G.

Так, определение β_2 -микроглобулина показало эффективность при выявлении лекарственно-индуцированного повреждения почек [136]. Гиперпролиферативные процессы, опухоли, аллергические реакции способствуют повышению уровня β_2 -микроглобулина в крови, а угнетение реабсорбционной способности клеток почечных канальцев в результате тубулярных дисфункций приводит к увеличению экскреции β_2 -микроглобулина с мочой [54].

Изучение содержания в крови β_2 -микроглобулина у больных подвергшихся чрескожной нефролитотомии показало, что повышение его содержания на 1-й и 7-й день отмечалось только у пациентов, имевших высокие уровни энзима до операции (больные сахарным диабетом или исходный повышенный уровень креатинина). Авторы подчеркивают, что высокие значения не были обусловлены повреждением канальцев, вызванным проведенной медицинской манипуляцией [125].

Совместное изучение β 2-микроглобулина с маркерами эндотелиальной дисфункции у больных нефролитиазом при хирургическом лечении с применением ударно-волновой литотрипсии показало, что на содержание показателей влияет кратность проведения сеансов и даже через месяц после оперативного вмешательства не происходит полного восстановления эндотелиальной функции [61]. Повышение содержания β 2-микроглобулина в моче у больных с нефролитиазом на фоне проведения дистанционной литотрипсии предлагается использовать в качестве скринингового метода для оценки степени повреждения почечного тубулоинтерстиция [13]. Повышение содержания биомаркеров повреждения почки и дисфункции эндотелия у пациентов МКБ может быть обусловлено обострением хронического пиелонефрита [18; 24].

На степень почечного повреждения при МКБ помимо операционной травмы оказывает влияние исходное состояние почечной ткани. У пациентов с двусторонним нефролитиазом, имеющих выраженные тубулоинтерстициальные повреждения, определение содержания β 2-микроглобулина совместно с рядом других неинвазивных маркеров нефрофиброза в крови и моче (ИЛ-12, VEGF, MCP-1, NO) до операции и после доказало необратимость изменений и прогрессирование болезней почек [32; 44]. Оценка содержания β 2-микроглобулина и молекулярных маркеров нефрофиброза у пациентов МКБ старшей возрастной группы позволила сделать вывод, что снижение функциональной способности почек обусловлено не только нефролитиазом, но и инволюционными изменениями интерстиция и клубочковых капилляров [53].

В последние годы надежным инструментом для диагностики острого некроза канальцев и дифференциальной диагностики от других видов повреждений почек используется ИЛ-18 - провоспалительный цитокин, который индуцируется и расщепляется в проксимальном канальце при острых повреждениях почек [139]. Молекулярный вес активированного ИЛ-18 составляет 18 кДа [111] с плазменной концентрации 82,6-195,2 пг/мл у

взрослых. В недавних исследованиях с помощью мочевого ИЛ-18 удалось предсказать развитие острого повреждения почек у пациентов, перенесших почечную трансплантацию, у тяжелобольных детей после кардиохирургических операций [141].

ИЛ-18 является цитокином, для которого характерна специфичность в отношении почечного повреждения, поскольку на его уровень не влияют большинство нефротоксинов, хронические заболевания почек, инфекции мочевого тракта, нефротический синдром или преренальная азотемия [100]. Определение биомаркеров у больных, находящихся в критическом состоянии, показало высокую чувствительность в диагностике острого повреждения почек для uNGAL и uИЛ-18, поскольку повышение уровня uNGAL отмечалось за 3 дня до постановки диагноза, а uИЛ-18 за сутки. Повышение содержания сывороточного креатинина в эти сроки отмечено не было [143]. В большинстве исследований последнего времени изучаются панели биомаркеров. Так у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, быстро приводящим к ОПП, в моче повышаются уровни таких биомаркеров повреждения почечной ткани как NGAL и ИЛ-18, а в сыворотке крови цистатин С и NT-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [16]. Однако прогностическое значение изучаемых маркеров при данной патологии в отношении внутрибольничной летальности не установлено.

Определение ИЛ-18 при мочекаменной болезни показало, что до устранения обструкции мочевыводящих путей, сопровождающейся снижением почечного кровотока и ведущей к развитию почечной недостаточности вследствие истончения кортикального слоя и тубулярной атрофии, отмечается повышение ИЛ-18, липокалина-2 [11]. После устранения обструкции эти показатели падают. Однако при наличии констатированного до операции нефросклероза на фоне операционной травмы происходит дальнейшее канальцевое повреждение, о чем свидетельствуют либо сохраняющиеся высокими, либо нарастающие уровни

липокалина-2 и ИЛ-18, что вызывает активацию профибротических факторов (TGF- β , IGF-1).

Существенное повышение содержания провоспалительных цитокинов в моче у пациентов с нефролитиазом может быть обусловлено обострением хронического пиелонефрита [18].

Таким образом, наиболее надежными маркерами определения острого повреждения почек на сегодняшний день являются мочевого NGAL, сывороточный и мочевого цитостатин С, β 2-микроглобулин, а так же ИЛ-18. Однако мы не обнаружили в литературе данных о динамике их содержания, амплитудных характеристиках при мочекаменной болезни. Кроме того, представляет значительный практический интерес диагностика повреждений почек, обусловленных проведением процедуры контактной литотрипсии с использованием различных видов энергии, как во время, так и в ближайший послеоперационный период. Не изучен также вопрос о влиянии размера камней, их локализации на количественное содержание биомаркеров повреждения почечной ткани. Нерешенный круг задач делает актуальным определение перечисленных выше биомаркеров в нашем исследовании.

1.2. Гормонально-электролитные изменения при почечной патологии

Наиболее характерными проявлениями мочекаменной болезни являются приступообразные боли в поясничной области (почечная колика), гематурия, пиурия и дизурия. Эти симптомы часто сочетаются с желудочно-кишечными расстройствами и общей интоксикацией, головной болью, лихорадкой, лейкоцитозом и другими проявлениями ответа острой фазы. Длительное нахождение крупных камней приводят к таким серьёзным осложнениям как острый или хронический калькулезный холецистит, калькулезному пионефрозу, или гидронефрозу. Эти осложнения могут повлечь за собой развития нефрогенной артериальной гипертензии, а также острой или

хронической почечной недостаточности. По данным М.И. Андрюхина и соавт.,(2011) экспериментальное воспроизведение почечной колики на кроликах выявило повреждающее действие на различные отделы нефрона, как на стороне поражения, так и в контралатеральной почке[2]. При однократной почечной колике наибольшие изменения отмечались в проксимальных канальцах в виде их расширения, уменьшения щеточной каймы, уменьшения и структурных изменений органелл. После двукратной колики просвет проксимальных канальцев не отличался от дистальных, исчезает щеточная каемка, канальцы становятся похожи на ретенционные кисты, отмечается выраженный внутриклеточный отек с резким снижением количества органелл. Со стороны капилляров клубочков наблюдался резко выраженный отек эндотелия и базальных мембран.

Повреждение клубочкового и кальциевого аппарата почек существенно влияет на содержание воды и электролитов в организме через нарушение механизмов гормонального контроля. В регуляции выделительной функции почек важнейшую роль играют антидиуретический гормон гипофиза (АДГ, вазопрессин), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), предсердный натрийуретический фактор (ПНФ), простагландины, катехоламины, глюкокортикоиды. Эффекторным звеном регуляторных систем являются осмо-, баро- и волюморцепторы [42].

Так, повышенной секреции АДГ в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и выделению его из задней доли гипофиза способствуют, среди прочих причин, увеличение осмоляльности плазмы крови (при увеличении в крови натрия, глюкозы, мочевины), а так же стрессовые ситуации и влияние ангиотензина-2. Среди локусов его воздействия выделяют гладкомышечные клетки сосудов через V1 рецепторы, а также клетки почечных канальцев – через V2 рецепторы. Связывание АДГ с V2 рецепторами приводит к стимуляции аденилатциклазы с образованием цАМФ и активации протеинкиназы А. В результате этого каскада сигналов происходит слияние водных каналов с плазматической мембраной, что

увеличивает проницаемость для воды и позволяет воде перемещаться по осмотическому градиенту из просвета канальцев в кровеносные сосуды и удаляться с кровью. Эти почечные эффекты являются определяющими для деятельности почки по осмотическому концентрированию мочи [42].

Поскольку вода может перемещаться через мембраны только пассивно, в почки существуют другие механизмы, способные влиять на осмоляльность канальцевой жидкости. Эту роль выполняет внутренний мозговой слой почки, в котором осмоляльность интерстициальной жидкости достигает концентрации 1200тОсм/кг воды [60].

Уменьшение осмоляльности канальцевой жидкости достигается благодаря высокой активности системы транспорта натрия хлорида в восходящем отделе петли Генле, где присутствует Na^+ , K^+ , 2Cl^- котранспортер и в дистальном канальце, где присутствует Na^+ , Cl^- котранспортер. В обоих сегментах энергию, необходимую для транспорта натрия хлорида, обеспечивает Na^+ , K^+ -АТФаза, локализуемая на базолатеральной поверхности канальцев клеток. Таким образом, повышается осмоляльность интерстициальной жидкости. Помимо этого, примерно половина осмоляльности интерстициальной жидкости обусловлена присутствием в ней мочевины, которая селективно всасывается лишь в собирательных трубочках, причем систем активного транспорта она не имеет [60]. Столь тонкие механизмы регуляции всасывания различных ионов в почках должны обеспечиваться структурной целостностью канальцевого аппарата.

Кроме вышеперечисленных механизмов поддержания водно-электролитного состава из субстрата, вырабатываемого печенью, в экстагломерулярном аппарате (ЮГА) почек образуется и накапливается в виде гранул ренин (гликопротеин, мол.масса 40000), который как гормон выделяется в кровь при уменьшении почечного кровотока, обусловленного заболеваниями самих почек или уменьшением ОЦК, а также увеличения в моче натрия и хлора [42]. Под воздействием ренина полипептид

ангиотензиноген, не обладающий прессорной активностью, гидролизуется, образуя ангиотензин I биологически неактивный декапептид, легко подвергающийся дальнейшим преобразованиям. При участии ангиотензин превращающего фермента (АПФ), образующегося в легких, ангиотензин I превращается в октапептид — ангиотензин II, являющийся высокоактивным эндогенным прессорным соединением. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях увеличивает секрецию антидиуретического гормона и вызывает симпатическую активацию. Все эти эффекты способствуют развитию гипертензии.

Ангиотензин II быстро метаболизируется (период полураспада 12 мин) при участии аминопептидазы А с образованием ангиотензина III и далее под влиянием аминопептидазы N ангиотензина IV, обладающих биологической активностью. Ангиотензин III стимулирует выработку альдостерона надпочечниками. Альдостерон через специальные рецепторы в дистальных канальцах и собирательных трубочках почек, в дистальных отделах толстой кишки, а также в слюнных и потовых железах вызывает усиление синтеза различных специализированных внутриклеточных белков, которые увеличивают реабсорбцию из мочи в кровь Na^+ , и секрецию K^+ и H^+ из крови в мочу. Задержка Na^+ в плазме крови сопровождается увеличением ее осмоляльности, что усиливает выделение АДГ, усиливает задержку и воды в организме и нормализует осмоляльность плазмы [42].

Помимо системных механизмов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) вызывает локальные изменения в различных органах и тканях – в сердце, почках, мозге, кровеносных сосудах.

Альдостерон синтезируется преимущественно в гломерулярной зоне надпочечников под действием ангиотензина II и калия и действует через соответствующие минералокортикоидные рецепторы. На клеточном уровне альдостерон усиливает экспрессию ядерного фактора транскрипции (NF- κ B) с последующим увеличением продукции супероксидного радикала в стенке сосуда. Введение альдостерона в эксперименте вызывает активацию

моноцитов крови, периваскулярное воспаление, микроинфаркты и фиброз в сердце, аналогичные изменения отмечаются в почках [120].

Повышенная активность тканевых РААС обуславливает долговременные эффекты ангиотензина II, которые проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях и приводят к развитию таких патологических процессов, как гипертрофия миокарда, миофиброз, атеросклеротическое поражение сосудов мозга, поражение почек и др.

Блокада минералокортикоидных рецепторов в эксперименте оказывает защитное действие при ишемически-реперфузионных поражениях канальцевого аппарата почек [66], в связи, с чем был сделан вывод о том, что альдостерон играет центральную роль в патогенезе повреждения почек, индуцированных ишемией/реперфузией, и блокада может быть многообещающей стратегией для предотвращения острой почечной травмы. Первоначально было показано, что минералокортикоидные рецепторы экспрессируются в мезангиальных клетках и клубочковом аппарате, и что альдостерон стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток через минералокортикоидные рецепторы и через митогенактивированную протеинкиназу $\frac{1}{2}$ [71].

В дальнейшем установлено, что участвуют циклинзависимые киназы (CDKs), являющиеся основными регуляторами клеточного цикла и проявляющие активность только в комплексе с другими белками циклинами. Циклины получили свое название потому, что в процессе клеточного цикла их уровень в клетке периодически меняется, причем на разных фазах клеточного цикла CDK могут образовывать комплекс с разными циклинами. При действии альдостерона регистрировался подъем циклинов D, а также увеличение активности циклинзависимых киназ CDK2 и CDK4 [68].

В зависимости от топики поражения паренхимы почек механизмы активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы отличаются. Так, А.А. Черенков и соавт.,(2012) исследуя уровни ренина, альдостерона, кортизола в сопоставлении с динамикой цифр систолического и

диастолического артериального давления, установил зависимость их зависимость от локализации поражения в почках. Так, при локализации кисты в верхнем полюсе почки симптоматическая артериальная гипертензия обусловлена задействованием в патологическом процессе анатомических структур надпочечника, что проявляется повышением уровней вазопрессорных гормонов. Простые кисты среднего сегмента почки при их окололоханочном расположении вызывают компрессию сосудов почечного синуса, что приводит к ишемии почечной паренхимы и развитию АГ посредством активации вазоактивных гормонов ренин-ангиотензиновой системы. Кистозные поражения нижнего полюса почки обуславливают формирование АГ посредством компрессионного давления кисты на нормальную паренхиму почки с развитием ишемии последней.[57]

В литературе встречаются единичные сообщения, свидетельствующие о значительном подавлении функции коры надпочечников при нефролитиазе, однако не теряющие способности к выработке катехоламинов.

Имеются данные, свидетельствующие о вовлечении ренин-ангиотензиновой системы в механизмы камнеобразования в почках через индуцирование увеличения содержания остеопонина, являющегося составной частью почечных камней [134].

В литературных источниках отмечается положительный эффект воздействия на различные звенья РААС у пациентов с нефролитиазом, подвергшихся различным видам оперативного лечения [20; 50]. Изучение влияния ингибитора АПФ кванаприла на состояние внутрпочечной гемодинамики и содержание профибротических цитокинов показало, что через месяц после операции у пациентов, принимавших препарат, снизилось содержание профибротических факторов и наблюдалось улучшение почечного кровотока[50]. Использование прямого ингибитора ренина – алискерина при оперативном лечении нефролитиаза так же привело через один месяц к снижению уровня профибротических медиаторов

тубулоинтерстициального повреждения и нефрофиброза, достоверно улучшились параметры почечного кровотока [20].

Таким образом, вопрос изучения повреждения клубочкового и канальцевого аппарата почек, оказывающих существенное влияние на содержание воды и электролитов в организме через нарушение механизмов гормонального контроля, при мочекаменной болезни до- и после оперативного вмешательства остается актуальным.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В основу клинического исследования положен проспективный анализ эндоскопического лечения пациентов с заболеваниями верхних мочевыводящих путей в период с 2010 по 2014 гг. базе ГБУЗ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, г.Уфы в период с 2010 по 2014 годы. Диагноз МКБ устанавливали на основании данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаков, результатов УЗИ, других инструментальных и лабораторных методов исследований.

В основную группу вошли пациенты в количестве 151 человека, страдающих мочекаменной болезнью, в возрасте от 19 до 82 лет (средний возраст $45,9 \pm 13,7$ лет), из которых женщин – 71 (47,1%), мужчин – 80 человек (52,9 %). Критериями исключения были – беременность, коагулопатии, прием препаратов, подавляющих агрегацию тромбоцитов, болезни дыхательной и сердечно-сосудистой систем в стадии декомпенсации, обострение инфекционно-воспалительных заболеваний, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, аномалии органов мочевой системы с нарушением оттока мочи.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 35 лет.

Количественная характеристика пациентов по полу и возрасту приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных МКБ по полу и возрасту (абс. %)

Пол	Возраст больных (лет)					Всего
	До 30	31-40	41-50	51-60	>60	
Мужчины	9 (6,0%)	14 (9,3%)	23 (15,2%)	22 (14,6%)	12 (7,9%)	80 (52,9%)
Женщины	8 (5,3%)	12 (7,9%)	22 (14,6%)	20 (13,2%)	9 (6,0%)	71 (47,1%)
Всего	17 (11,3%)	26 (17,2%)	45 (35,2%)	42 (27,8%)	21 (13,95)	151 (100%)

Распределение пациентов с МКБ по полу выглядело следующим образом – мужчин 80 человек (52,9%), женщин – 71 (47,1%), что свидетельствовало о более частом возникновении патологии у мужчин (рис. 1).

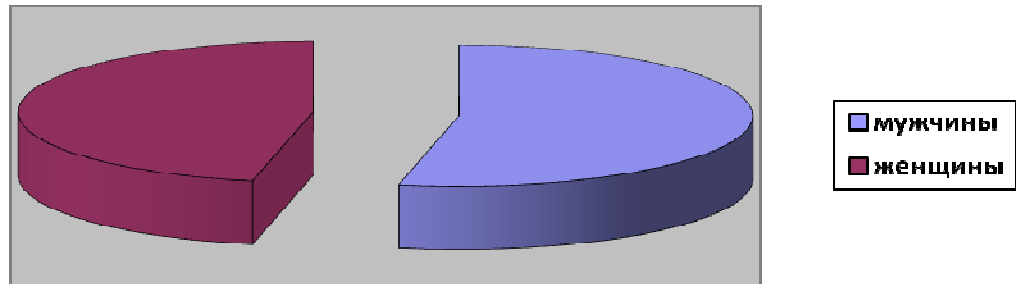


Рисунок 1. Характер распределения пациентов с мочекаменной болезнью по полу (%)

С целью оценки повреждающего воздействия малоинвазивных эндоскопических вмешательств на ткани почки группы распределены в зависимости от вида проводимой трансуретральной контактной литотрипсии – лазерной и пневматической. Данные группы были сопоставимы по полу, возрастному составу, локализации конкремента, его размеров, сроков проведения эндоурологического вмешательства (табл. 2). Эффективность фрагментации достигнута у всех пациентов.

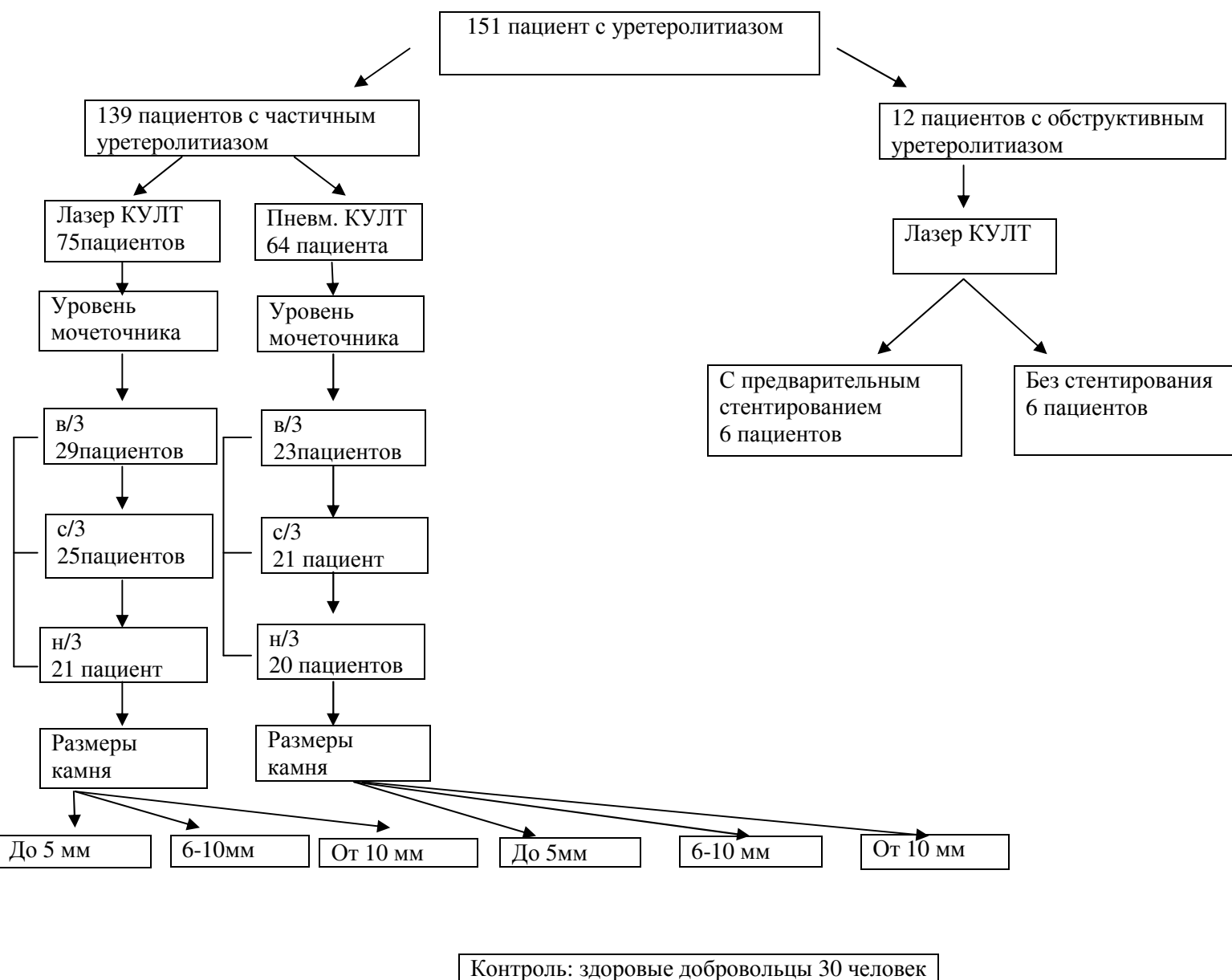
Таблица 2 – Распределение больных в зависимости от локализации камней и использовании различных видов энергии для литотрипсии.

Локализация камня в мочеточнике	лазерная КУЛТ		пневматическая КУЛТ		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Верхняя треть	29	20,84	23	16,5	52	37,3
Средняя треть	25	17,96	21	15,09	46	33,05
Нижняя треть	21	15,09	20	14,37	41	29,46
Всего	75	53,9	64	46,0	139	100

В своем исследовании мы так же учитывали влияние размера камня на эффективность проводимого лечения и степень повреждения в постоперационном периоде клубочкового и канальцевого аппаратов почек. Среди пациентов, больных уролитиазом, камни размером до 5 мм встречались в 35 случаях (25,17 %), от 6 до 10 мм – в 51 случаях (36,7 %), свыше 10 мм – в 53 случаях (38,1 %).

В исследование включались пациенты с одиночными камнями мочеточника, из которых у 139 пациентов отмечалась неполная окклюзия мочеточника и у 12 - полная (рис 2).

Рисунок 2. Распределение больных по группам.



У пациентов с полной окклюзией мочеточника дополнительно исследована эффективность использования предварительного стентирования до начала оперативного вмешательства.

Клинические проявления уретеролитиаза зависели от выраженности обтурации мочеточника камнем, степени нарушения уродинамики.

Среди наиболее распространенных симптомов уrolитиаза у исследуемых пациентов регистрировалась боль, которая выявлялась в 94 % случаев.

Почечная колика при поступлении или в анамнезе наблюдалась у 96 пациентов (63,6 %) из обследованных нами больных. Время с момента начала заболевания до КУЛТ (длительность окклюзии мочеточника) составляло $2,5 \pm 0,5$ суток.

Пострениальной анурии у оперированных нами больных отмечено не было. Расстройства мочеиспускания наблюдались у 53 (35,1%) больных, макрогематурия у 34 (22,5%) пациентов.

Среди всех пациентов рентгенопозитивные камни диагностированы у 108 (71,5%) человек, а рентгенонегативные у 43 (28,5 %) пациентов. У 114 (75,5%) пациентов выявлены оксалатные камни, ураты - у 36 (23,8%) пациентов, у одного (0,7%) - фосфаты. Также у всех пациентов камни имели плотность не более 1000 по шкале НУ. Все пациенты с уретеролитиазом, включенные в исследование, не имели каких-либо клинико-лабораторных проявлений активного пиелонефрита и уровень креатинина и мочевины крови не выходил у них за нормальные физиологические пределы.

2.2. Методы эндохирургического лечения

В нашей работе применялись контактные литотрипторы с различными видами энергий. В 1-ю группу (n=64) вошли пациенты, которым была выполнена контактная пневматическая уретеролитотрипсия, во 2-ю группу (n=75) пациенты, перенесшие контактную лазерную уретеролитотрипсию, в 3-ю группу 12 пациентов с обструктивным уретеролитиазом, перенесшие контактную лазерную уретеролитотрипсию. Пневматическая литотрипсия

выполнялась на аппарате «CALCUSPLIT» фирмы «KARL STORZ» модель: 27750120-1, серийный номер FB2269. Система для пневматической литотрипсии основана на известном принципе молотка, при котором кинетическая энергия болта чисто механически через эластичный удар передается на проксимальный конец интракорпорального зонда (давление на выходе 3,5-5 бар). Фрагментация камня достигается за счет импульсного движения дистальной части зонда, находящейся в контакте с камнем. Кинетическая энергия болта передается на зонд через специальный трансформирующий элемент, что, с одной стороны, приводит к усилению мощности, а с другой стороны позволяет точно настроить отклонение зонда. Среднее количество энергии, переданной на камень вследствие низкой частоты импульса относительно небольшое, от 12 Гц, что предотвращает нагревание зонда и рукоятки.

Основной рабочий элемент данной системы – блок (аппарат, литотриптор), который генерирует и использует энергию сжатого воздуха для дробления камня.

Система (пневматический литотриптор) Карл Шторц для дробления камней носит название Calcusplit® (рис.3).

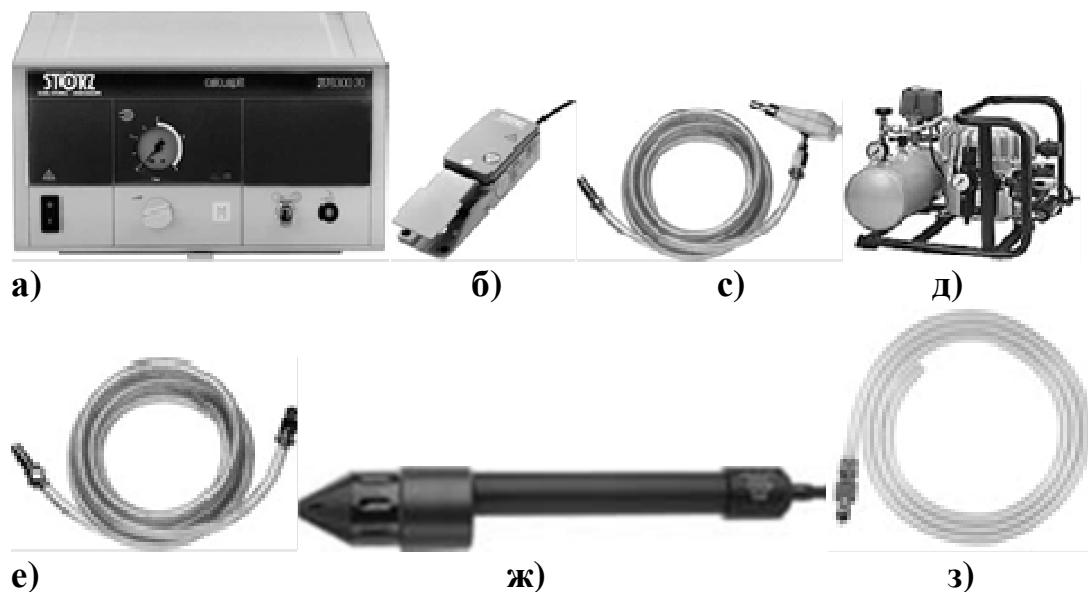


Рисунок 3. Система (пневматический литотриптор) Карл Шторц для дробления камней: а) блок Calcusplit® для создания пневматического импульса, б) педаль,

с)армированная трубка, д) компрессор, е) шланг, ж) рукоятка Calcusplit®,
з)трубка для подсоединения рукоятки к блоку Calcusplit®

Поскольку сам аппарат не предназначен для нагнетания сжатого воздуха, требуется система для подключения аппарата Calcusplit® к центральной системе сжатого воздуха при помощи особого шланга – армированной трубки (рис.3). В условиях отсутствия такой системы, возможно, дополнительно использовать компрессор для нагнетания воздуха со шлангом. Рукоятка Calcusplit® с находящейся внутри нее полостью, в которой располагается подвижной молоточек (рис.3, ж), подключается к блоку Calcusplit® при помощи трубки (рис.3, з).

Зонды Карл Шторц могут быть диаметром от 0,8 до 2 мм и длиной 33.1 либо 39,5 см (рис.3).Нами применялся зонд диаметром 1 мм, длиной 39,5см. Зонд монтируется в рукоятку Calcusplit® и закрепляется.



Рисунок 4.Зонд фирмы Карл Шторц

Зонд является цельнометаллическим, полужестким (хрупким) и имеет закругленную дистальную рабочую часть.

Для визуального обследования мочеточника и контроля за ходом удаления камня применялся уретерореноскоп (рис.5).

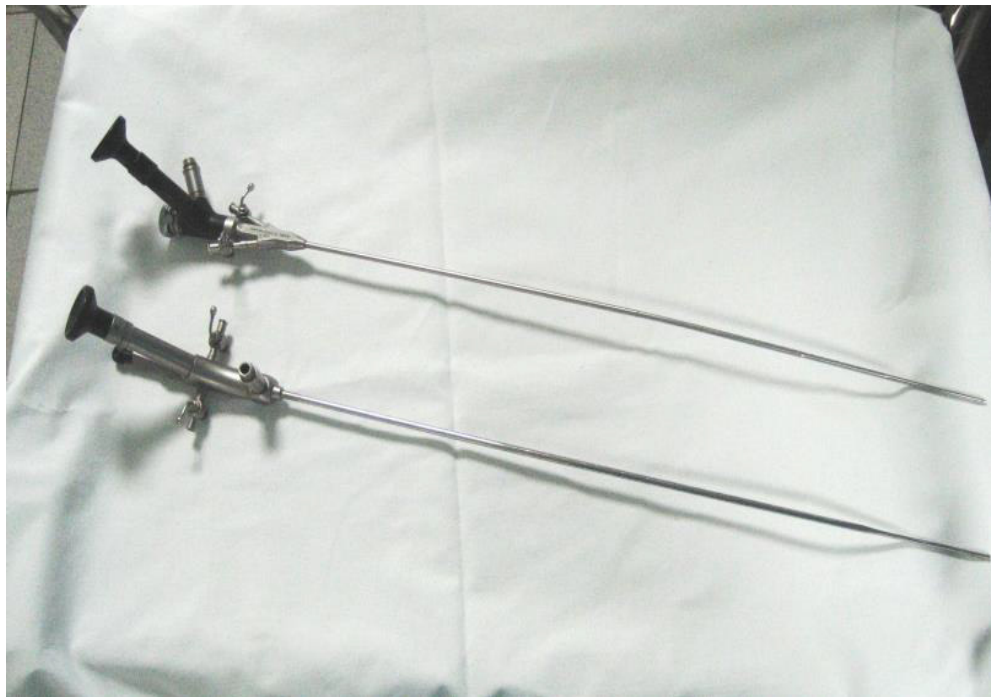


Рисунок 5. Уретерореноскоп фирмы «Karl Storz»

Операцию контактной трансуретеральной литотрипсии выполняли с использованием ригидного уретероскопа. В нашей работе использовались уретерореноскопы производителей фирмы «Karl Storz», которые имели один и два рабочих канала.

В качестве генераторов лазерного излучения нами использовался аппарат «Calculase» фирмы «Karl Storz», модель: 27750120-1, серийный номер FB2269;(рис.6).В работе использовались контактные литотриптеры, обладающие высокой энергией и точностью фокусирования световой волны на камень. Достоинством этого метода является эффективность при всех типах мочевого камня и меньшей степенью травмирования мочевых путей в зоне нахождения камня. К недостаткам метода относится возможность возникновения ожогов мочевых путей [26].

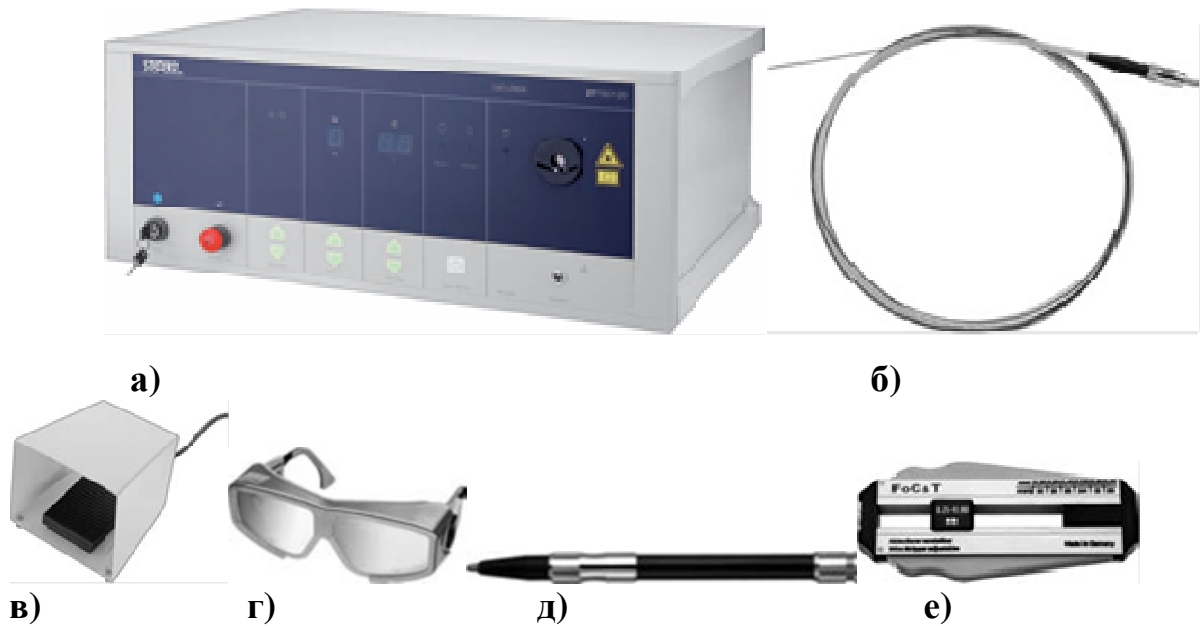


Рисунок 6.Комплект системы CALCULASE: а) основной блок гольмиевой лазерной системы CALCULASE SCB, б) волокно CALCULASE без оболочки, в)однопедальный переключатель, для CALCULASE, г) защитные очки, д) кусачки для многоцветного волокна, е) отделитель для многоцветного волокна

Для выполнения контактной литотрипсии в верхних мочевых путях и почках режимы настройки были следующие: 4-12 Гц и энергии в 0,5; 0,8; 1,2 и 1,7 Дж;

В комплект основного блока гольмиевой лазерной системы CALCULASE SCB входят сетевой кабель, набор ключей, дистанционное блокировочное устройство для двери операционной, соединительный кабель SCB.

Методика ретроградной трансуретральной уретероскопии заключалась в следующем: под спинальной или передуральной анестезией в полость мочевого пузыря вводили уретероскоп с проводником-«струной» в рабочий канал, при этом по дополнительному каналу в постоянном режиме подавался физиологический раствор. После визуализации устья нужного мочеточника в него вводили проводник, по которому в целях безопасности удобства в мочеточник вводили уретероскоп. С помощью камеры для эндовидеохирургических вмешательств изображение полости мочеточника подавалось на экран. На фоне гидродилатации и гидробужирования

мочеточника уретероскоп осторожно проводили вверх по мочеточнику, где после визуализации конкремента проводник извлекали, и по рабочему каналу вводили лазерный оптический зонд. Подача жидкости при этом либо прекращалась вообще, либо в значительной степени уменьшалась, в связи с существующей возможностью миграции конкремента и его фрагментов выше по мочеточнику или в полостную систему почки. Под визуальным контролем проводили контактную литотрипсию конкремента лазерным зондом при лазерной литотрипсии, а при пневматической - пневматическим литотриптером, до мелких пескообразных фрагментов с последующим их «низведением» в полость мочевого пузыря. Во всех случаях после литотрипсии выполняли трансуретеральное дренирование мочеточниковым катетером или мочеточниковым стентом. Также, начиная с предоперационного периода, во всех случаях проводилась периоперационная антибактериальная терапия, которая продолжалась и в послеоперационном периоде. Проводили спазмолитическую, обезболивающую терапию, физиопроцедуры. Осуществляли мониторинг клинических данных, результатов лабораторных, ультразвуковых и рентгенологических исследований.

В качестве анестезиологического пособия использовали спинномозговую анестезию, в 3,3% случаев потребовалось дополнение в виде интубационного наркоза.

Во всех случаях была достигнута полная фрагментация камня. Учитывали длительность операции литотрипсии.

Безопасность оценивали по наличию интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений: повреждение стенки мочеточника (гематома, перфорация), активность мочевой инфекции (озноб, гипертермия $> 37,5^{\circ}\text{C}$), гематурия и ее продолжительность, длительность применения анальгетиков после операции. В качестве косвенного критерия безопасности учитывали необходимость стентирования мочеточника после уретеролитотрипсии.

2.3. Методы обследования пациентов

2.3.1. Лабораторные методы исследования

В комплекс обследования больных с целью уточнения диагноза и определения показаний к операции, выполнялись стандартные методы исследования, включающие такие лабораторные тесты как общий анализ крови, мочи, биохимические тесты. Осуществлялся осмотр смежными специалистами.

При проведении общего клинического анализа крови изучали капиллярную кровь дистальной фаланги пальца руки [47].

Биохимическое исследование венозной крови проводили после забора крови из локтевой вены утром натощак. Определялось содержание общего белка рефрактометрическим методом. Уровень креатинина оценивали калориметрическим методом в щелочном растворе в реакции с пикриновой кислотой, содержание мочевины определяли методом цветной реакции с диацетилмонооксимом, а мочевой кислоты фосфорно-вольфрамовым методом [22].

При проведении общего анализа мочи оценивали ее физические свойства (количество, плотность, прозрачность, цвет, запах), реакцию мочи, содержание белка, анализировали микроскопическую картину осадка.

Лабораторные методы включали определение группы крови и резус-фактора, австралийского антигена, реакции Вассермана. В ходе лечения осуществлялся динамический контроль за показателями анализов крови, мочи, парциальных функций почек, коагулограммы.

2.3.2. Инструментальные методы исследования

Перед проведением оперативного лечения, независимо от выбора доступа и объема предполагаемой операции, включены следующие методы: ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, у мужчин предстательной железы, компьютерная томография почек и забрюшинного

пространства. Рентгенологические исследования проводились на аппарате «Siemens» модель ВD-СХ серийный номер: 2693350, выпуск 1995 г., «Caerstrime», выпуск: 2012 (США), включали обзорную и экскреторную урографию.

Для выполнения экскреторной урографии применялись омнипак 350 мг или урографин 76%. Снимки выполнялись в среднем с интервалом 10, 30 и 60 минут. При отсутствии контрастирования ЧЛС почки производились компрессионная и «отсроченная» урография через 90, 180 минут и позже.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) неоднократно выполнялось всем больным и производилось на аппарате «General Electric Logik – 400», серийный номер 411145УМ6, 1995 г. выпуска; «Toshiba Aplio 500» (Япония), выпуск 2012 г., «Philips Pure Wave Diagnostic Ultrasound System CX-50D», год выпуска 2012 г., секторальным, конвексным датчиками. С помощью УЗИ осуществлялся мониторинг за движением конкремента по мочеточнику и его локализацией, состоянием уродинамики верхних мочевыводящих путей до и после хирургических вмешательств, контролировалась эффективность проводимой терапии.

Контроль фрагментации конкрементов, состояния почек и верхних мочевых путей у всех пациентов осуществляли рентгенологическими и ультразвуковыми исследованиями в ходе вмешательств и на 1-3 сутки после них.

2.3.3. Методы исследование биомаркеров повреждения почек

Определение липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов (NGAL)

Оценка уровня NGAL осуществлялась с применением набора реагентов для иммуноферментных анализов *in vitro* «NGAL Rapid ELISAK it» производства Bio Porto Diagnostics A/S Дания, предназначенного для определения NGAL в моче, плазме или сыворотке крови. Иммуноферментный анализ проводится с микролунках, покрытых мышиными моноклональными

антителами против человеческого NGAL. На первой стадии анализа, исследуемые разведённые (1:50) образцы мочи и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами, а также мышинными моноклональными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена. Несвязавшийся материал удаляется промывкой. После добавления хромогенного субстрата пероксидазы, содержащего тетраметилбензидин, образуется иммунный комплекс: конъюгат NGAL-антител с пероксидазой хрена /NGAL/ NGAL-антител, покрывающих микролунки. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания зависит от концентрации NGAL. После построения калибровочной кривой по результатам образцов калибратов с известным количеством NGAL, рассчитывается концентрация NGAL в исследуемых образцах по калибровочной кривой.

Определение Интерлейкина 18 (ИЛ-18)

Оценку содержания ИЛ-18 в образцах мочи проводили при помощи стандартных наборов «Интерлейкин-18-ИФА-БЕСТ», производства ЗАО «Вектор БЕСТ», г. Новосибирск. Метод основан на «Сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением двух типов моноклональных антител с различной эпитопной специфичностью к интерлейкину 18. На первой стадии анализа, исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами к интерлейкину 18. Имеющийся в образцах ИЛ-18, связывается с иммобилизованными антителами, который при инкубации на втором этапе взаимодействует с конъюгатом №1 (антитела к ИЛ-18 человека с биотином). На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося конъюгата №2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена –

тетраметилбензидина. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна концентрации содержащегося в образце ИЛ-18. Оптическую плотность растворов измеряют при длине волны 450 нм через 2-3 мин после остановки реакции.

Определение цистатина С

Количественную оценку содержания цистатина С в моче определяли стандартными наборами для определения цистатина С иммунотурбидиметрическим методом производства «Alfresa Pharma Corporation», Япония. Принцип действия тест системы основан на иммунологическом анализе частиц дисперсной фазы в золоте. Система содержит частицы коллоидного золота, покрытые специфичными поликлональными антителами против цистатина С. Реакция между коллоидными частицами и цистатином С приводит к образованию комплекса антиген антитело и сопутствующему изменению оптической плотности, величина изменения которой пропорциональна концентрации цистатина С. Изменение уровня поглощения измеряется в течении 5 минут при длинах волн 660 нм (вторичная длина волны) и 540 нм (первичная длина волны). Для определения концентрации цистатина С в исследуемых образцах, полученные значения оптической плотности сравниваются с калибровочными графиками.

2.3.4. Методы определения параметров азотистого и водно-электролитного обмена.

В комплекс обследования были включены определение параметров азотистого и водно-электролитного обмена (мочевина, креатинин, калий, хлориды, осмолярность) в сыворотке крови и моче. Сыворотку получали из крови, взятой натощак, замораживали и хранили при -200 С. Суточную мочу собирали в сухую чистую емкость с консервантом. Осмолярность определяли на криоскопическом осмометре Osmomat 030, концентрацию электролитов - на автоматическом анализаторе Easy Lyte (Medica, США), уровень креатинина и мочевины - на анализаторе Hitachi 902 кинетическим методом. Альдостерон,

адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол, определяли при помощи иммуноферментного метода на микропланшетном фотометре Stat Fax-2100 (США).

2.4. Достоверность и обоснованность результатов исследования

Методы статистической обработки полученных данных.

Для математической обработки результатов исследования использовался пакет программ Statistica 6.0 for Windows (2001). При соответствии распределения признака закону нормального распределения данные представлялись в виде среднего квадратического отклонения $M \pm m$, обрабатывались вариационно-статистическим методом с использованием t-критерия с последующей оценкой по таблице Стьюдента. При отсутствии нормального распределения данных результаты представляли в виде медианы значений и межквартильного интервала ($Me [25\%; 75\%]$). Достоверность межгрупповых различий оценивалась по критерию (U) Манна–Уитни. Различия расценивались как значимые при $p \leq 0,05$. Связи признаков устанавливались с использованием корреляционного анализа по Спирмену.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико - функциональная характеристика пациентов с мочекаменной болезнью до и после проведения КУЛТ

У всех пациентов отмечалось одностороннее поражение мочевыводящих путей. Характер распределения всех пациентов по возрасту, свидетельствует о преимущественном поражении пациентов трудоспособного возраста – в возрасте от 30 до 59 лет (рис.7).

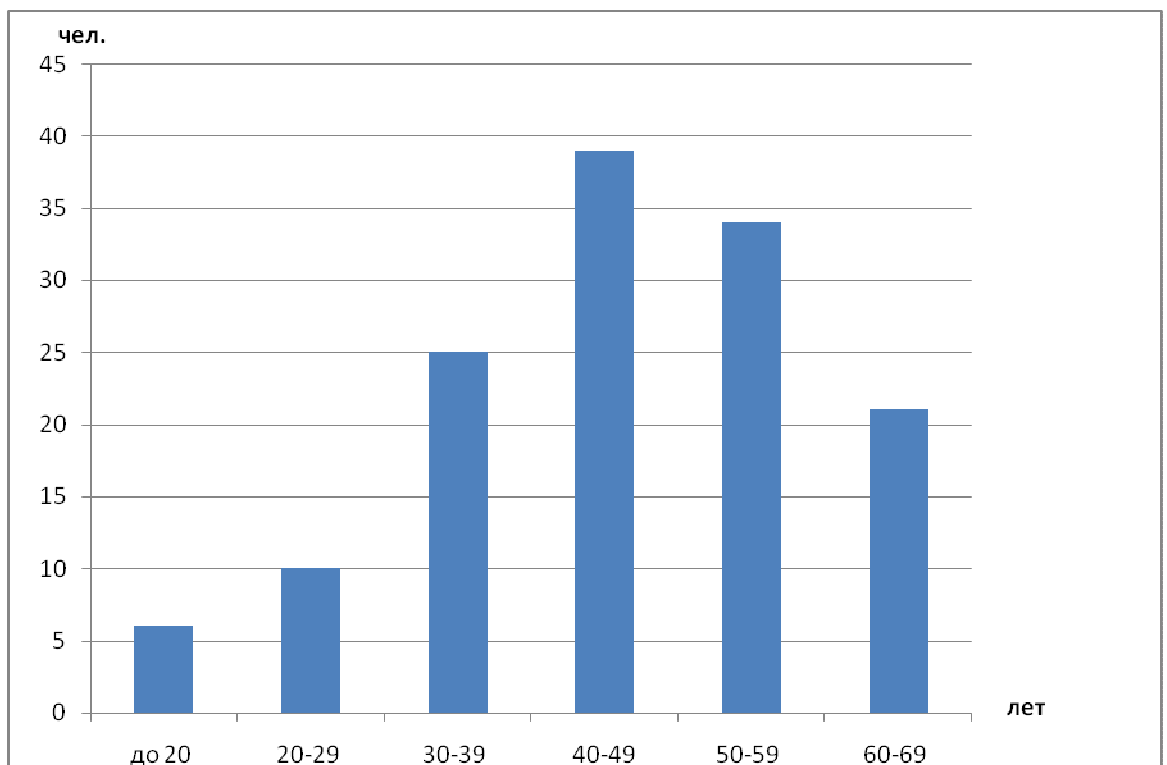


Рисунок 7. Распределение всех больных МКБ по возрасту

Среди наиболее распространенных жалоб у больных уролитиазом были отмечены интенсивные приступообразные боли поясничной области, выявляемые у 64% из всех больных. На периодические тупые боли жаловались 32% заболевших. Иррадиация боли происходила как по внутренней поверхности бедра, так и в соответствующую подвздошно-паховую область на стороне поражения.

У 75,4% из всех пациентов были жалобы на головную боль, нарушения аппетита, раздражительность, плохой сон. Подобная симптоматика обусловлена явлениями интоксикации, в связи с нарушениями пассажа мочи, а так же болевым синдромом, оказывающим психотравмирующее действие на больных уролитоазом.

Результаты клинико-лабораторного изучения состояния мочи и мочеотделения свидетельствуют о преобладании в этой группе больных микрогематурии (54,7%), однако в 22,3% из всех случаев была отмечена и макрогематурия, возникающая у больных нефролитоазом в результате травмы форникальных вен вследствие повышения внутрилоханочного давления (табл. 3) Дизурия чаще наблюдалась у пациентов с расположением камня в нижней трети мочеточника.

Таблица 3 – Клинико-лабораторные показатели у больных уролитоазом до проведения КУЛТ

Параметры		Абсолютное число	(%)
Моча	Макрогематурия	34	22,5
	Микрогематурия	83	55,0
	Лейкоцитурия	63	41,7
	Протеинурия	71	47,1
	Дизурия	65	43,0

Клинико-лабораторные показатели в подгруппах соответствовали таковым всех пациентов с уролитоазом. Проведение сравнительной оценки эффективности использования различных видов энергии при проведении КУЛТ позволило установить, что оба метода эффективны (табл. 4). Они позволяют достичь полного удаления камня за одну процедуру в 100 % случаев, однако время, затраченное на выполнение операции в группе с применением лазерной КУЛТ достоверно больше ($p \leq 0,05$).

Таблица 4 – Показатели эффективности оперативного вмешательства при КУЛТ с использованием лазерной и пневматической энергии, $M \pm m$

Показатели	Пневматическая КУЛТ	Лазерная КУЛТ	p
Время оперативного вмешательства в мин	32±3,7	45±5,4	p≤0,05
Полная фрагментация камня в ходе одной процедуры %	98,6	98,8	p≥0,05

Сравнение безопасности использования таких видов энергий как лазерной и пневматической при выполнении контактной уретеролитотрипсии выявило, что общий процент осложнений в группе пациентов после пневматической уретеролитотрипсии составляет 8,6%, что несколько больше, чем в группе лазерной уретеролитотрипсии (табл. 5).

Таблица 5 – Осложнения после контактной уретеролитотрипсии с использованием лазерной и пневматической энергии, абс. (%)

Характер осложнений	Пневматическая КУЛТ		Лазерная КУЛТ	
	абс.	%	абс.	%
Гематурия	3	4,3	2	2,5
Инфекции мочевыводящих путей	2	2,9	2	2,5
Повреждения слизистой мочеточника	1	1,4	1	1,2
Итого:	6	8,6	5	6,2

Частота осложнений в подгруппах соответствовали таковым всех пациентов с уролитиазом. Следует отметить, что в нашем исследовании не было пациентов, имевших более одного осложнения.

3.2. Динамика содержания липокалина (NGAL) при различных методах лечения у пациентов с частичной обструкцией мочеточника

Исследование содержания NGAL у пациентов нефролитиазом при локализации камня в нижней трети мочеточника показало достоверное повышение уровня биомаркера по сравнению со здоровыми добровольцами до проведения КУЛТ только при размерах камня от 6 мм и выше (табл. 6).

Таблица 6– Динамика содержания NGAL при локализации камня в нижней трети мочеточника. Me [25%; 75%], нг/мл

Показатели	Лазерная КУЛТ	Пневматическая КУЛТ
Контроль n=15	0,122 [0,0; 0,2]	
Размер камня до 5 мм	n=6	n=6
до операции	0,14 [0,10; 0,17] p ₁ =0,5285	0,22 [0,09; 0,33] p ₁ =0,1953; p ₂ =0,4704
через 2 ч. после КУЛТ	0,70 [0,32; 1,33] p ₁ =0,0011*	0,45 [0,42; 0,58] p ₁ =0,0004*; p ₂ =0,7479
через 1 сутки после КУЛТ	1,19 [0,75; 1,4] p ₁ =0,0004*	1,38 [1,13; 1,76] p ₁ =0,0005*; p ₂ =0,3367
через 7 суток после КУЛТ	0,38 [0,32; 1,2] p ₁ =0,0019*	0,70 [0,63; 0,96] p ₁ =0,0004*; p ₂ =0,5745
Размер камня 6 - 10 мм	n=7	n=7
До операции	0,66 [0,51; 0,71] p ₁ =0,006*	0,48 [0,38; 0,64] p ₁ =0,0004; p ₂ =2480
через 2 ч. после КУЛТ	1,43 [0,62; 2,03] p ₁ =0,0002*	1,49 [0,59; 1,99] p ₁ =0,0063; p ₂ =8747
через 1 сутки после КУЛТ	3,23 [2,47; 3,9] p ₁ =0,0001*	2,33 [2,11; 3,69] p ₁ =0,0001* p ₂ =0,7456
через 7 суток после КУЛТ	1,23 [1,09; 1,78] p ₁ =0,0001*	1,40 [1,06; 1,80] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,7525
Размер камня свыше 10 мм	n=8	n=7
До операции	1,22 [0,76; 1,67] p ₁ =0,0001*	1,74 [0,90; 1,62] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,4702
через 2 ч. после КУЛТ	1,57 [1,43; 1,94] p ₁ =0,0001*	1,51 [1,28; 1,72] p ₁ =0,0001; p ₂ =0,9616
через 1 сутки после КУЛТ	3,44 [3,37; 3,75] p ₁ =0,0001*	4,72 [1,28; 5,89] p ₁ =0,000*1; p ₂ =0,3120
через 7 суток после	1,35 [1,14; 1,54]	1,36 [0,90; 2,23]

КУЛТ	$p_1=0,0001^*$	$p_1=0,0001^*$ $p_2=0,7003$
------	----------------	-----------------------------

Примечание:*достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p_1 -различия с контролем, p_2 -различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ.

При размере камня от 6 до 10 мм уровень NGAL был в среднем в 3 раза выше, чем в группе контроля ($p=0,006$), а при размере камней выше 10 мм – в 10,2 раза ($p= 0,004$). При наличии в нижней трети мочеточника более мелких камней (менее 5 мм) показатели различались незначительно. Достоверных различий в показателе между группами пациентов, подвергнутых лазерной и пневматической КУЛТ, до момента оперативного вмешательства выявлено не было. Последующее применение малоинвазивного удаления камней мочеточника с использованием различных видов энергии привело к еще большей мочевой экскреции NGAL зависящей так же от размера камней.

После проведения лазерной КУЛТ у пациентов, имеющих камни мочеточника менее 5 мм, отмечено достоверное повышение уровня NGAL в сравнении с дооперационными значениями. Через 2 часа было зарегистрировано повышение содержания NGAL в 5 раз, которое еще больше увеличилось на 1-е сутки – в 8,5 раз ($p=0,0004$). На 7-е сутки так же регистрировалось усиление мочевой экскреции NGAL в 3,7 раз ($p=0,0019$). В группе пациентов с аналогичным размером камней в нижней трети мочеточника, подвергшихся пневматической КУЛТ, динамика содержания NGAL была подобна группе лазерной КУЛТ, хотя повышение было более выраженным на 1-е сутки, однако достоверности различий между группами выявить не удалось.

Изучение динамики NGAL в постоперационном периоде у пациентов, имеющих камни размером от 6 до 10 мм в нижней трети мочеточника, показало, что наибольшее повышение уровня биомаркера отмечалось на 1-е сутки (табл. 6). В обеих группах – лазерной и пневматической КУЛТ, повышение было статистически значимым и составляло в среднем в 4 раза по

сравнению с дооперационным уровнем. К концу периода наблюдения уровень липокалина снизился, но по-прежнему был достоверно выше в сравнении с дооперационными значениями. Сравнение между группами показало, что несколько более высокий уровень липокалина в группе лазерной КУЛТ отмечен на 1-е сутки, хотя и не подтвержденный статистически. Этот факт, возможно, объясняется более длительным проведением процедуры лазерной КУЛТ и соответственно более длительным повышением внутрилоханочного давления. Однако на 7-е сутки уровень мочевого NGAL в группе лазерной КУЛТ был несколько ниже в сравнении с пневматической КУЛТ. Следовательно, процесс восстановления в группе лазерной КУЛТ протекал быстрее.

Наиболее существенные изменения в содержании биомаркера отмечались у пациентов, имеющих камни нижней трети мочеточника размером свыше 10 мм. Повышение уровня NGAL регистрировалось через сутки после воздействия в группах лазерной и пневматической КУЛТ, в 2,8 раза ($p=0,0001$) и 3,9 ($p=0,0001$) соответственно. К концу периода наблюдения показатели находились на дооперационном уровне.

При локализации камня в дистальном отделе мочеточнике степень повреждения нефрона в наибольшей степени зависит от размера камня и не коррелирует с видом используемой для разрушения камня энергией. Таким образом, при наличии камней в нижней трети мочеточника уровень NGAL достоверно выше уровня контроля (здоровые добровольцы) при камнях размером от 6 мм и выше. Максимальное повышение содержания NGAL при воздействии лазерной и пневматической контактной уретеролитотрипсии отмечается на первые сутки после операции. Достоверных различий в уровне липокалина при использовании различных видов энергии не выявлено, что позволяет рекомендовать лазерную и пневматическую КУЛТ при наличии камней в нижней трети мочеточника размером до 15 мм.

Анализ содержания NGAL в моче при локализации камней в средней трети мочеточника показал, что до момента операции достоверно высокие

значения биомаркера выявлялись при размере камней от 6 мм и выше как при расположении камней в нижней трети мочеточника (табл. 7). При наличии камней до 5 мм через 2 часа содержание NGAL превышало норму в 5 раз при использовании лазерной КУЛТ ($p=0,0004$) и в 3 раза при использовании пневматической КУЛТ ($p=0,0003$). Однако через сутки уровень липокалина в группе с использованием пневматической КУЛТ был выше значений группы лазерной КУЛТ, хотя статистически разница не была достоверной. На 7-е сутки показатели снизились до дооперационного уровня. Во все сроки наблюдения достоверных различий при использовании лазерной и пневматической КУЛТ не выявлено.

Таблица 7– Динамика содержания NGAL при локализации камня в средней трети мочеточника Me [25%; 75%], нг/мл

Показатели	Лазерная КУЛТ	Пневматическая КУЛТ
Контроль n=15	0,122 [0,0; 0,2]	
Размер камня до 5 мм	n=8	n=7
до операции	0,14 [0,065; 0,85] $p_1=4168$	0,16 [0,13; 0,17] $p_1=0,1773$; $p_2=0,4928$
через 2 ч. после КУЛТ	0,61 [0,35; 0,91] $p_1=0,0004^*$	0,44 [0,31; 0,47] $p_1=0,0003^*$; $p_2=0,3541$
через 1 сутки после КУЛТ	0,91 [0,48; 1,0] $p_1=0,0001^*$	1,32 [0,84; 1,93] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,1321$
через 7 суток после КУЛТ	0,58 [0,31; 0,87] $p_1=0,0006^*$	0,63 [0,39; 0,78] $p_1=0,0002$; $p_2=0,6849$
Размер камня 6 - 10 мм	n=9	n=7
До операции	0,97 [0,3; 1,44] $p=0,0055^*$	1,27 [0,75; 1,85] $p_1=0,0015^*$; $p_2=0,5241$
через 2 ч. после КУЛТ	1,44 [0,79; 2,1] $p_1=0,002^*$	2,24 [1,35; 2,6] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,1325$
через 1 сутки после КУЛТ	3,49 [2,7; 5,23] $p_1=0,0002^*$	3,47 [1,37; 3,73] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,4179$
через 7 суток после КУЛТ	1,42 [0,33; 2,3] $p_1=0,0001^*$	1,74 [0,95; 2,24] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,6434$
Размер камня свыше 10 мм	n=8	n=7
До операции	1,22 [0,73; 2,15] $p_1=0,0004^*$	1,49 [0,74; 1,96] $p_1=0,0002^*$; $p_2=0,9430$
через 2 ч. после КУЛТ	1,47 [1,32; 2,15] $p_1=0,0001^*$	1,73 [1,32; 2,13] $p_1=0,0019^*$ $p_2=0,0080^*$

через 1 сутки после КУЛТ	3,44 [2,03; 5,68] p ₁ =0,0004*	6,01 [5,4; 7,35] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,0027*
через 7 суток после КУЛТ	1,14 [0,75; 1,9] p ₁ =0,0004*	2,49 [1,98; 3,0] p ₁ =0,0002*; p ₂ =0,0027*

Примечание: *достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p₁-различия с контролем, p₂-различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ.

Содержание NGAL в моче при камнях средней трети мочеточника размером от 6 до 10 мм было так же резко повышено в сравнении с контрольными значениями. Наиболее высокие значения отмечались на 1-е сутки после использования КУЛТ независимо от вида энергии, причем на 7-е сутки показатели были так же повышены по сравнению с дооперационным уровнем в группе лазерной и пневматической КУЛТ – на 46,4 % и 37% соответственно. Хотя в группе больных, пролеченных с использованием пневматической КУЛТ, значения были выше во все сроки наблюдения по сравнению с группой пациентов, которым применяли лазерную КУЛТ, достоверность статистически не была подтверждена. Следовательно, лечение камней средней трети мочеточника размером от 6 до 10 мм при использовании лазерной и пневматической КУЛТ равноценно.

При оценке экскреции с мочой NGAL у пациентов с камнями среднего отдела мочеточника размером свыше 10 мм выявлены наибольшие значения содержания биомаркера по сравнению с его уровнем при камнях аналогичной локализации, но меньшего размера. Следует отметить, что уровень NGAL достоверно выше в группе пациентов, пролеченных с применением пневматической КУЛТ как через 2 часа ($p=0,0080$), так и на первые сутки ($p=0,0027$). Этот факт свидетельствует о более предпочтительном использовании лазерной КУЛТ в лечении этой категории больных. Восстановление в послеоперационный период так же лучше протекало при использовании в качестве энергии лазера.

Наиболее высокие значения экскреции NGAL с мочой были отмечены у пациентов с локализацией камня в проксимальном отделе мочеточника. Удаление камней в данной области представляет определённые трудности в связи с необходимостью прохождения ригидным уретероскопом физиологических сужений мочеточника в нижней и средней трети. Промывание ирригационной жидкостью создаёт опасность проникновения инфекции в вышележащие отделы мочевыводящих путей, кроме того контактная уретеролитотрипсия создаёт условия для дислокации камня в лоханку или чашку почки. Оценка содержания маркера повреждения почечной ткани – NGAL подтвердила факт наличия существенной почечной дисфункции у данной группы больных (табл. 8). Уровень сывороточного креатинина во всех данных случаях не был повышен.

Таблица 8– Динамика содержания NGAL при локализации камня в верхней трети мочеточника. Me [25%; 75%], нг/мл

Показатели	Лазерная КУЛТ	Пневматическая КУЛТ
Контроль n=15	0,122 [0,0; 0,2]	
Размер камня до 5 мм	n=10	n=6
до операции	0,29 [0,05*; 0,32] p ₁ =0,6128	0,33 [0,07; 0,78] p ₁ =0,1693; p ₂ =0,3525
через 2 ч. после КУЛТ	0,42 [0,31; 0,49] p ₁ =0,0008*	0,44 [0,33; 0,99] p ₁ =0,0003* p ₂ =0,3173
через 1 сутки после КУЛТ	1,41 [1,04; 1,76] p ₁ =0,0004*	1,76 [1,03; 1,99] p ₁ =0,0001* p ₂ =0,5197
через 7 суток после КУЛТ	0,88 [0,52; 1,12] p ₁ =0,0005*	0,74 [0,32; 1,01] p ₁ =0,0012*; p ₂ =0,3901
Размер камня 6 - 10 мм	n=10	n=9
До операции	1,38 [0,94; 1,82] p ₁ =0,00003*	1,32 [0,99; 1,58], p ₁ =0,00016* p ₂ =0,9699
через 2 ч. после КУЛТ	2,08 [0,4; 1,21] p=0,0256	2,25 [1,6; 2,4] p ₁ =0,0003*; p ₂ =0,0256*
через 1 сутки после КУЛТ	4,2 [3,53; 5,19] p ₁ =0,0001*	8,1 [4,9; 9,3] p ₁ =0,00003*; p ₂ =0,0343*
через 7 суток после КУЛТ	1,0 [0,7; 1,3] p ₁ =0,00003*	3,65 [2,4; 6,2] p ₁ =0,0029*; p ₂ =0,0025*
Размер камня свыше 10 мм	n=9	n=8
До операции	1,74 [0,91; 2,01] p ₁ =0,0003*	1,75 [0,43; 2,9] p ₁ =0,0011*; p ₂ =0,5660

через 2 ч. после КУЛТ	2,01 [1,48; 2,75] $p_1=0,0067^*$	2,15 [1,95; 2,8] $p_1=0,0002^*$; $p_2=0,8389$
через 1 сутки после КУЛТ	3,37 [1,44; 4,2] $p_1=0,00006^*$	8,97 [6,6; 9,8] $p_1=0,00005^*$; $p_2=0,0054^*$
через 7 суток после КУЛТ	1,90 [0,95; 2,9] $p_1=0,00006^*$	3,98 [2,32; 6,15] $p_1=0,00005^*$ $p_2=0,0772$

Примечание: * достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p_1 -различия с контролем, p_2 -различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ.

Значения биомаркера достоверно были превышены по сравнению со здоровыми добровольцами при размерах конкрементов от 6 до 10 мм (в 11 раз, $p=0,0003$), и в еще большей мере при размерах камня свыше 10 мм (в 14,2 раза, $p=0,0003$).

Независимо от использования различных видов энергии в лечении пациентов данной группы пики наиболее высоких значений NGAL приходятся на 1-е сутки, что свидетельствует о вовлечении в процесс дистальных канальцев почек. Наиболее выраженные изменения в выделении NGAL с мочой отмечаются в послеоперационный период при размерах камня от 6 мм и выше.

Сравнительная оценка использования различных методов проведения КУЛТ показала, что при размере камня до 5 мм, существенных различий не отмечается, оба метода весьма эффективны в удалении конкрементов. При более крупных камнях предпочтительнее использовать лазерную КУЛТ. Так, при камнях размером от 6 до 10 мм при использовании лазерной КУЛТ на 1-е сутки уровень NGAL был ниже в 2 раза по сравнению с пневматической КУЛТ ($p=0,0343$), на 7-е сутки в 3,6 раза ($P=0,0025$).

Таким образом, лазерная КУЛТ является наиболее предпочтительным методом, поскольку минимальна вероятность смещения конкремента, достигается более низкодисперсная фрагментация камня, а, следовательно, и вероятность повреждения стенок мочеточника минимальна. К недостаткам метода следует отнести более продолжительное время дробления, составляющее в среднем $45 \pm 5,4$ мин., что во многом обусловлено критичным снижением

визуализации вследствие формирования облака мелкодисперсной взвеси и необходимостью остановки для восстановления визуального контроля.

Анализ содержания NGAL и оценка достоверности различий в зависимости от расположения камня в мочеточнике выявил, что максимально его уровень был повышен (в 7 раз) при локализации конкремента в верхней трети мочеточника (рис. 8). Высокие уровни мочевого NGAL при камнях проксимального отдела мочеточника, вероятнее, обусловлены более высокими показателями внутрилоханочного давления по сравнению с локализацией камней в дистальных отделах мочеточника.

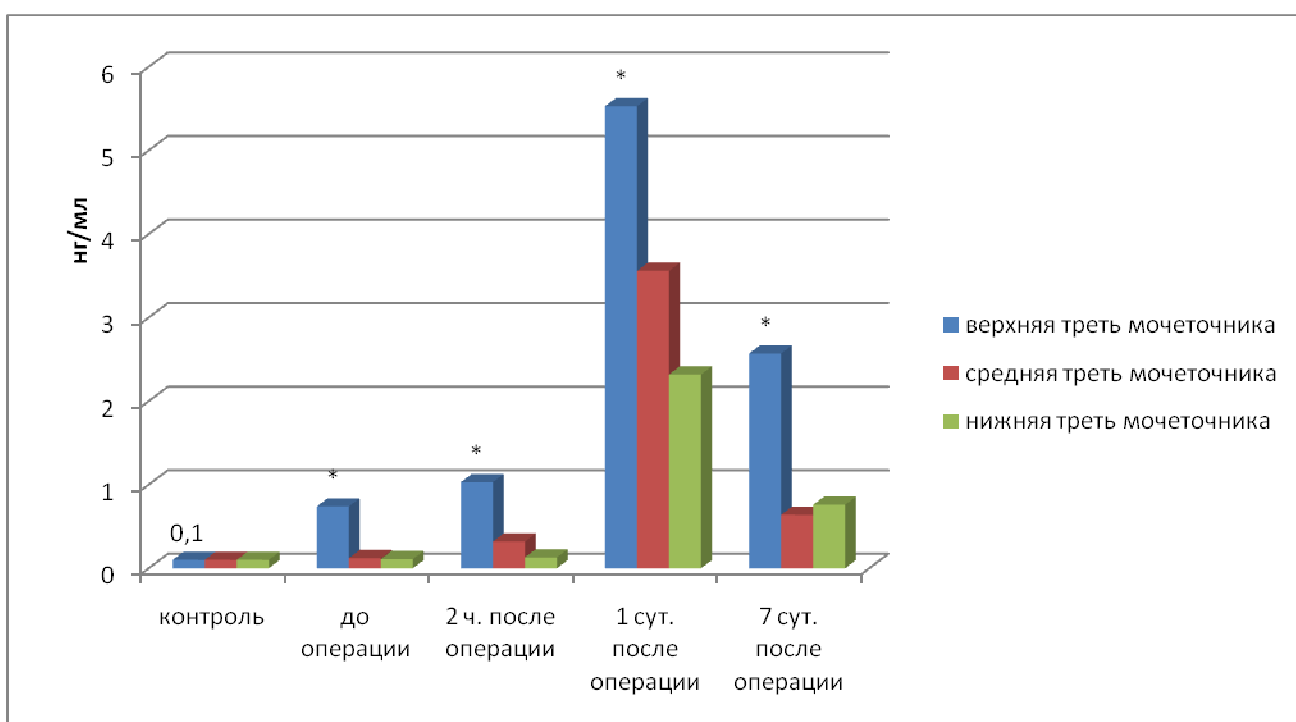


Рисунок 8. Динамика содержания NGAL в моче в зависимости от локализации конкремента в мочеточнике, * $p \leq 0,05$ различия в показателях по сравнению с контролем

Эндоурологическое вмешательство в виде контактной литотрипсии камня верхней трети мочеточника приводило к росту NGAL в моче через 2 часа - в 10 раз; через сутки - в 55 раз; через 7 суток - уровень NGAL превышал контрольные значения в 25 раз. При камнях средней трети мочеточника уровень NGAL через 2 часа 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.

Таким образом, в ответ на повреждение эпителия канальцев в течение нескольких часов происходит экспрессия гена NGAL и повышение его синтеза с целью стимулирования пролиферации и восстановления клеток в дистальных частях нефрона. Другой функцией массового синтеза NGAL является антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный уrogenитальный тракт [5].

3.3. Динамика содержания $\beta 2$ микроглобулина при различных методах выполнения КУЛТ у пациентов с частичной обструкцией мочеточника

Изучение содержания $\beta 2$ микроглобулина в моче пациентов, имеющих конкременты в верхней трети мочеточника, показало, что исходные параметры цитокина превышали уровни содержания биомаркера здоровых добровольцев в 7-25 раз в зависимости от размера камня и вида выбранной для его разрушения энергии. Наибольшие значения показателя регистрировались при более крупных камнях и при пневматической КУЛТ (табл. 9).

Таблица 9– Динамика содержания $\beta 2$ микроглобулина при локализации камня в верхней трети мочеточника Me [25%; 75%], нг/мл

Показатели	Лазерная КУЛТ	Пневматическая КУЛТ
Контроль n=15	0,1 [0.0; 0.2]	
Размер камня до 5 мм	n=6	n=7
до операции	0,86 [0,56; 1,12] p ₁ =0,0042*	0,78[0,45; 1,04] p ₁ =0,003*; p ₂ =0,8099
через 2 ч. после КУЛТ	1,70 [1,05; 1,99] p ₁ =0,0003*	2,86 [1,98; 3,15] p ₁ =0,005*; p ₂ =0,1093
через 1 сутки после КУЛТ	1,23 [0,76; 1,44] p ₁ =0,0005*	1,31 [0,76; 1,48] p ₁ =0,0003* p ₂ =0,7479
через 7 суток после КУЛТ	0,37 [0,25; 0,76] p ₁ =0,015*	0,85 [0,48; 0,96] p ₁ =0,0015*; p ₂ =0,1720
Размер камня 6 - 10 мм	n=9	n=9
До операции	2,5 [1,1; 3,4] p ₁ =0,0028*	1,66 [1,5; 2,24] p ₁ =0,0004*; p ₂ =0,4015

через 2 ч. после КУЛТ	2,9 [1,8; 3,9] p ₁ =0,00004*	4,9 [3,98; 5,58] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,0134
через 1 сутки после КУЛТ	1,76 [1,39; 2,34] p ₁ =0,0003*	5,98 [4,47; 6,14] p ₁ =0,0005*; p ₂ =0,0092*
через 7 суток после КУЛТ	1,12 [0,9; 1,44] p ₁ =0,0001*	2,14 [1,7; 3,21] p ₁ =0,00004*; p ₂ =0,0243*
Размер камня свыше 10 мм	n=10	n=10
До операции	3,6 [2,4; 4,8] p ₁ =0,02*	2,2 [1,57; 2,76] p ₁ =0,0003*; p ₂ =0,0963
через 2 ч. после КУЛТ	4,9 [3,8; 6,4] p ₁ =0,0003*	5,16 [3,35; 7,4] p ₁ =0,00003*; p ₂ =0,9698
через 1 сутки после КУЛТ	1,71 [1,41; 2,21] p ₁ =0,00002*	8,33 [7,06; 10,46] p ₁ =0,00003* p ₂ =0,0016*
через 7 суток после КУЛТ	1,22 [1,00; 1,5] p ₁ =0,004*	4,55 [3,3; 5,07] p ₁ =0,0007*; p ₂ =0,001*

Примечание: * достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p₁-различия с контролем, p₂-различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ.

Размер камня в мочеточнике до 5 мм выполнение КУЛТ с использованием различных видов энергии привело к существенному повышению содержания β_2 микроглобулина в моче уже через 2 часа после оперативного вмешательства. Так, при применении лазерной КУЛТ уровень исследуемого цитокина повысился на 97%, а при использовании пневматической КУЛТ – в 3,6 раза. Однако уже на первые сутки содержание β_2 микроглобулина снизилось как в группе пациентов с проведенной лазерной КУЛТ, так и пневматической КУЛТ, хотя параметры цитокина превышали дооперационный уровень в обеих группах на 43 % и 67% соответственно. На 7-е сутки показатель в группе больных с применением лазера стал ниже дооперационных значений на 57%, а с применением пневматики был выше дооперационного уровня всего на 43%, однако по-прежнему превышая показатели здоровых добровольцев в 3,7 и 6,5 раз соответственно.

Следовательно, при размере камня до 5 мм более низкие показатели содержания биомаркера повреждения почечной ткани регистрировались в

группе пациентов с применением лазерной КУЛТ, хотя достоверность различий статистически не подтверждалась.

Изучение динамики содержания биомаркера при наличии конкрементов в верхней трети мочеточника размером от 6 до 10 мм показало, что дооперационный уровень содержания биомаркера превышал значения здоровых добровольцев в 16-25 раз. Проведение оперативного вмешательства привело к росту показателя через 2 часа, однако в группе с использованием лазера повышение было незначительным – на 16%, а при использовании пневматической энергии более существенным – в 3 раза. Достоверность различий в показателях между группами подтверждена статистически ($p=0,0134$). На первые сутки содержание β_2 микроглобулина уменьшилось и стало в группе лазерной КУЛТ ниже дооперационных значений на 30%, а в группе пневматической КУЛТ напротив, превысило дооперационный уровень в 3,6 раза. На 7 е сутки в группе с использованием лазерной КУЛТ показатель снизился в еще большей степени, став на 50% ниже дооперационных значений, а в группе пациентов с использованием пневматической КУЛТ достиг дооперационного уровня. В сравнении с группой здоровых добровольцев даже спустя 7 суток после оперативного вмешательства содержание β_2 микроглобулина оставалось повышенным как при использовании энергии лазера, так и пневматики в 11 раз и 21 раз соответственно.

Таким образом, при размере камня от 6 до 10 мм наибольший уровень β_2 микроглобулина наблюдается на протяжении первых суток после оперативного вмешательства. Использование лазерной КУЛТ предпочтительнее, так как содержание биомаркера в этой группе в послеоперационном периоде достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе пневматической КУЛТ.

У пациентов, имеющих конкременты верхней трети мочеточника размером свыше 10 мм, дооперационный уровень содержания биомаркера был наиболее высоким по сравнению с показателями пациентов, имеющих камни аналогичной локализации меньших размеров. Превышение параметра по

отношению к уровню показателей здоровых добровольцев составило 20-30 раз. Через 2 часа после операции содержание β_2 микроглобулина в моче пациентов после лазерной КУЛТ повысилось на 36%, а в группе пациентов после пневматической КУЛТ более значительно – в 2,3, раза. На первые сутки динамика содержания биомаркера в двух группах пациентов была неоднозначной, поскольку после применения лазерной КУЛТ количественный уровень биомаркера стал ниже дооперационного, а в группе после пневматической КУЛТ продолжал расти, превысив дооперационные значения в 3,8 раз. На седьмые сутки регистрировалось снижение содержания β_2 микроглобулина в обеих группах, однако содержание биомаркера в двух группах пациентов достоверно различалось ($p=0,001$), что свидетельствует о меньшем вовлечении в процесс клеток канальцев у пациентов, перенесших КУЛТ с использованием энергии лазера.

Следовательно, при наличии конкрементов в верхней трети мочеточника дооперационный уровень β_2 микроглобулина зависит от размера камня. Послеоперационная динамика содержания биомаркера свидетельствует о более благоприятном восстановлении почечных функций у пациентов, леченных с применением энергии лазера.

При изучении динамики содержания β_2 микроглобулина у пациентов с локализацией камня в средней трети мочеточника установлено, что дооперационный уровень значений биомаркера превышал значения показателя здоровых добровольцев в 5,7 – 27,5 раз. Столь значительный разброс значений во многом определяется размером конкремента (табл. 10).

При размере камня до 5 мм дооперационные значения были выше уровня биомаркера здоровых добровольцев в 5,7 – 6,5 раза. После выполнения КУЛТ показатели превышали дооперационные значения: в 1,6 раза при применении лазерной КУЛТ и 2,1 раза при использовании пневматической КУЛТ. На первые сутки показатели еще несколько повысились, а на 7-е сутки содержание биомаркера повреждения почек резко упало: в группе с использованием лазерной КУЛТ стало ниже дооперационного уровня на 37%, а в группе с

применением пневматической энергии всего на 20% превысив дооперационные значения.

Несмотря на более высокое содержание β_2 микроглобулина в группе пневматической КУЛТ, достоверность различий между группами в зависимости от вида используемой энергии при выполнении КУЛТ статистически не подтвердилась.

Следовательно, при размере камня до 5 мм наиболее высокие значения содержания биомаркера отмечаются через 2 часа и на первые сутки после оперативного вмешательства. Эффективны оба вида энергии при выполнении КУЛТ.

Изучение динамики содержания β_2 микроглобулина у пациентов, имеющих в средней трети мочеточника конкременты от 6 до 10 мм, выявило превышение дооперационных значений по сравнению с контролем в 24,0-27,0 раз (табл. 10).

Таблица 10– Динамика содержания β_2 микроглобулина при локализации камня в средней трети мочеточника Me [25%; 75%], нг/мл

Показатели	Лазерная КУЛТ	Пневматическая КУЛТ
Контроль n=15	0,1 [0,01; 0,2]	
Размер камня до 5 мм	n=8	n=7
до операции	0,65 [0,39; 0,77] $p_1=0,0001^*$	0,56 [0,37; 0,74] $p_1=0,0003^*$; $p_2=0,6744$
через 2 ч. после КУЛТ	1,03 [0,89; 1,65] $p_1=0,0001^*$	1,16 [0,92; 1,75] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,5992$
через 1 сутки после КУЛТ	1,15 [1,00; 1,17] $p_1=0,0003^*$	1,17 [0,11; 2,23] $p_1=0,0152^*$; $p_2=0,7520$
через 7 суток после КУЛТ	0,44 [0,24; 0,64] $p_1=0,0025^*$	0,69 [0,28; 0,97] $p_1=0,0059^*$; $p_2=0,4005$
Размер камня 6 - 10 мм	n=8	n=7
до операции	2,72 [1,57; 3,65] $p_1=0,0002^*$	2,43 [1,88; 3,06] $p_1=0,0001^*$ $p_2=0,5628$
через 2 ч. после КУЛТ	3,37 [2,31; 4,52] $p_1=0,0002^*$	4,6 [3,07; 5,45] $p_1=0,0001$; $p_2=0,4179$
через 1 сутки после КУЛТ	4,44 [2,24 7,42] $p_1=0,0001^*$	6,46 [2,50; 8,13] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,8170$
через 7 суток после КУЛТ	1,22 [0,96; 1,44] $p_1=0,0002^*$	1,75 [0,85; 2,84] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,4515$

Размер камня свыше 10 мм	n=7	n=7
до операции	2,86 [0,19; 5,25] p ₁ =0,0137*	2,75 [1,45; 3,24] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,7751
через 2 ч. после КУЛТ	5,19 [3,45; 7,42] p ₁ =0,0003*	5,94 [3,72; 7,15] p ₁ =0,0002*; p ₂ =0,8864
через 1 сутки после КУЛТ	6,13 [3,25; 7,35] p ₁ =0,0003*	6,96 [4,39; 7,56] p ₁ =0,0002*; p ₂ =0,0864
через 7 суток после КУЛТ	1,37 [1,14; 1,56] p ₁ =0,0005*	1,97 [1,44; 3,14] p ₁ =0,0006*; p ₂ =0,1741

Примечание: * достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p₁-различия с контролем, p₂-различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ.

После выполнения КУЛТ с использованием лазерной и пневматической энергии уровень биомаркера повысился через 2 часа в 12,3 и 18,9 раз соответственно. Не первые сутки рост содержания β_2 микроглобулина продолжился, и значения достигли максимальных величин, превысив исходные показатели в 16,3 раза в группе лазерной КУЛТ и в 18,9 раза в группе пневматической КУЛТ. В дальнейшем, происходило снижение содержания биомаркера, и на 7-е сутки наблюдения уровень β_2 микроглобулина в обеих группах был ниже дооперационных значений. Однако по сравнению со здоровыми добровольцами показатели оставались повышенными в обеих группах в 12-17 раз ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об отсутствии полной нормализации состояния почечных канальцев. Статистическое сравнение уровня биомаркера в двух группах не выявило достоверных различий, хотя в группе пациентов у которых КУЛТ выполнялась с использованием пневматической энергии, отмечена тенденция к более высокому значению показателя.

Таким образом, при локализации камня от 6 до 10 мм в средней трети мочеточника наиболее высокие значения показателя отмечаются на 1-е сутки после выполнения КУЛТ, выполнение оперативного вмешательства допустимо как с использованием энергии лазера, так и пневматической энергии.

Анализ содержания биомаркера при размере камней средней трети мочеточника, превышающих 10 мм, установлено, что содержание β_2 микроглобулина было достоверно выше показателей контроля ($p \leq 0,01$) в 27,6-28,6 раз (табл. 10). После оперативного вмешательства с использованием энергии лазера уровень β_2 микроглобулина через 2 часа стал выше дооперационных значений в 18,1 раза, а на 1-е сутки стал выше в 19,3 раза. При использовании пневматической энергии содержание β_2 микроглобулина изменялось аналогично – через 2 часа превышение дооперационных значений составило в 21,6 раза, а через сутки - в 25,3 раза. На 7-е сутки содержание биомаркера в обеих группах упало ниже уровня дооперационных значений, но оставалось достоверно выше показателей содержания биомаркера здоровых добровольцев в 13,7 и 19,7 раз ($p \leq 0,001$) в зависимости от применения энергии лазера или пневматической энергии при выполнении КУЛТ. Достоверность различий в показателях между пневматической КУЛТ и лазерной КУЛТ была подтверждена на 1-е сутки ($p \leq 0,05$).

Таким образом, при размерах конкрементов, превышающих 10 мм, уровень биомаркера наиболее высокий на протяжении первых суток после проведения операции. Подтвержденная достоверность различий в содержании биомаркера между группами позволяет отдать предпочтение лазерной КУЛТ при выполнении операций по удалению конкрементов такого размера.

Изучение динамики содержания β_2 микроглобулина у пациентов с локализацией камня в нижней трети мочеточника показало, что, как и при камнях другой локализации, дооперационные значения зависели, прежде всего, от размеров конкремента (табл. 10).

Таблица 11 – Динамика содержания β_2 микроглобулина при локализации камня в нижней трети мочеточника Me [25%; 75%], нг/мл

Показатели	Лазерная КУЛТ	Пневматическая КУЛТ
Контроль n=15	0,1 [0,0; 0,2]	
Размер камня до 5 мм	n=6	n=6
до операции	0,26 [0,13; 0,98] $p_1=0,0386^*$	0,20 [0,15; 0,42] $p_1=0,0386^*$; $p_2=0,8099$

через 2 ч. после КУЛТ	1,40 [0,39; 2,75] p ₁ =0,0015*	0,68 [0,33; 0,94] p ₁ =0,0008*; p ₂ =0,5218
Через 1 сутки после КУЛТ	1,18 [0,75; 1,45] p ₁ =0,0015*	1,06 [0,39; 1,18] p ₁ =0,0042*; p ₂ =0,3367
Через 7 суток после КУЛТ	0,25 [0,15; 0,75] p ₁ =0,0386*	0,34 [0,15; 0,96] p ₁ =0,0054*; p ₂ =0,8099
Размер камня 6 - 10 мм	n = 7	n = 7
до операции	0,83 [0,43; 1,57] p ₁ =0,0025*	1,06 [0,44; 1,50] p ₁ =0,0059*; p ₂ =0,7927
Через 2 ч. после КУЛТ	1,33 [1,20; 1,98] p ₁ =0,0001*	2,07 [1,4; 2,78] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,1257
Через 1 сутки после КУЛТ	0,85 [0,35; 1,12] p ₁ =0,0001*	1,46 [1,06; 1,95] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,0312*
Через 7 суток после КУЛТ	0,39 [0,24; 0,64] p ₁ =0,0025*	0,35 [0,14; 0,96] p ₁ =0,0182*; p ₂ =0,8746*
Размер камня свыше 10 мм	n = 8	n = 7
до операции	1,72 [1,39; 1,97] p ₁ =0,0001*	1,90 [1,41; 1,99] p ₁ =0,0001* p ₂ =0,7128
через 2 ч. после КУЛТ	2,23 [1,46; 2,97] p ₁ =0,0001*	2,73 [2,25; 3,02] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,2698
Через 1 сутки после КУЛТ	1,07 [0,7; 1,25] p ₁ =0,0001*	1,68 [1,3; 2,02] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,0156*
Через 7 суток после КУЛТ	0,32 [0,12; 0,59] p ₁ =0,0152*	0,47 [0,33; 0,9] p ₁ =0,0010*; p ₂ =0,2698

Примечание: *- достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p₁-различия с контролем, p₂-различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ

Превышение уровня биомаркера в моче составляло от 2,0 до 19,0 раз по сравнению со значениями показателей здоровых добровольцев.

При размерах конкрементов до 5 мм дооперационный уровень содержания β_2 микроглобулина превышал значения контроля в 2,0 – 2,6 раз. Через 2 часа после выполнения лазерной КУЛТ значения биомаркера превысили дооперационный уровень в 5,4 раза. На первые сутки показатель стал несколько ниже, но по-прежнему превышал исходные значения в 4,5 раза. Через 2 часа после выполнения пневматической КУЛТ, содержание β_2 микроглобулина было выше дооперационных значений в 3,4 раза, а через сутки в 5,3 раза. На 7-е сутки в обеих группах пациентов содержание

биомаркера существенно снизилось – в группе лазерной КУЛТ стало на уровне дооперационных значений, а в группе пневматической КУЛТ превышало исходные данные на 70%.

Оценка достоверности различий показала, что разница в показателях между группами носила лишь характер тенденции. Следовательно, выполнение КУЛТ привело к повышению уровня биомаркера на протяжении первых суток, после чего отмечалось падение содержания цитокина. Оба способа выполнения КУЛТ демонстрируют свою равную эффективность при дефрагментации конкрементов размером до 5 мм.

При размере конкрементов нижней трети мочеточника от 6 до 10 мм исходные параметры содержания биомаркера превышали значения здоровых добровольцев в 5,3 – 10,6 раз. Выполнение лазерной КУЛТ привело к повышению показателя через 2 часа после операции на 60%, а на первые сутки значения снизились до исходного уровня. На 7-е сутки содержание β_2 микроглобулина стало на 50% ниже дооперационного уровня, но выше показателей здоровых добровольцев в 3,9 раза. Выполнение пневматической КУЛТ привело через 2 часа к повышению уровня биомаркера на 95%, а к концу первых суток показатели несколько снизились, но по-прежнему превышали на 37% исходные значения. К седьмым суткам значения цитокина были ниже исходного уровня на 67%, но превышали показатели здоровых добровольцев в 35 раз. Статистическое сравнение показателей двух групп выявило достоверность различий в содержании β_2 микроглобулина на первые сутки ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о более благоприятном течении восстановительного периода при использовании энергии лазера во время оперативного вмешательства.

Изучение динамики содержания β_2 микроглобулина у пациентов с конкрементами нижней трети мочеточника размеров свыше 10 мм показало, что дооперационные значения показателя превышали значения контроля в 17,2 – 19,0 раз. Выполнение КУЛТ привело к росту содержания цитокина в обеих группах. Применение лазерной КУЛТ привело через 2 часа к росту значений на

29%, и на 43% использование пневматической КУЛТ. К концу первых суток содержание β_2 микроглобулина упало ниже дооперационных значений – в группе лазерной КУЛТ на 82%, а в группе пневматической КУЛТ на 76%, однако уровни биомаркера не достигли показателей контроля, оставаясь выше в 3,2 и 4,7 раза ($p \leq 0,05$) соответственно. Оценка достоверности различий в показателях выявила достоверно более высокие значения содержания биомаркера на 1-е сутки ($p \leq 0,05$) после применения пневматической КУЛТ.

Таким образом, при размере конкремента нижней трети мочеточника, превышающем 10 мм, наиболее высокое содержание β_2 микроглобулина отмечается в первые 2 часа после операционного воздействия. Оперативное вмешательство по дефрагментации камня лучше выполнять с использованием энергии лазера.

С целью выявления влияния месторасположения камня в мочеточнике на динамику содержания β_2 микроглобулина в моче было проанализировано содержание биомаркера в зависимости от расположения камня в верхней трети, средней трети и нижней трети мочеточника (рис. 9). Установлено, что при локализации камня в верхней трети мочеточника уровень β_2 микроглобулина превышал контрольные значения в 33 раза. Через 2 часа после операции уровень β_2 микроглобулина продолжал возрастать, превышая исходный: при локализации камня в верхней трети мочеточника - в 2 раза, в средней трети мочеточника – в 12 раз, в нижней трети – в 9 раз, что, несомненно, отражало непосредственное повреждающее воздействие КУЛТ на эпителий проксимальных канальцев.

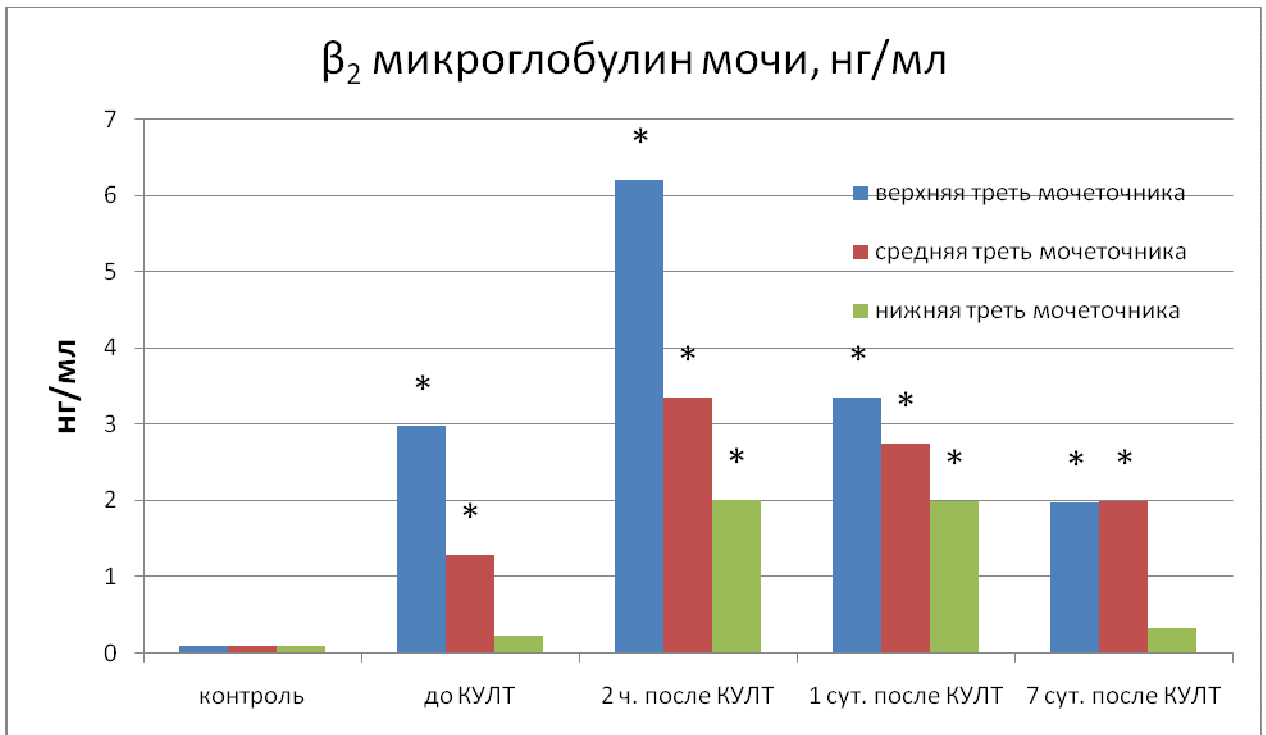


Рисунок 9. Динамика содержания β_2 микроглобулина в моче в зависимости от локализации конкремента в мочеточнике, * $p \leq 0,05$ различия в показателях по сравнению с контролем

Таким образом, β_2 микроглобулин является информативным биомаркером при мочекаменной болезни, как до оперативного вмешательства, так и в ближайшем послеоперационном периоде. В отличие от уровня NGAL максимальное увеличение содержания β_2 микроглобулина происходит в первые часы после трансуретерального вмешательства. На фоне окклюзии камнем мочеточника уже до операции отмечалось повышение содержания этого маркера в моче. Причем чем выше был уровень окклюзии, тем больше была концентрация β_2 микроглобулина в моче.

3.4. Динамика содержания ИЛ-18 при различных методах выполнения КУЛТ у пациентов с частичной обструкцией мочеточника

При расположении камня в верхней трети мочеточника исходный уровень ИЛ-18 не зависел от размера камня, поскольку наиболее высокие значения

содержания биомаркера регистрировались при размере камней от 6 до 10 мм (табл. 12).

Таблица 12– Динамика содержания ИЛ-18 при расположении камня в верхней трети мочеточника в зависимости от вида используемой энергии и размера камня Me [25%; 75%], пг/мл

Показатели	Лазерная КУЛТ	Пневматическая КУЛТ
Контроль n=15	0,1 [0,00; 0,02]	
Размер камня до 5 мм	n=10	n=6
до операции	0,44 [0,24; 1,07] p ₁ =0,001*	0,67 [0,03; 0,96] p ₁ =0,0087*; p ₂ =0,8864
Через 2 ч. после КУЛТ	1,96 [1,52; 3,44] p ₁ =0,001*	1,44 [0,96; 3,86] p ₁ =0,0006*; p ₂ =0,6682
Через 1 сутки после КУЛТ	1,34 [0,96; 1,72] p ₁ =0,001*	1,0 [0,10; 2,74] p ₁ =0,0088*; p ₂ =0,7751
Через 7 суток после КУЛТ	0,37 [0,15; 0,98] p ₁ =0,001*	0,55 [0,10; 0,98] p ₁ =0,0006*; p ₂ =0,9430
Размер камня 6 - 10 мм	n=10	n=9
До операции	2,27 [1,39; 3,00] p ₁ =0,0001*	2,15 [1,65; 2,60] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,8798
Через 2 ч. после КУЛТ	22,97 [19,82; 27,87] p ₁ =0,0002*	37,5 [15,48; 44,15] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,2265
Через 1 сутки после КУЛТ	6,17 [3,447; 33] p ₁ =0,0002*	14,89 [12,87; 18,44] p ₁ =0,0002*; p ₂ =0,0065*
Через 7 суток после КУЛТ	2,33 [1,61; 3,01] p ₁ =0,0012*	11,85 [7,14; 13,15] p ₁ =0,0001*; p ₂ =0,0002*
Размер камня свыше 10 мм	n=9	n=8
До операции	0,99 [0,0; 1,14] p ₁ =0,1036	0,35 [0,03; 0,96] p ₁ =0,0203*; p ₂ =0,5922
Через 2 ч. после КУЛТ	12,32 [5,97; 17,48] p ₁ =0,0026*	15,76 [10,30; 35,14] p ₁ =0,0002*; p ₂ =0,3538
Через 1 сутки после КУЛТ	5,76 [2,76; 10,96] p ₁ =0,0026*	5,78 [2,96; 15,34] p ₁ =0,0026*; p ₂ =0,6583
Через 7 суток после КУЛТ	2,15 [0,35; 6,35] p ₁ =0,0002*	7,96 [3,27; 15,07] p ₁ =0,0002*; p ₂ =0,0469*

Примечание: * достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p₁-различия с контролем, p₂-различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ.

Использование различных видов энергии при выполнении уретеролитотрипсии привело к росту показателя, наиболее выраженному через

2 часа после проведения оперативного вмешательства, а в дальнейшие периоды наблюдения значения биомаркера падали. Так, при размере камня до 5 мм через 2 часа после операции с использованием лазерной КУЛТ содержание ИЛ-18 возросло в 4,4 раза ($p=0,001$), а пневматической КУЛТ в 2,1 раза ($p=0,001$). На первые сутки показатели несколько снизились, хотя и были существенно выше дооперационного уровня – при лазерной КУЛТ в 3,0 раза ($p=0,001$), при пневматической КУЛТ – на 49% ($p=0,0088$). К 7-м суткам уровень ИЛ-18 был ниже дооперационного уровня в обеих группах – на 18%, но все же оставался в 3-5 раз выше содержания цитокина в группе здоровых добровольцев. Сравнительная оценка содержания цитокина при использовании лазера и пневматической энергии не выявила статистически значимых различий между группами.

При размере камней от 6 до 10 мм повышение содержания цитокина было наибольшим в сравнении с уровнем ИЛ-18 при более крупных или более мелких размерах камней, что свидетельствует об отсутствии зависимости между величиной камня и содержанием цитокинов как и в предыдущей группе. Через 2 часа после хирургического вмешательства в группе лазерной КУЛТ значения ИЛ-18 превысили дооперационный уровень в 10 раз, а в группе пневматической КУЛТ в 1,7 раза. Через сутки показатели снизились, но оставались выше дооперационного уровня в группах с использованием лазерной и пневматической КУЛТ в 2,7 и 6,9 раза соответственно. На 7-е сутки содержание ИЛ-18 в группе лазерной КУЛТ приблизилось к дооперационному уровню, а в группе пневматической КУЛТ оставалось в 5 раз выше, что свидетельствует о более выраженном послеоперационном повреждении канальцев при использовании пневматической энергии. По сравнению с группой здоровых добровольцев уровень исследуемого цитокина оставался достоверно выше в десятки раз.

При статистическом анализе различий содержания цитокина в группах с использованием различных видов энергии установлено, что использование лазерной КУЛТ при лечении камней подобного размера более

предпочтительно, поскольку в группе с использованием пневматической КУЛТ на 1-е и 7-е сутки уровень ИЛ-18 был достоверно выше в 2,4 раза ($p=0,0065$) и 5 раз ($p=0,0002$) соответственно по сравнению с группой пациентов, у которых применялась лазерная энергия для дробления конкрементов.

Анализ содержания ИЛ-18 при размере камня свыше 10 мм показал, что динамика повышения содержания цитокина соответствовала предыдущим группам, поскольку наибольшие значения отмечались через 2 часа после операции по устранению мочеточниковой окклюзии. Достоверное повышение содержания цитокина в 12 раз отмечалось в группе лазерной КУЛТ и в 45 раз в группе пневматической КУЛТ. К концу периода наблюдения значения показателей были в 2 раза выше в группе лазерной КУЛТ и в 22 раза в группе пневматической КУЛТ. Достоверность различий между группами пневматической и лазерной КУЛТ выявлялась на 7-е сутки ($p=0,0469$).

Таким образом, по данным содержания ИЛ-18 в моче при конкрементах верхней трети мочеточника более предпочтительно использовать лазерную КУЛТ.

При проведении литотрипсии у пациентов с нахождением конкремента в средней трети мочеточника обнаружено повышение содержания провоспалительного цитокина еще до начала операции, поскольку его дооперационный уровень у больных МКБ был повышен в 3-10 раз по сравнению с группой здоровых добровольцев, причем степень повышения так же не зависела от размера камня. После удаления уретральной обструкции средней трети мочеточника, значения содержания ИЛ-18 были наибольшими через 2 часа при размере камня свыше 5 мм и на протяжении первых суток при размере камня до 5 мм (табл. 13).

При размере камней до 5 мм показало, что содержание цитокина через 2 часа после операции увеличилось на 52% в группе пациентов после лазерной КУЛТ и в 6,6 раза при использовании пневматической КУЛТ. На первые сутки уровень цитокина в группах с различными видами энергии остался на уровне тех же значений.

Таблица 13– Динамика содержания ИЛ-18 при локализации камня в средней трети мочеточника в зависимости от вида используемой энергии и размера камня Me [25%; 75%], пг/мл

Показатели	Лазерная КУЛТ	Пневматическая КУЛТ
Контроль n=15	0,1 [0,00; 0,02]	
Размер камня до 5 мм	n=8	n=7
до операции	1,05 [0,19; 1,66] p ₁ =0,0046*	0,35 [0,03; 1,33] p ₁ =0,0087*; p ₂ =0,6015
Через 2 ч. после КУЛТ	1,60 [0,73; 3,09] p ₁ =0,0003**	2,32 [1,56; 5,76] p ₁ =0,0006*; p ₂ =0,2472
Через 1 сутки после КУЛТ	1,76 [1,1; 3,96] p ₁ =0,0003	2,56 [0,35; 4,01] p ₁ =0,0088; p ₂ =0,9897
Через 7 суток после КУЛТ	0,77 [0,34; 1,29] p ₁ =0,0003*	1,35 [0,76; 1,44] p ₁ =0,0006*; p ₂ =0,3846
Размер камня 6 - 10 мм	n=8	n=7
до операции	1,37 [0,91; 1,7] p ₁ =0,0006*	0,55 [0,22; 1,89] p ₁ =0,0046*; p ₂ =0,3248
Через 2 ч. после КУЛТ	7,12 [2,44; 8,17] p ₁ =0,0087*	10,72 [9,17; 12,16] p ₁ =0,0003*; p ₂ =0,2265
Через 1 сутки после КУЛТ	3,7 [2,21; 5,32] p ₁ =0,0006*	3,39 [2,65; 4,04] p ₁ =0,0003*; p ₂ =0,7723
Через 7 суток после КУЛТ	0,99 [0,66; 1,76] p ₁ =0,006*	1,98 [1,41; 2,15] p ₁ =0,0003*; p ₂ =0,0205*
Размер камня свыше 10 мм	n=7	n=7
до операции	1,03 [0,76; 1,34] p ₁ =0,001*	0,94 [0,33; 1,76] p ₁ =0,0006*; p ₂ =0,4751
Через 2 ч. после КУЛТ	8,63 [5,66; 10,32] p ₁ =0,001*	9,76 [5,76; 12,32] p ₁ =0,0006*; p ₂ =0,7751
Через 1 сутки после КУЛТ	3,88 [2,32; 10,87] p ₁ =0,001*	5,47 [0,96; 9,32] p ₁ =0,0006*; p ₂ =0,8862
Через 7 суток после КУЛТ	1,26 [0,97; 1,56] p ₁ =0,001*	2,98 [1,04; 3,56] p ₁ =0,0005*; p ₂ =0,1526

Примечание: * достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p₁-различия с контролем, p₂-различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ.

К 7-м суткам у пациентов после использования при выполнении КУЛТ энергии лазера содержание ИЛ-18 стало ниже дооперационного уровня на 30%, однако после использования пневматической КУЛТ уровень цитокина

превышал дооперационный уровень в 3,8 раза. В тоже время проведенный статистический анализ не выявил различий между группами пациентов с лазерной и пневматической КУЛТ, что свидетельствует об эффективности обоих методов при операциях по устранению частичной мочеточниковой обструкции.

При конкрементах мочевых путей размером от 6 до 10 мм, уровень исследуемого цитокина у пациентов был максимальным через 2 часа после проведенного оперативного вмешательства, и превышал дооперационные значения в группе лазерной КУЛТ в 5 раз ($p=0,0087$), а в группе пневматической КУЛТ в 19 раз ($p=0,0003$). В дальнейшем показатели в обеих группах постепенно снижались и через неделю в группе лазерной КУЛТ значения были ниже дооперационного уровня на 25%, хотя в группе пневматической КУЛТ оставались выше в 3,9 раза. Различия между группами по виду используемой энергии у пациентов в эти сроки были статистически достоверны ($p=0,0205$).

При размере конкремента свыше 10 мм послеоперационная динамика содержания ИЛ-18 оставалась аналогичной – с максимальным повышением содержания цитокина через 2 часа после устранения частичной обструкции мочевыводящих путей. В группе пациентов с использованием лазерной КУЛТ содержание цитокина повысилось в 10,4 раза ($p=0,0006$), в группе пациентов с пневматической КУЛТ – в 10,4 раза ($p=0,0006$). На первые сутки произошло снижение концентрации цитокина в 2-3 раза в обеих группах, а на 7-е сутки в группе лазерной КУЛТ показатель лишь на 22 % превышал дооперационный уровень и в 3 раза в группе пациентов после применения пневматической КУЛТ.

Таким образом, у пациентов с наличием конкрементов в средней трети мочеточника ИЛ-18 является «ранним» маркером наличия почечного повреждения, поскольку самые высокие значения показателя определяются в первые 2 часа после оперативного вмешательства. Более высокое содержание ИЛ-18 в моче у пациентов после использования пневматической энергии

свидетельствует о более выраженном повреждении канальцев почек. Данный факт выявляется при дроблении конкрементов, превышающих 5 мм.

Определение содержания ИЛ-18 у пациентов с конкрементами в нижней трети мочеточника показало, что дооперационный уровень содержания цитокина значительно превышал показатели здоровых добровольцев: при размере камня до 5 мм – в 1,3-1,9 раз, при более крупных конкрементах – в среднем в 10 раз (табл. 14).

Таблица 14– Динамика содержания ИЛ-18 при локализации камня в нижней трети мочеточника в зависимости от вида используемой энергии и размера камня Me [25%; 75%], пг/мл

Показатели	Лазерная КУЛТ	Пневматическая КУЛТ
Контроль n=15	0,1 [0,00; 0,02]	
Размер камня до 5 мм	n=6	n=6
до операции	0,13 [0,01; 0,24] p ₁ =0,0663*	0,19 [0,05; 0,75] p ₁ =0,0175*; p ₂ =0,2963
Через 2 ч. после КУЛТ	0,60 [0,22; 1,04] p ₁ =0,001*	0,94 [0,66; 1,22] p ₁ =0,001*; p ₂ =0,5732
Через 1 сутки после КУЛТ	0,1 [0,03; 0,90] p ₁ =0,0176*	0,48 [0,04; 1,02] p ₁ =0,0186*; p ₂ =0,6298
Через 7 суток после КУЛТ	0,02 [0,0; 0,1] p ₁ =0,3696	0,04 [0,00; 0,30] p ₁ =0,3340*; p ₂ =0,7435
Размер камня 6 - 10 мм	n=7	n=7
до операции	1,15 [0,08; 1,45] p ₁ =0,0165*	1,28 [0,8; 2,14] p ₁ =0,0046*; p ₂ =0,4945
Через 2 ч. после КУЛТ	4,54 [3,25; 6,05] p ₁ =0,0003*	6,55 [4,53; 8,64] p ₁ =0,0003*; p ₂ =0,1272
Через 1 сутки после КУЛТ	1,68 [0,88; 2,28] p ₁ =0,0003*	4,36 [2,52; 6,95] p ₁ =0,0003*; p ₂ =0,0087*
Через 7 суток после КУЛТ	0,80 [0,31; 1,00] p ₁ =0,0003*	1,04 [0,93; 1,56] p ₁ =0,0004*; p ₂ =0,1033*
Размер камня свыше 10 мм	n=8	n=7
до операции	1,03 [0,77; 1,52] p ₁ =0,0026*	1,14 [0,34; 1,89] p ₁ =0,0046*; p ₂ =0,6998
Через 2 ч. после КУЛТ	7,8 [4,28; 10,22] p ₁ =0,0002*	8,27 [4,39; 17,01] p ₁ =0,0003*; p ₂ =0,5001
Через 1 сутки после КУЛТ	2,14 [0,98; 4,77] p ₁ =0,0026*	4,89 [2,27; 7,82] p ₁ =0,0046*; p ₂ =0,1774
Через 7 суток после КУЛТ	0,96 [0,15; 1,77]	1,15 [0,37; 1,97]

	$p_1=0,0203^*$	$p_1=0,0016^*$; $p_2=0,7730$
--	----------------	-------------------------------

Примечание:*достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p_1 -различия с контролем, p_2 -различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ.

Послеоперационные значения показателя были наибольшими через 2 часа после выполнения КУЛТ, что выявлялось, как было показано выше и при камнях другой локализации. Так, при удалении камней размером до 5 мм уровень ИЛ-18 через 2 часа повысился в 6-9 раз, при удалении камней величиной от 6 до 10 мм – в 45-60 раз, а при удалении конкрементов, превышающих 10 мм – в 70-80 раз. Начиная с первых суток, содержание цитокина постепенно снижалось и к концу седьмых суток при размере камня до 5 мм приближалось к значениям содержания ИЛ-18 здоровых добровольцев, а при более крупных конкрементах достигая значений дооперационного уровня, хотя по отношению к здоровым добровольцам оставалось повышенным в 8-10 раз. Сравнение эффективности использования различных видов энергии показало, что при наличии камней до 5 мм эффективность как пневматической, так и лазерной КУЛТ примерно одинаковы. Однако при более крупных конкрементах значения содержания ИЛ-18 были более высокими в группе пациентов, которым проводилась пневматическая КУЛТ, причем различия между группами были подтверждены статистически на 1-е сутки ($p=0,0,87$).

Проведенное исследование показывает, что ИЛ-18 может использоваться как ранний маркер повреждения почек, поскольку наибольший уровень биомаркера отмечался через 2 часа после оперативного вмешательства. Однако содержание биомаркера не всегда определяется размером камня и локализации его в мочеточнике, хотя в ходе исследования наблюдались более высокие значения показателя при средних и крупных конкрементах. Данный факт свидетельствует о более выраженном тубулоинтерстициальном повреждении, что диктует необходимость назначения этой группе пациентов нефропротективной терапии.

3.5. Динамика содержания цистатина крови и мочи при различных методах выполнения КУЛТ у пациентов с частичной обструкцией мочеточника.

Изучение динамики содержания цистатина С в крови при различных методах выполнения КУЛТ у пациентов с частичной обструкцией мочеточника установлено, что как до начала оперативного вмешательства, так и после него достоверных различий в содержании цитокина не установлено, что свидетельствует о его низкой диагностической ценности при частичной обструкции мочеточника(рис.10).

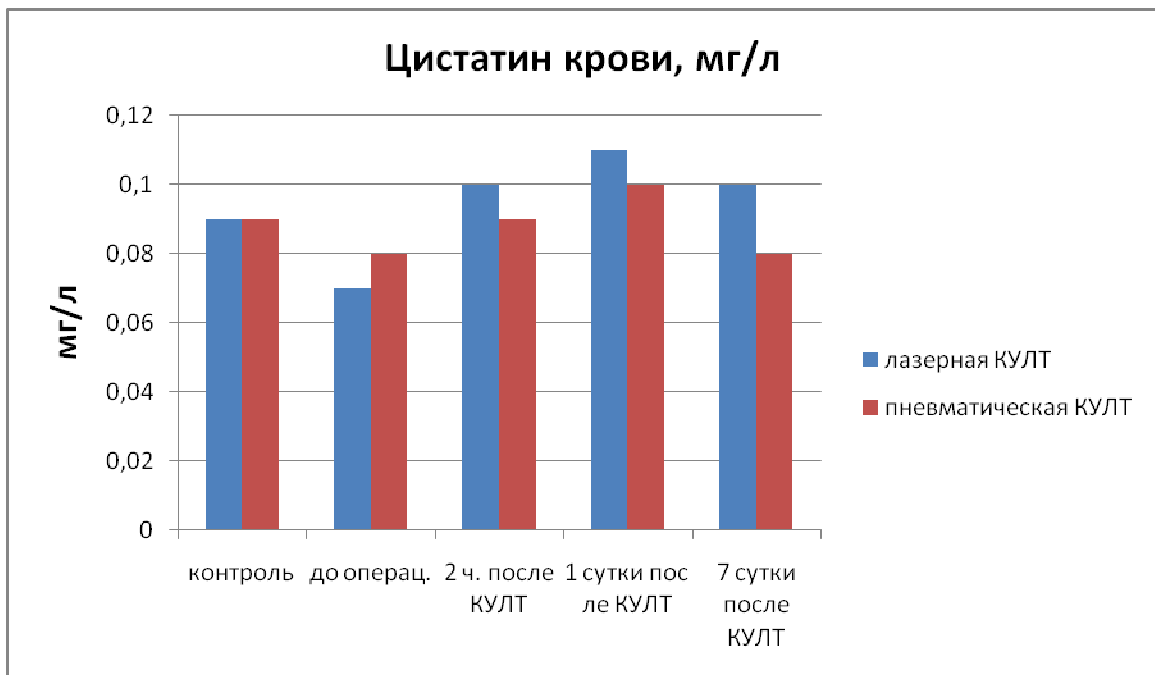


Рисунок 10. Сравнительная оценка содержания цистатина С крови при выполнении КУЛТ у пациентов, *- $p \leq 0,05$, достоверность различий между группами при использовании пневматической и лазерной энергии

Изучение динамики содержания цистатина С в моче у пациентов с частичной обструкцией мочеточника так же показало отсутствие достоверных различий, как до начала оперативного вмешательства, так и после него. Не

выявлена достоверность разветий в показателе и при различных методах выполнения КУЛТ (рис. 11).

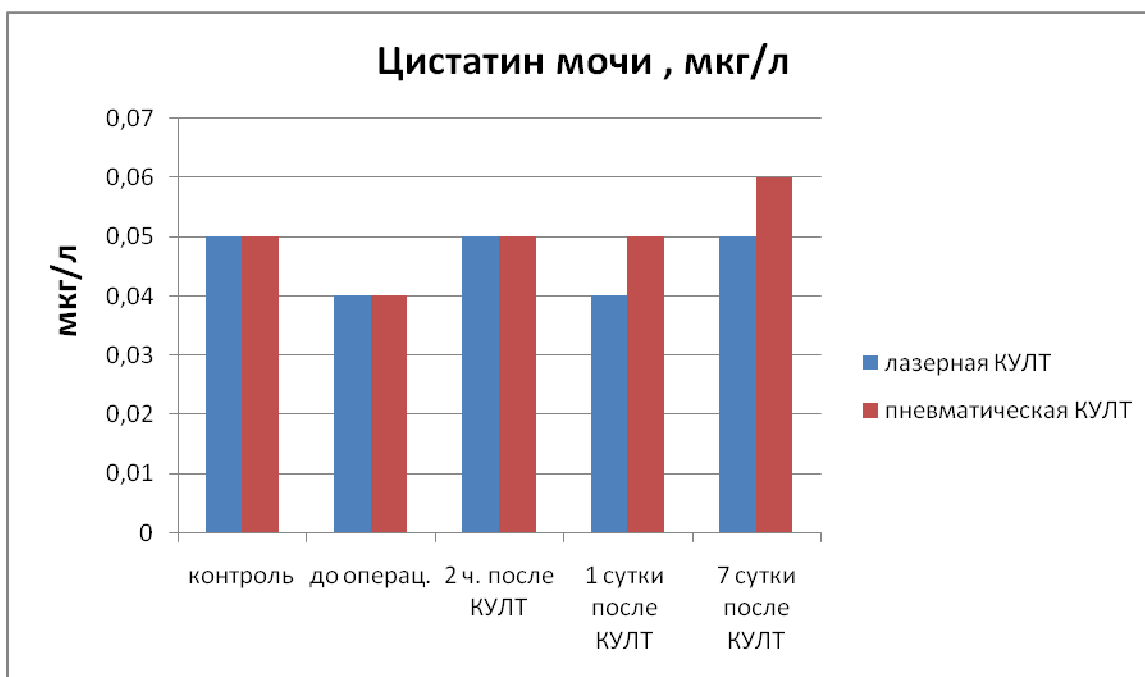


Рисунок 11. Сравнительная оценка содержания цистатина С мочи при выполнении КУЛТ у пациентов, *- $p \leq 0,05$, достоверность различий между группами при использовании пневматической и лазерной энергии

Таким образом, использовать цистатин С у пациентов МКБ с частичной обструкцией мочевыводящих путей не целесообразно вследствие отсутствия статистически значимых изменений показателя в динамике послеоперационного периода, а также при различной тактике ведения пациентов.

3.6. Динамика содержания биомаркеров при проведении КУЛТ у пациентов с полной обструкцией мочеточника

В литературе имеется ограниченное количество данных о применении КУЛТ в случаях полной мочеточниковой окклюзии. При наличии обструктивных осложнений в ходе лечения мочекаменной болезни принятие решения врачом о необходимости установления стента зачастую зависит от его

субъективной оценки ситуации и клинико-лабораторных показателей вследствие отсутствия четких показаний к стентированию.

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

У пациентов с полной окклюзией мочевыводящих путей (рис. 2) перед выполнением КУЛТ отмечались высокие значения содержания биомаркеров (табл. 15). Так содержание β_2 -МГ было в 63 раза выше по сравнению с уровнем биомаркера здоровых добровольцев, NGAL– в 55 раз, ИЛ-18 – в 748 раз. В отличие от показателей группы пациентов с частичной окклюзией мочеточника при полной окклюзии мочеточника регистрируются повышенные значения содержания цистатина крови и цистатина мочи, поскольку в группе с частичной окклюзией значения данных биомаркеров не отличались от показателей здоровых добровольцев. При полной обтурации мочеточника уровень цистатина крови был превышен в 19 раз, а цистатина мочи в 10 раз, что свидетельствует о вовлечении в процесс не только эпителия канальцевого аппарата, но и клубочков.

После выполнения лазерной КУЛТ без предварительного стентирования, через 2 часа после операции произошло снижение ряда биомаркеров, что обусловлено восстановлением пассажа мочи по мочевыводящим путям. Уровень NGAL снизился в 2,3 раза по сравнению с дооперационными значениями, значения цистатина крови на 42%, цистатина мочи на 29%. Однако, показатели таких биомаркеров, как β_2 -МГ и ИЛ-18 увеличились на 84% и 58% соответственно.

Таблица 15 – Динамика содержания биомаркеров повреждения почек у пациентов с полной обструкцией мочеточника при выполнении КУЛТ без предварительного стентирования мочеточника Me [25%; 75%]

Биомаркеры	Контроль n=10	Сроки			
		до операции	через 2 часа после операции	1-е сутки	7-е сутки
β_2 микроглобулин (мкг/мл)	0,11 [0,0; 0,2]	6,97 [6,02; 7,96]	12,88 [12,34; 15,47]	3,78 [2,98; 5,03]	2,11 [1,44; 2,78]
Ngal (нг/мл)	0,12 [0,0; 0,2]	6,63 [4,75; 8,44]	2,90 [2,19; 3,28]	19,23 [10,25; 27,95]	1,97 [1,3; 2,34]
ИЛ-18 (пг/мл)	0,01 [0,0; 0,02]	7,48 [4,75; 8,91]	11,88 [8,38; 14,2]	9,85 [6,42; 13,9]	4,95 [3,12; 7,59]
Цистатин крови (мг/л)	0,09 [0,04; 0,10]	1,72 [1,49; 1,94]	1,01 [0,86; 1,2]	0,43 [0,16; 0,78]	0,14 [0,1; 0,15]
Цистатин мочи мкг/л	0,05 [0,03; 0,07]	0,51 [0,25; 0,79]	0,66 [0,25; 0,96]	0,55 [0,35; 0,79]	0,20 [0,13; 0,3]

На первые сутки после выполнения операции по дефрагментации камня содержание большинства исследуемых биомаркеров снизилось по сравнению с предыдущим сроком – β_2 -МГ в 3,4 раза, ИЛ-18 на 18%, цистатина крови в 2,3 раза и на 17% цистатина мочи. Однако содержание NGAL увеличилось в 1,9 раза, что возможно связано с более отсроченной реакцией этого биомаркера на повреждение, вызванное оперативным вмешательством. Подобная динамика содержания NGAL была отмечена и у пациентов с частичной обструкцией мочеточника.

На 7-е сутки все показатели маркеров повреждения почечной ткани снизились, хотя и не достигли значений аналогичных показателей здоровых добровольцев – уровень β_2 -МГ превышал значения контроля в 19 раз, NGAL – в 16,4 раза, ИЛ-18 – почти в 500 раз, цистатина мочи – в 4 раза. Показатели цистатина крови превышали уровень контрольных величин в 4 раза.

В группе пациентов с предварительным стентированием показатели содержания биомаркеров до установки стента практически не отличались от значений в группе больных без установки стента (табл. 16).

Таблица 16 – Динамика содержания биомаркеров повреждения почек у пациентов с полной обструкцией мочеточника при выполнении КУЛТ с предварительным стентированием мочеточника Me [24%; 75%]

Биомаркеры	Контроль n=10	Сроки				
		до установки и стента	через 10 сут. после стентирования	через 2 часа после КУЛТ	1-е сут.	7-е сут.
β_2 микроглобулин (мкг/мл)	0,11 [0,0; 0,2]	6,89 [5,99; 8,19]	3,45 [2,31; 4,94]	3,10 [2,14; 4,33]	1,97 [1,15; 2,32]	0,77 [0,552; 1,0]
Ngal (нг/мл)	0,12 [0,0; 0,2]	6,21 [5,01; 7,94]	2,51 [1,94; 3,12]	1,62 [1,14; 2,15]	3,05 [1,22; 3,78]	0,90 [0,47; 1,15]
ИЛ-18 (пг/мл)	0,01 [0,0; 0,02]	7,0 [6,15; 8,32]	4,46 [3,25; 5,76]	4,61 [3,15; 5,44]	2,72 [1,15; 3,25]	1,69 [1,15; 2,04]
Цистатин крови (мг/л)	0,09 [0,04; 0,10]	1,74 [1,34; 2,03]	1,20 [1,01; 1,25]	1,03 [0,98; 1,05]	0,71 [0,44; 0,98]	0,11 [0,06; 0,15]
Цистатин мочи (мкг/л)	0,05 [0,03; 0,07]	0,53 [0,44; 0,69]	0,19 [0,03; 0,33]	0,14 [0,07; 0,15]	0,15 [0,07; 0,25]	0,13 [0,03; 0,19]

После стентирования и относительной нормализации оттока мочи (в среднем $10,2 \pm 1,2$ сут.) содержание исследуемых показателей существенно снизилось. Так, на 50% уменьшились значения β_2 -МГ, на 60% - Ngal, на 47% - ИЛ-18, а уровни цистатина крови и мочи снизились на 42% и 65% соответственно.

В дальнейшем, после проведения КУЛТ с применением энергии лазера, через 2 часа после оперативного вмешательства, содержание NGAL снизилось на 36% от значений показателя перед оперативным вмешательством. На 15%

снизились уровень цистатина крови, на 26% - цистатина мочи, на 11% - β_2 -МГ. Лишь содержание ИЛ-18 осталось примерно на дооперационном уровне. В первые сутки после операции содержание ряда биомаркеров продолжало снижаться (β_2 -МГ, ИЛ-18, цистатина крови). Как и в первой группе пациентов, несколько повысился уровень NGAL, но повышение было менее выраженным – в 1,9 раза по сравнению с повышением 16,4 раза в группе пациентов без предварительного стентирования.

На 7-е сутки все показатели изучаемых биомаркеров снизились, но оставались выше значений группы контроля – уровень β_2 -МГ в 7 раз, NGAL – в 7,5 раз, ИЛ-18 оставался выше в 100 раз, цистатина мочи – в 2,6 раз. Лишь уровень цистатина крови приблизился к значениям контроля.

Сравнительная оценка значений изучаемых биомаркеров в двух группах пациентов свидетельствует о более предпочтительном ведении больных с использованием предварительного стентирования перед выполнением КУЛТ (рис. 11-15).

Так сравнительная оценка содержания β_2 -МГ у пациентов двух групп показала, что уже до начала проведения КУЛТ предварительное стентирование привело к значимому снижению показателя (рис. 12). В послеоперационном периоде уровень β_2 -МГ был достоверно ниже в этой группе пациентов через 2 часа после операции ($p < 0,05$), а также на 7-е сутки, что свидетельствует о меньшем повреждении проксимальных канальцев у пациентов с предварительным установлением стента.

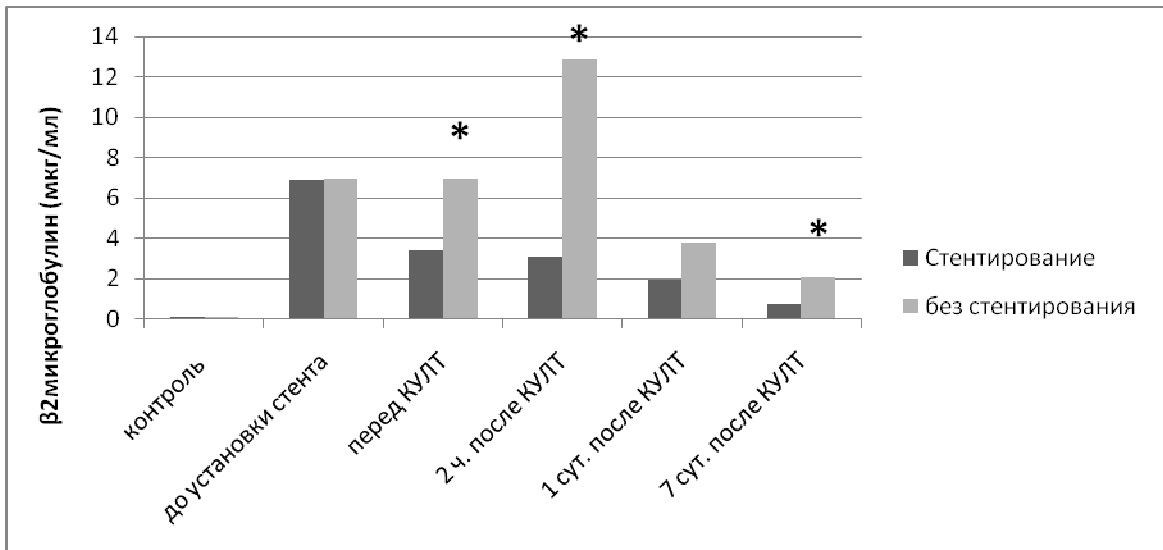


Рисунок 12. Сравнительная оценка содержания β₂-МГ при выполнении КУЛТ у пациентов с полной обструкции мочеточника, *- p≤0,05, достоверность различий между группами при предварительном стентировании мочеточника и без стентирования

Сравнение содержания NGAL, биомаркера тубулярного повреждения, у пациентов двух групп свидетельствует так же о более предпочтительном использовании установки стента до начала операции, поскольку уровень биомаркера достоверно ниже (p≤0,05) в группе с предварительным стентированием мочеточника как до начала операции, так и во все сроки послеоперационного периода (рис.13). Особенно существенные различия между значениями NGAL зафиксированы на 1-е сутки после оперативного вмешательства, когда содержание биомаркера в группе пациентов с предварительным стентированием было в 6,3 раза ниже (p≤0,0001) аналогичных показателей в группе пациентов без разблокирования почки до начала оперативного вмешательства.

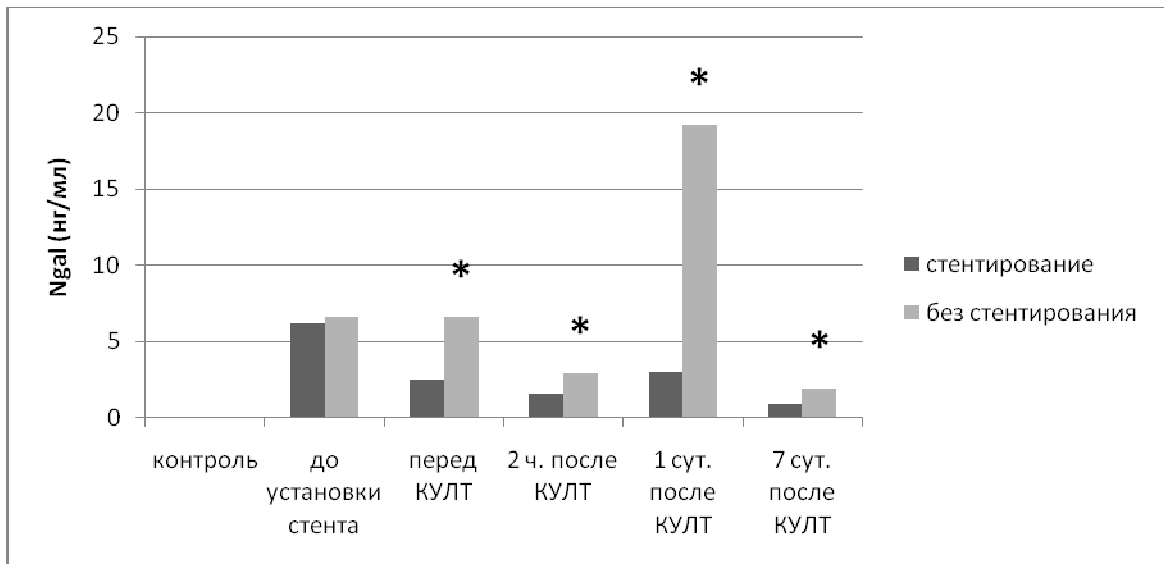


Рисунок 13. Сравнительная оценка содержания NGAL при выполнении КУЛТ у пациентов с полной обструкцией мочеточника при предварительном стентировании мочеточника и без стентирования, *- $p < 0,05$

Сравнение уровня ИЛ-18 в двух группах пациентов так же продемонстрировало преимущество стентирования пациентов при полной обструкции мочевыводящих путей, поскольку это приводило к достоверно более низким значениям показателя ($p \leq 0,05$) как перед выполнением КУЛТ, так и в послеоперационном периоде: через 2 часа и на первые сутки (рис. 14). Обращает на себя внимание тот факт, что после разблокировки почки уровень биомаркера снизился в 1,6 раза ($p \leq 0,05$). После выполнения КУЛТ в группе после предварительного разблокирования почки резкого повышения показателя через 2 часа после операции не наблюдалось, а в последующие сутки содержание ИЛ-18 постепенно снижалось, и к концу периода наблюдения уровень показателя был в 3 раза ниже группы сравнения.

Таким образом, предварительная установка стента до начала оперативного вмешательства снижает риск повреждения канальцев почек, доказательством чего являются более низкие значения биомаркеров повреждения канальцев в послеоперационном периоде: NGAL, β_2 -МГ, ИЛ-18.

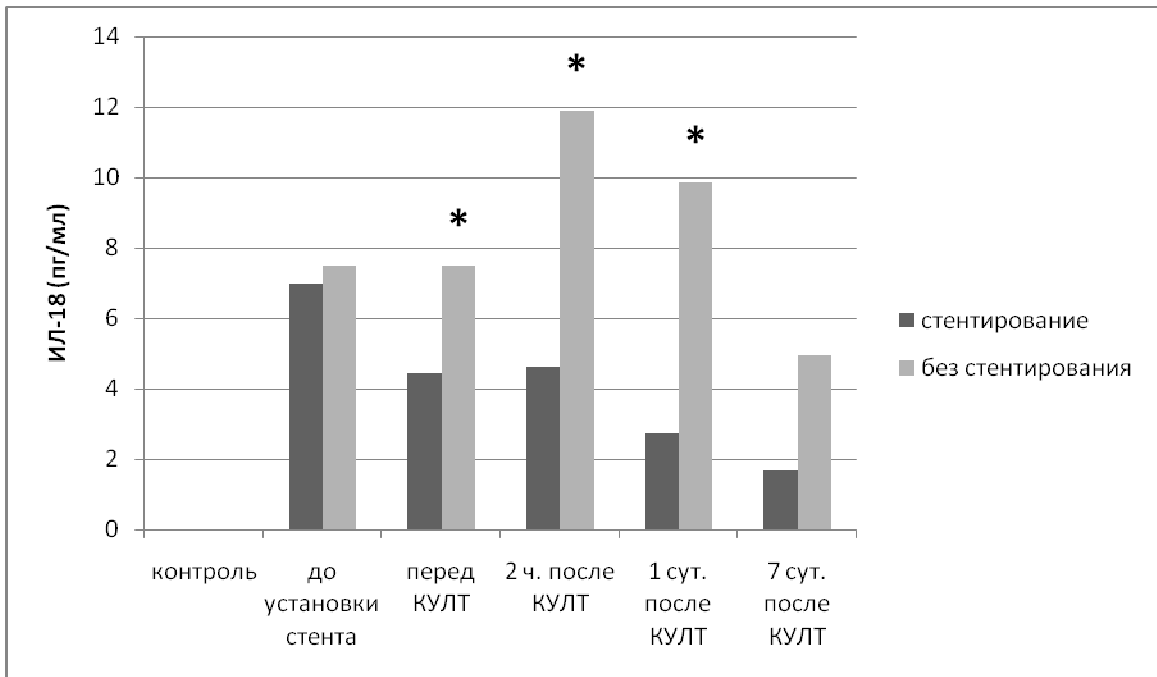


Рисунок 14. Сравнительная оценка содержания ИЛ-18 при выполнении КУЛТ у пациентов с полной обструкции мочеточника при предварительном стентировании мочеточника и без стентирования, *- $p < 0,05$

Уровень цистатина крови у пациентов с предварительной установкой стента и без таковой, значимо отличался лишь перед операцией, а после выполнения КУЛТ разница в показателях выявлялись лишь на уровне тенденции (рис.15). Данный факт свидетельствует о том, что при заблокированной почке происходит повреждение не только канальцев, но и клубочкового аппарата почек, и после устранения обструкции и улучшения оттока мочи содержание цистатина в крови быстро снижается, и уже через 2 часа статистические различия в содержании биомаркера между группами пациентов не выявляются.

Более существенные различия в содержании биомаркеров в двух группах пациентов отмечалась при определении цистатина мочи. У пациентов с предварительной установкой стента показатель был значимо ниже ($p < 0,05$) как перед проведением лазерной КУЛТ, так и во все сроки после выполнения операции по дефрагментации камня (рис. 16).

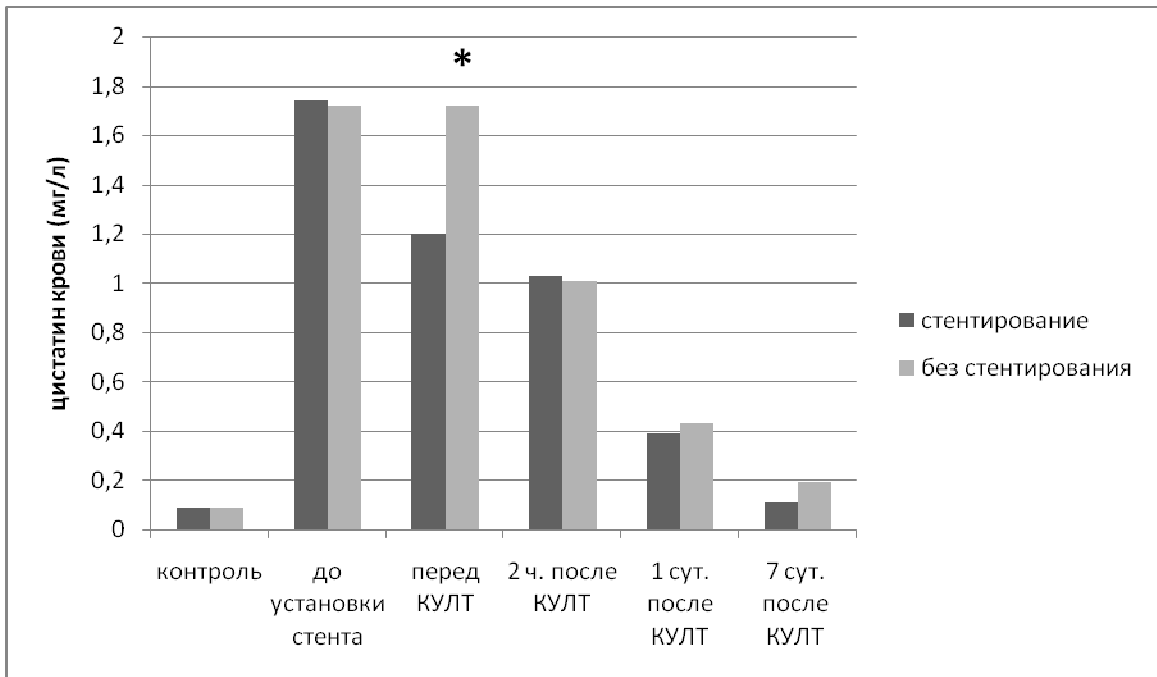


Рисунок 15. Сравнительная оценка содержания цистатина в крови при выполнении КУЛТ у пациентов с полной обструкции мочеточника при предварительном стентировании мочеточника и без стентирования, *- $p < 0,05$

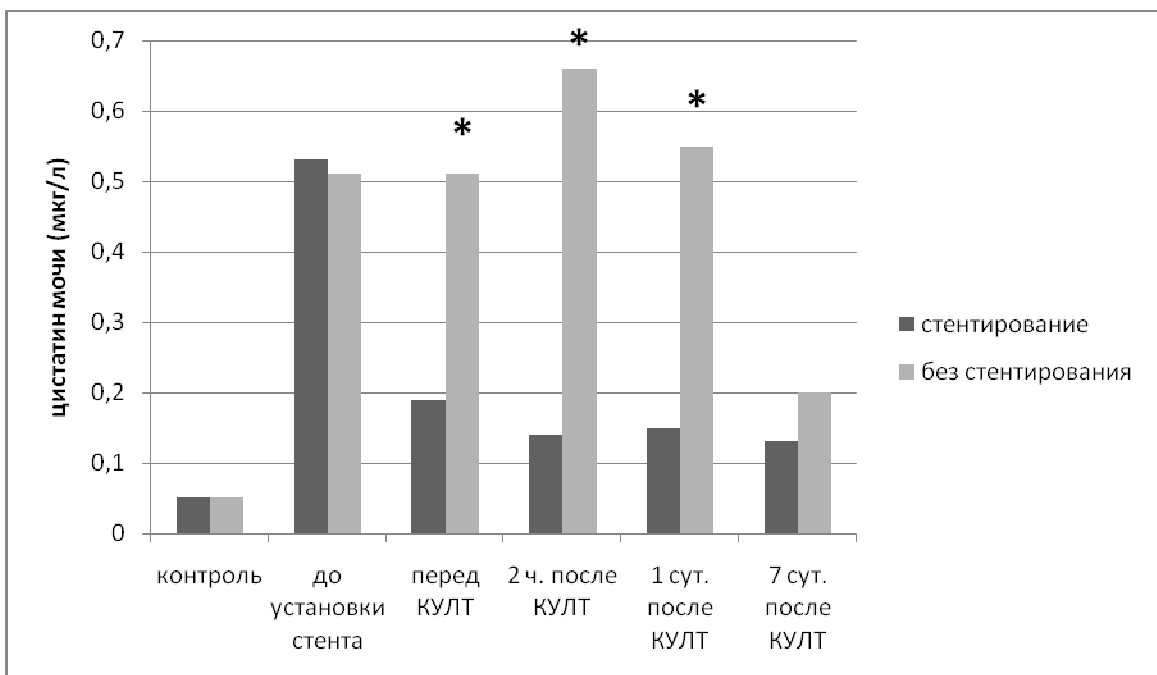


Рисунок 16. Сравнительная оценка содержания цистатина в моче при выполнении КУЛТ у пациентов с полной обструкции мочеточника при предварительном стентировании мочеточника и без стентирования, *- $p < 0,05$

Таким образом, все исследуемые биомаркеры почечного повреждения демонстрируют свою высокую информативность у пациентов МКБ при полной обструкции мочевыводящих путей. Наличие высоких значений биомаркеров у пациентов (NGAL – 5,0-8,0 нг/мл; β_2 -МГ – 6,0-8,0 мкг/мл; ИЛ-18 – 5,0-9,0 пг/мл; обнаружение цистатина крови и цистатина мочи у больных уролитоазом) может являться показанием к стентированию. Предварительное стентирование до проведения КУЛТ позволяет значительно снизить почечное повреждение, как канальцевого аппарата, так и клубочков, поскольку в послеоперационном периоде значения изучаемых биомаркеров достоверно ниже во все сроки наблюдения.

3.7. Динамика содержания электролитов и вазоактивных гормонов при проведении лазерной и пневматической КУЛТ

С целью оценки функциональной способности почек у пациентов с МКБ определяли уровень суточной экскреции мочевины, поскольку в почках она свободно фильтруется, а в канальцах по концентрационному градиенту пассивно диффундирует, не подвергаясь активной реабсорбции или секреции (рис.17). Обнаружено, что содержание в моче изучаемого метаболита до начала оперативного вмешательства было существенно ниже значений аналогичного показателя здоровых добровольцев ($p < 0,001$) как в группе пациентов, подвергнутых в дальнейшем процедуре лазерной КУЛТ (на 28%), так и в группе пациентов с последующей пневматической КУЛТ (на 28%). Конечное содержание мочевины в моче определяется во многом уровнем канальцевого мочеточка, который при МКБ существенно снижается и, следовательно, обратная диффузия мочевины возрастает, что приводит к снижению содержания метаболита в моче. Последующее проведение КУЛТ привело к увеличению показателя 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, в результате чего содержание мочевины практически достигло значений показателя здоровых добровольцев.

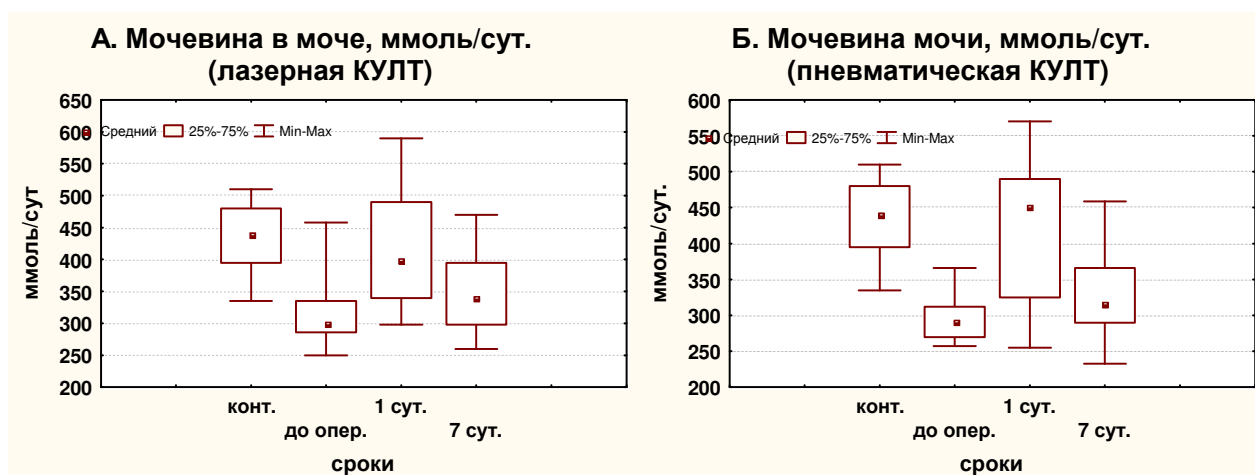


Рисунок 17. А Содержание мочевины до и после проведения лазерной КУЛТ. Б. Содержание мочевины до и после проведения пневматической КУЛТ

Подобный рост показателя обусловлен снижением гидростатического давления в мочевых путях и увеличением скорости течения в них канальцевой жидкости. На 7-е сутки содержание мочевины несколько снизилось, но находилось на уровне референтных значений (норма содержания мочевины 330-350 ммоль/сут.).

Определение концентрации в моче другого продукта белкового и аминокислотного обмена – креатинина, выявило аналогичную динамику (рис. 18). До начала оперативного вмешательства содержание метаболита в обеих группах пациентов было на 20-25 % ниже уровня креатинина мочи здоровых добровольцев, что обусловлено снижением скорости клубочковой фильтрации у пациентов с МКБ, однако достоверность различий статистическими методами подтвердить не удалось вследствие значительного разброса значений.

На первые сутки после использования КУЛТ наблюдалось увеличение выведения креатинина с мочой по сравнению с дооперационным уровнем в обеих группах – на 31% в группе лазерной КУЛТ и на 50% в группе пневматической КУЛТ. В группе пневматической КУЛТ превышение носило достоверный характер ($p < 0,05$). На седьмые сутки послеоперационного периода содержание креатинина несколько снизилось в обеих группах, однако превышая дооперационные значения в группе лазерной КУЛТ нося характер

тенденции, а в группе пневматической КУЛТ достоверно выше на 14% ($p < 0,05$).

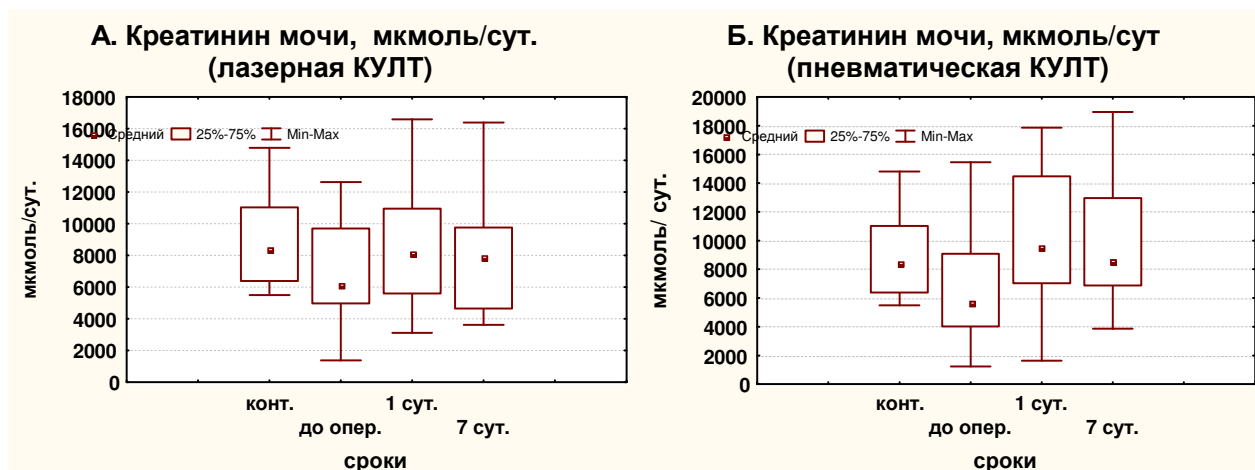


Рисунок 18.А Содержание креатинина в моче до и после проведения лазерной КУЛТ. Б. Содержание креатинина в моче до и после проведения пневматической КУЛТ

Таким образом, количественная оценка содержания креатинина в суточной моче показала, что изменения в содержании метаболита как до, так и после оперативного вмешательства в основном не носят достоверный характер, за исключение группы пациентов после пневматической КУЛТ, в моче которых наблюдалось достоверное повышение уровня креатинина по сравнению с дооперационными значениями.

Поскольку креатинин выводится из организма в основном при помощи процессов фильтрации в клубочках почек и практически не подвергается процессам реабсорбции в канальцах, повышение его количества в конечной моче, скорее всего, связано с ускорением процессов фильтрации. Для оценки показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был проведен расчет показателя клиренса креатинина на основании определения уровня креатинина в образцах крови и мочи (рис. 19). Если до оперативного вмешательства значения показателя клиренса креатинина были достоверно ниже контрольных значений на 20-30% ($p < 0,01$), то после выполнения КУЛТ его значения в обеих группах 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 скорости клубочковой фильтрации связано с улучшением почечного кровотока и снижением градиента гидростатического давления в почечном клубочке после ликвидации окклюзии мочевыводящих путей. На седьмые сутки значения несколько уменьшились по сравнению с предыдущим сроком, но остались выше как дооперационных значений, так и показателей здоровых добровольцев. Достоверность различий между группой лазерной и пневматической КУЛТ во все сроки наблюдения не была установлена.

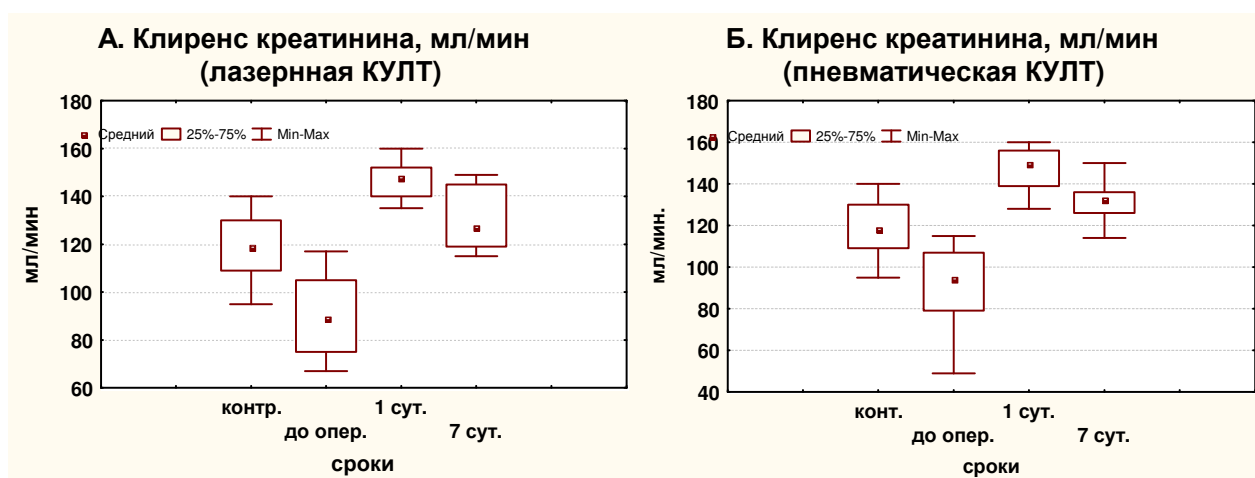


Рисунок 19.А. Клиренс креатинина до и после проведения лазерной КУЛТ. Б. Клиренс креатинина до и после проведения пневматической КУЛТ

Следует отметить, что, несмотря на достоверность различий в значении показателя между контрольной группой и группами после использования КУЛТ, к концу периода наблюдения значения клиренса креатинина не выходили за пределы референсных значений (в норме составляет 90-140 мл/мин), что свидетельствует о безопасности использования как пневматической, так и лазерной КУЛТ.

Для оценки безопасности использования методов контактной уретеролитотрипсии была изучена ионрегулирующая функция почек. Электролиты после попадания путем фильтрации в первичную мочу подвергается процессам реабсорбции в канальцевом аппарате почек, как за счет активного транспорта, так и пассивного.

Реабсорбция Na^+ происходит в дистальном канальце нефрона и собирательных трубочках, является высокоэффективным процессом, поскольку под действием Na^+/K^+ -АТФазы всасывается до 97% ионов натрия. Процесс регулируется альдостероном и натрийуретическим полипептидом. С помощью натриевого насоса из первичной мочи в кровь выкачиваются ионы Na^+ в ответ на ионы калия.

До оперативного вмешательства у больных МКБ уровень содержания натрия в моче превышал значения контроля в обеих группах на 27-30% ($p < 0,0001$), отмечается так же существенный прирост экскретируемой фракции натрия, которая является показателем реабсорбции этого иона в почечных канальцах поскольку отражает количество натрия, удаляемого с мочой из профильтровавшейся с мочой жидкости (рис. 20; табл. 17).

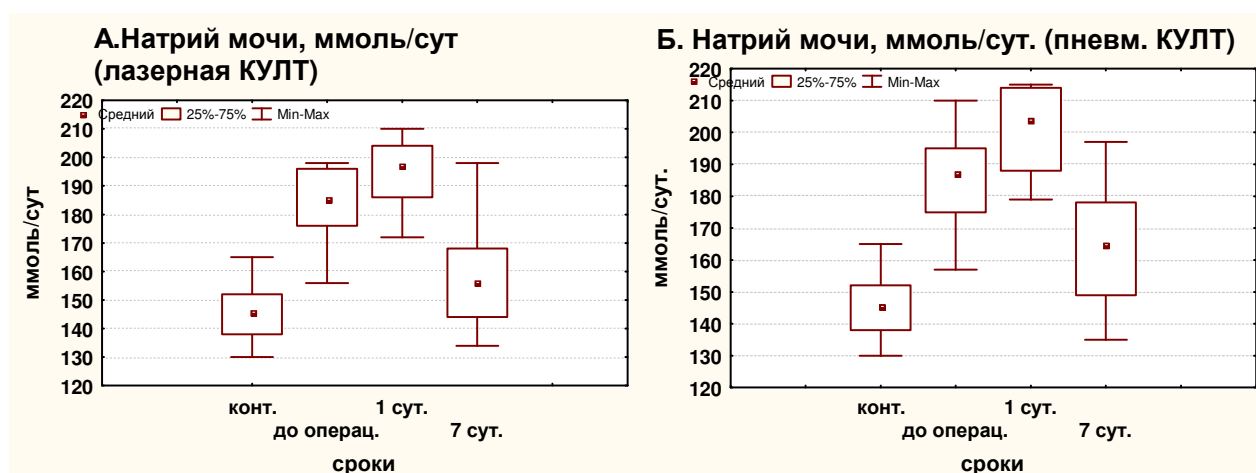


Рисунок 20. А. Содержание натрия в моче до и после проведения лазерной КУЛТ. Б. Содержание натрия в моче до и после проведения пневматической КУЛТ

Прирост экскретируемой фракции натрия, составляющий у пациентов с уролитиазом 12-15% ($p < 0,001$), свидетельствует о значительном угнетении реабсорбции натрия в почках вследствие обструкции мочевыводящих путей и выраженного энергодефицита.

Таблица 17– Динамика экскретируемой фракции натрия при выполнении пневматической и лазерной КУЛТ Me [25%; 75%]

Показатель	Виды КУЛТ	контроль	до операции	1-е сутки	7-е сутки
Экскретируемая фракция натрия, %	Лазерная	0,63 [0,61; 0,64]	0,72 [0,68; 0,75] $p_1=0,001^*$;	0,76 [0,74; 0,77] $p_1=0,001^*$;	0,65 [0,63; 0,67] $p_1=0,012^*$;
	Пневматическая		0,71 [0,65; 0,76] $p_1=0,001^*$; $p_2=0,6924$	0,76 [0,74; 0,79] $p_1=0,001^*$; $p_2=4762$	0,66 [0,61; 0,71] $p_1=0,0747^*$; $p_2=0,5603$

Последующее выполнение КУЛТ привело на первые сутки после оперативного вмешательства к еще более выраженной натрийуретической реакции, сопровождающейся потерей натрия с мочой. Содержание натрия в моче у пациентов после выполнения лазерной КУЛТ превысило на 31% ($p<0,001$) значения группы здоровых добровольцев, а после пневматической КУЛТ превышение составило 35% ($p<0,001$). Наблюдался прирост в обеих группах и экскретируемой фракции натрия. На седьмые сутки наблюдалось улучшение работы трансмембранных переносчиков в почечных канальцах, что привело к резкому снижению натрийуретической реакции и уменьшению потери натрия с мочой. К концу периода наблюдения превышение контрольных показателей по уровню натрия в моче составило после лазерной КУЛТ всего 6%, причем достоверность различий статистически не подтверждалась, а после пневматической КУЛТ превышение составило 10% ($p<0,01$). Следует отметить, что, несмотря на различия в содержании натрия в моче в группах наблюдения по сравнению с группой контроля до и после выполнения КУЛТ, значения показателя не выходили за пределы референтных значений во все сроки наблюдения.

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. 21).

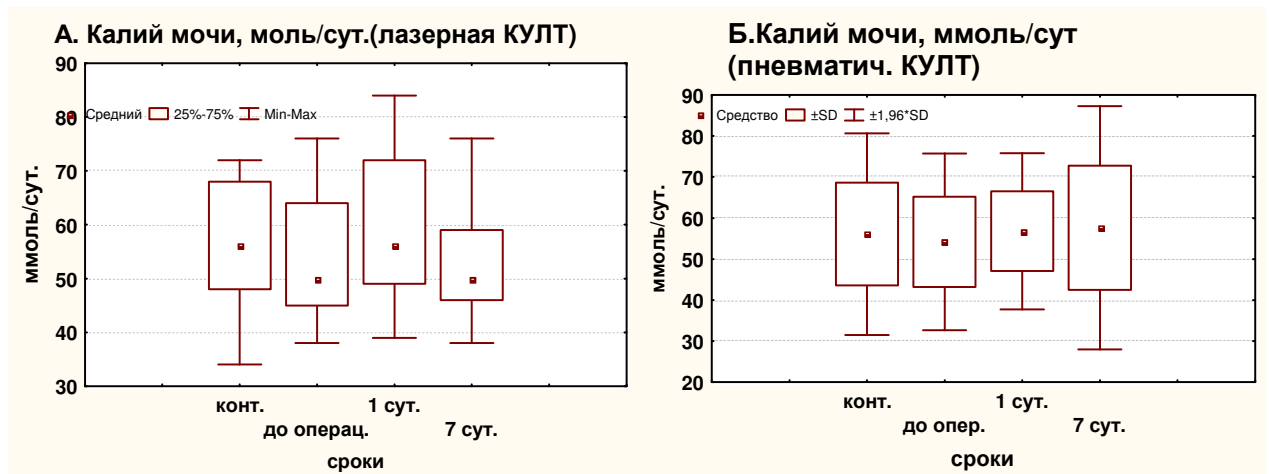


Рисунок 21. А.Содержание калия в моче до и после проведения лазерной КУЛТ, Б. Содержание калия в моче до и после проведения пневматической КУЛТ

Это, по всей видимости, обусловлено тем, что выделение почками калия подчинено сложным регулирующим системам, обеспечивающим гомеостатические параметры его содержания. Поддержание калиевого гомеостаза обеспечивается процессами фильтрации, реабсорбции, а также секреции.

Хлориды мочи совместно с ионами натрия необходимы для обеспечения баланса поступления и выведения воды из организма и при почечной патологии и обтурации мочевыводящих путей наблюдается снижение выведения с мочой и задержка их в организме (рис. 22). У пациентов с уролитиазом наблюдалось достоверное снижение выведения хлоридов, составляющее в обеих группах от 35 до 40% ($p < 0,001$).

После выполнения лазерной КУЛТ на первые сутки содержание хлоридов в моче увеличилось на 51% ($p < 0,0001$) по сравнению с дооперационным уровнем, несколько превысив значения показателей здоровых добровольцев. В группе пневматической КУЛТ повышение уровня хлоридов было еще более выражено – на 60% ($p < 0,0001$), что практически соответствовало значениям контроля.

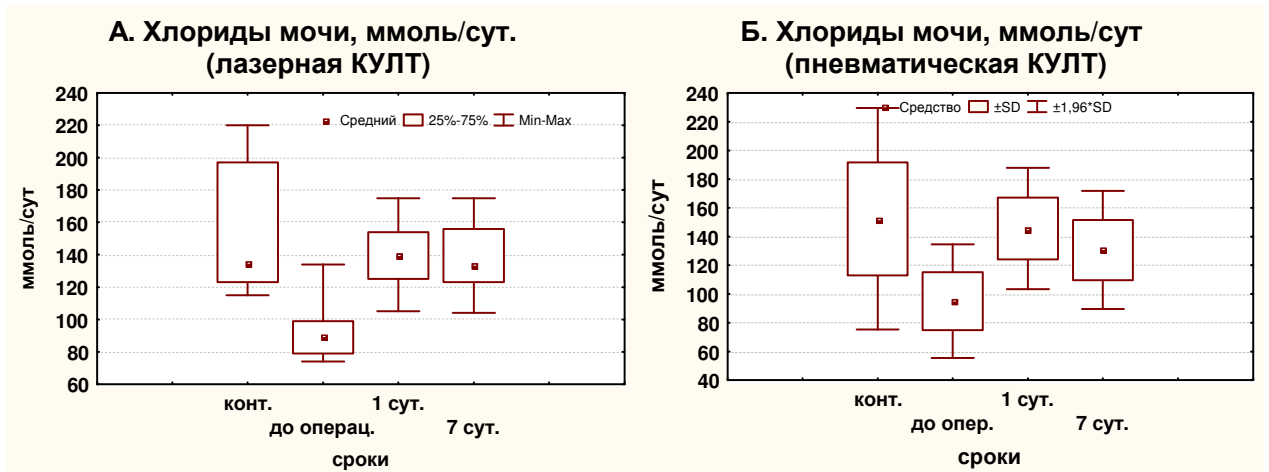


Рисунок 22. А. Содержание хлоридов в моче до и после проведения лазерной КУЛТ, Б. Содержание хлоридов в моче до и после проведения пневматической КУЛТ

На седьмой день после операции суточное выделение хлоридов с мочой незначительно снизилось, но находилось в пределах референтных значений, составляющих 110-250 ммоль/сут.

Исследование осмолярности суточной мочи до и после выполнения КУЛТ с использованием различных видов энергии позволило оценить концентрационную функцию почек, поскольку осмолярность определяется количеством растворенных веществ и зависит от содержания ионов натрия, калия, мочевины и ряда других электролитов. При нарушении оттока мочи у пациентов с МКБ нарушается ионрегулирующая функция почек, что приводит к уменьшению выведения электролитов и достоверному снижению показателя осмолярности мочи ($p < 0,01$) на 10-12% в обеих группах по сравнению со значениями контрольной группы (табл.18).

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. Для оценки осморегулирующей функции почек был изучен еще один показатель - осмолярный клиренс, характеризующий интенсивность выделения почками

осмотически активных веществ, поскольку отражает количество воды, необходимое для выведения всех осмотически активных веществ мочи в связанном с водой состоянии.

Таблица 18– Динамика изменений экскретируемой фракции натрия при выполнении пневматической и лазерной КУЛТ Me [25%; 75%]

Показатель	Виды КУЛТ	контроль	до операции	1-е сутки	7-е сутки
Осмолярность, мосм/сут	Лазерная	652 [630; 684]	600 [580; 630] $p_1=0,0027^*$;	840 [750; 850] $p_1=0,0001^*$;	755 [699; 766] $p_1=0,0001^*$
	Пневматическая	652 [630; 684]	590 [584; 635] $p_1=0,0036^*$; $p_2=0,9001$	810 [768; 844] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,9173$	744 [632; 754] $p_1=0,0307^*$; $p_2=0,3088$
Осмолярный клиренс, мл/мин	Лазерная	1,54 [1,44; 1,65]	1,44 [1,35; 1,54] $p_1=0,2311$	2,10 [1,89; 2,16] $p_1=0,0013^*$;	1,65 [1,45; 1,89] $p_1=0,3885$
	Пневматическая	1,54 [1,44; 1,65]	1,49 [1,36; 1,64] $p_1=0,4696$ $p_2=0,2520$	2,13 [1,98; 2,35] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,2532$	1,69 [1,67; 1,88] $p_1=0,0370^*$; $p_2=0,1836$
Клиренс осмотически свободной воды, мл/мин	Лазерная	0,14 [-0,04; 0,26]	-0,35 [-0,45; -0,15] $p_1=0,0001^*$;	-0,74 [-0,90; -0,54] $p_1=0,0001^*$;	-0,41 [-0,45; -0,32] $p_1=0,0001^*$;
	Пневматическая	0,14 [-0,04; 0,26]	-0,31 [-0,36; -0,17] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,5747$	-0,77 [-0,94; -0,64] $p_1=0,0001^*$; $p_2=9173$	-0,45 [-0,59; -0,37] $p_1=0,0001^*$; $p_2=0,2529$

Примечание: * достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$), p_1 -различия с контролем, p_2 -различия между группами лазерной и пневматической КУЛТ.

До выполнения контактной уретеролитотрипсии значения осмолярного клиренса в обеих группах были ниже показателей здоровых добровольцев на 7-9%, однако достоверность различий не была установлена при статистической обработке (табл.18).

Проведение КУЛТ вызвало увеличение показателя на первые сутки, составившее в группе пациентов после пневматической КУЛТ 42% ($p_1 < 0,001$), а в группе лазерной КУЛТ 45% ($p_1 < 0,001$), что свидетельствует об увеличении способности нефрона к очищению крови от осмотически активных веществ. На седьмые сутки осмолярный клиренс мочи снизился в обеих группах, приближаясь к показателям контроля.

Клиренс осмотически свободной воды после выполнения КУЛТ был отрицательным, что свидетельствует о сбережении организмом воды при усиленном выведении ионов, наиболее выраженном на первые сутки после оперативного вмешательства. Отмечается парадокс, поскольку диурез усиливается после освобождения мочевыводящих путей от экскрементов, выводятся активно электролиты, однако в наших исследованиях реабсорбция осмотически свободной воды повышается. На седьмые сутки канальцевая реабсорбция осмотически свободной воды несколько уменьшается. Во все сроки наблюдения подтверждена достоверность различий по показателю клиренс осмотически свободной воды в сравнении с группой здоровых добровольцев ($p \leq 0,0001$). Для усиления реабсорбции воды в конечных отделах канальцевой системы необходимо повышение проницаемости канальцев для воды, что обеспечивается вазопрессином, а так же клетки эпителия канальцев должны быть чувствительны к этому гормону. Важным условием реабсорбции осмотически свободной воды является накопление осмотически активных веществ в мозговом веществе почки.

Изучение гормонального профиля выявило, что дооперационные значения содержания вазопрессина в крови пациентов МКБ в обеих группах были достоверно ниже показателей здоровых добровольцев на 20-23% ($p \leq 0,05$), что обусловлено, возможно, нарушением рецепции в канальцах почек вследствие нарушения оттока мочи. На первые сутки и седьмые сутки после операции произошло достоверное увеличение содержания вазопрессина в крови по сравнению с дооперационным уровнем, достигшее значений показателя здоровых добровольцев (рис.23). Достоверных различий в

содержании АДГ между группами пациентов выявить при статистической обработке не удалось.

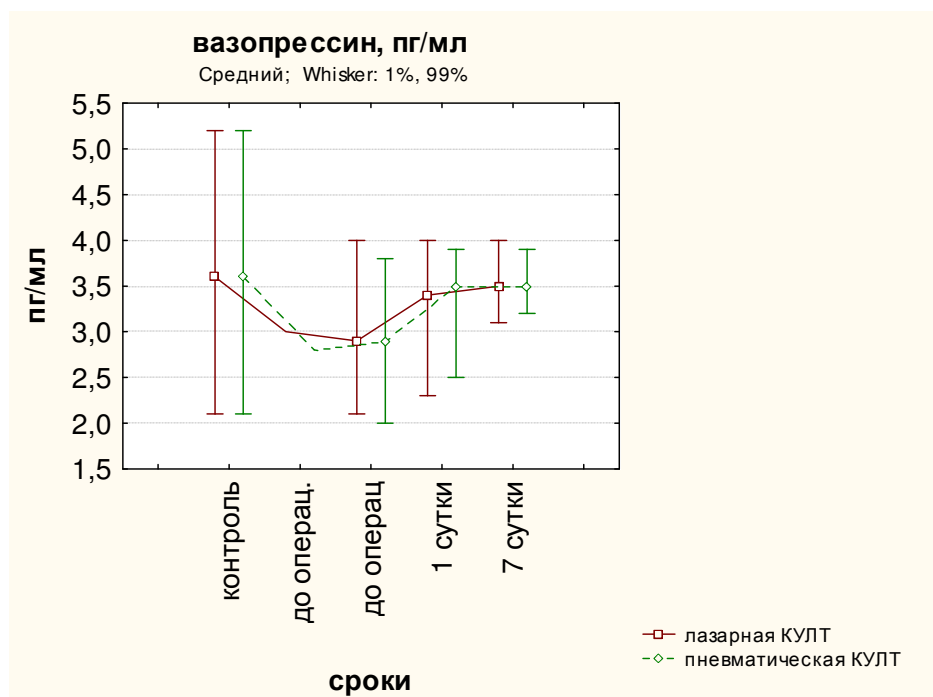


Рисунок 23.Содержание вазопрессина в крови до и после проведения лазерной и пневматической КУЛТ

Уровень альдостерона, основного минералокортикоидного гормона, задерживающего выведение натрия из организма до начала операции был достоверно повышен в обеих группах пациентов на 13-17% ($p \leq 0,001$), что обусловлено выявленной ранее натрийуретической реакцией у пациентов с МКБ (рис.24). 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. К концу периода наблюдения содержание альдостерона снизилось в обеих группах вследствие улучшения работы трансмембранных переносчиков в почечных канальцах, что привело к резкому снижению натрийуретической реакции и уменьшению потери натрия с мочой. Достоверность различий в содержании альдостерона при использовании в ходе выполнения КУЛТ энергии лазера или пневматической энергии не обнаружено.

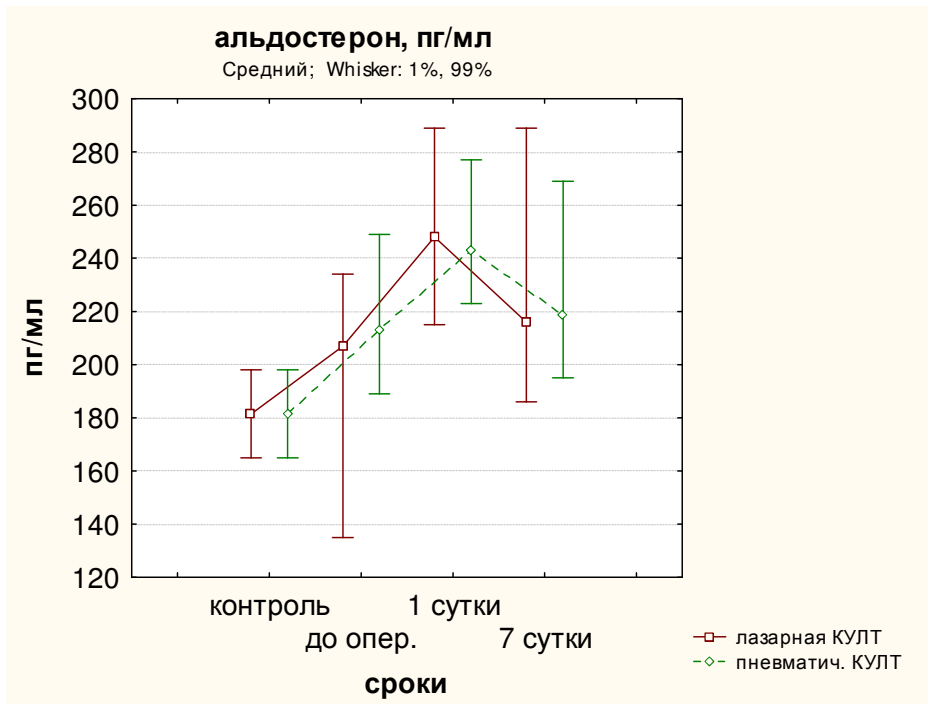


Рисунок 24. Содержание альдостерона в крови до и после проведения лазерной и пневматической КУЛТ

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 незначительно 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 (рис. 25,26). Последующее повышение содержания кортикотропина и кортизола в раннем послеоперационном периоде обусловлено перенесенным оперативным вмешательством. В группе пациентов на 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 ($p \leq 0,05$).

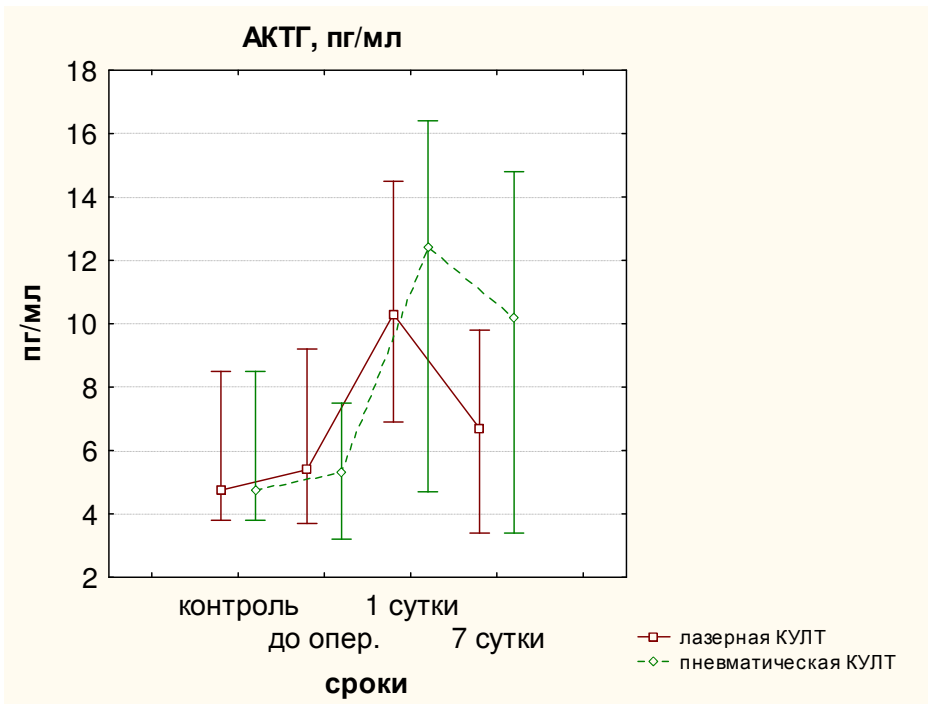


Рисунок 25.Содержание АКТГ в крови до и после проведения лазерной и пневматической КУЛТ

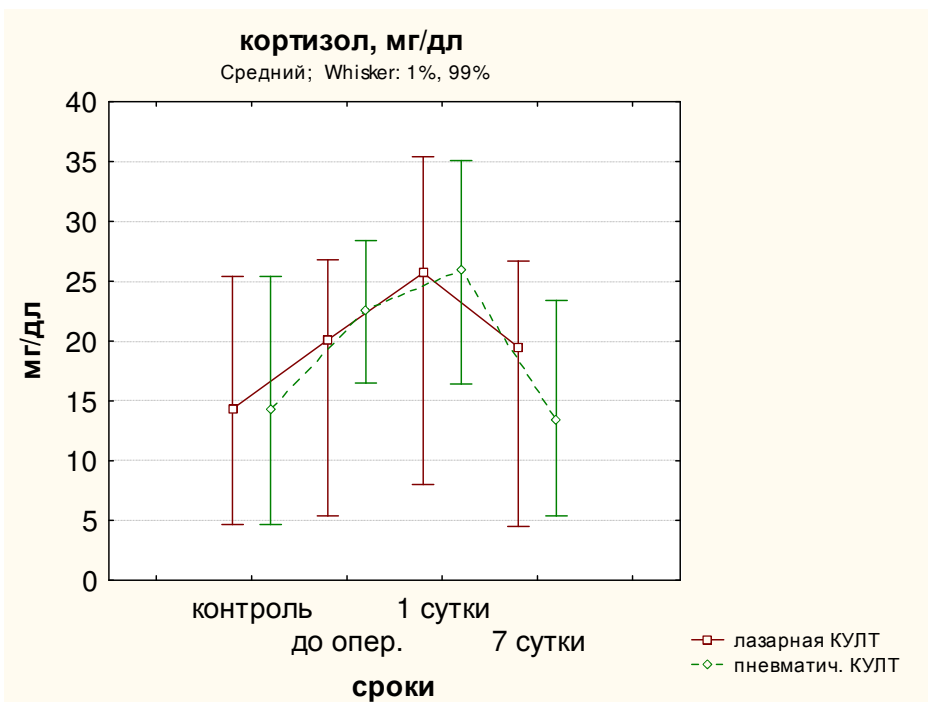


Рисунок 26.Содержание кортизола в крови у пациентов до и после проведения лазерной и пневматической КУЛТ

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. На седьмые сутки

послеоперационного периода содержание кортикотропина и кортизола существенно снизилось, достигнув дооперационных значений. Следует отметить, что достоверных различий между показателями содержания гормонов в группе пациентов после лазерной и пневматической КУЛТ не выявлено.

Таким образом, наиболее выраженные изменения со стороны гормональных систем, регулирующих водно-электролитный обмен при использовании пневматической и лазерной КУЛТ, были отмечены на первые сутки после операции, к концу период наблюдения уровень гормонов (альдостерона, вазопрессина) достиг дооперационных значений. Стресс гормоны (кортикотропин, кортизол) как до-, так и на первые сутки после операции, существенно меняют параметры своего функционирования вследствие выраженного болевого синдрома. К концу периода наблюдения содержание гормонов статистически незначимо превышало показатели здоровых добровольцев. 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 содержании 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 биомаркерами повреждения почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы подходы к диагностике и лечению уролитиаза существенно изменились, поскольку разрабатываются и совершенствуются малоинвазивные методы хирургических вмешательств, ведущие к существенному снижению числа и тяжести осложнений в послеоперационном периоде, вследствие чего традиционные методы оценки нарушений клубочкового и тубулярного аппарата почек становятся малоинформативны [49]. В руководствах по нефролитиазу Европейской ассоциации урологов и Американской урологической ассоциации среди наиболее эффективных методов лечения камней мочеточника в последние годы выделяют методы экстракорпоральной ударно волновой литотрипсии и трансуретральной литотрипсии, эффективность которых примерно одинакова [63].

Коэффициент результативности ударноволновой литотрипсии составляет 95,7%, а общий уровень осложнений – 9,3% [90]. Общий уровень интраоперационных осложнений трансуретральной уретеролитотрипсии, выполненной с использованием пневматического и лазерного литотриптеров, существенно ниже и составляет 2,8% [96], что явилось основным фактором, подтолкнувший нас к выбору трансуретральной литотрипсии как к наиболее низкотравматичному методу. Однако метод трансуретральной уретеролитотрипсии не лишен недостатков, осложнения по данным литературы представлены поражениями слизистой мочеточника, перфорацией, кровотечениями, отрывом мочеточника и миграцией камня мочеточника [96]. Миграция камня чаще происходит при использовании пневматических и электрогидравлических литотриптеров по сравнению с лазерными литотриптерами [84]. На долю ретроградной миграции камня и его фрагментов приходится 15% при дистальных камнях мочеточника и до 48 % при камнях проксимального отдела мочеточника [83].

Каждый из методов трансуретральной литотрипсии имеет свои достоинства, а также ограничения использования. Эффективность

пневматической уретеролитотрипсии составляет 89,6 %, лазерной – достоверно выше – 98,2 % [116]. Среди преимуществ лазерной уретеролитотрипсии отмечается удобство извлечения небольших фрагментов и меньший процент миграции камня [118]. Однако авторы подчёркивают более высокую стоимость лечения в группе лазерной литотрипсии.

В нашем исследовании в качестве трансуретральных хирургических методов были использованы пневматическая и лазерная уретеролитотрипсия, как методы, имеющие наибольшую эффективность и безопасность.

Вопросы рационального ведения пациентов с наличием конкрементов мочеточника, до конца не решены. Большое значение имеет размер камня, а также его локализация в мочеточнике, что влияет на результативность оперативного вмешательства [74,82]. Процент успешного лечения составляет 97-100% при дистальном расположении камня и 86,2% – при проксимальном. Несколько иные результаты приводят Е. Perez Castro et al.,(2014)[67]. Эффективность удаления камней с использованием пневматической и лазерной литотрипсии в проксимальном отделе мочеточника составляет 76,6%, в среднем отделе – 89,4%, дистальном – 94,2% [80].

При выполнении диссертационного исследования мы проводили оценку безопасности проводимого оперативного вмешательства с учетом размера камня и его локализации – верхний, средний и нижний отделы мочеточника.

Использование малоинвазивных хирургических методов ставит вопрос о поиске новых высокоэффективных критериев определения качества проводимого лечения [49]. В литературе среди наиболее распространенных параметров оценки эффективности использования методов эндоурологического вмешательства применяют такие показатели, как время операции, процент полного извлечения камня за одну процедуру, количество повторных процедур, наличие осложнений и стоимость лечения. Данный подход не позволяет оценить влияние процедуры на состояние канальцевого и клубочкового аппаратов почек [74,82].

В последние годы при оценке нарушений структуры почек активно используются биомаркеры, экспрессирующиеся в канальцах почек и выделяющиеся с мочой, что позволяет дифференцировать повреждение почечной ткани на ранних стадиях. К наиболее часто применяемым маркерам почечного повреждения относятся NGAL (липокалин-2), интерлейкин-18, $\beta 2$ – микроглобулин, цистатин С [6,100,104,146].

NGAL является маркером раннего повреждения почек, поскольку регистрируется раньше повышения содержания креатина в сыворотке крови [135,146]. Кроме того, NGAL тесно связан со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), что V.Y. Melnikov et al., (2008) объясняют теорией «горящего леса», согласно которой рост уровня NGAL есть не только пассивное следствие уменьшения почечного клиренса, а результат повреждения тубулярных «горящих» клеток)[91]. Напротив, рост уровня креатинина и снижение СКФ являются пассивным процессом, отражающим потерю функционирующих нефронов.

ИЛ-18 относится к группе провоспалительных цитокинов и медиаторов канальцевого повреждения, продуцирующегося в проксимальных канальцах. В последние годы применение ИЛ-18 в качестве раннего маркера почечного повреждения доказало свою высокую эффективность у пациентов с ишемическим острым повреждением почек [70]. Об эффективности показателя свидетельствует тот факт, что при почечном повреждении содержание цитокина выше по сравнению с аналогичными показателями при преренальной азотемии, инфекции мочевыводящих путей [140,145]. Эффективным оказалось использование биомаркера в качестве прогностического критерия последующего развития ОПН после кардиохирургических операций [100,143, 147].

В литературе встречается описание высокой прогностической ценности цистатина С [77, 109,143]. При ОПН на фоне снижения фильтрации клубочками идет накопление цистатина С в крови, в связи с чем цистатин С в последние годы широко входит в лабораторную практику, как более точный маркер

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с креатинином плазмы крови [64, 127]. При нарушении функции канальцевого аппарата отмечается высокий уровень цистатина С в моче, поскольку не менее 99 % цистатина С катаболизируется в тубулярной системе почек. Установлено, что данный протеин не подвергается реабсорбции и секреции в канальцах почек [5,86].

Для диагностики функционального состояния канальцев используется определение экскреции β 2-микроглобулина, в норме свободно фильтрующегося клубочками и затем полностью реабсорбирующегося и катаболизирующегося клетками проксимальных канальцев. Повышение экскреции белка с мочой свидетельствует о нарушении реабсорбционной функции канальцев [89].

Следует отметить, что, в последние годы, несмотря на большое количество публикаций, посвященных эффективности применения биомаркеров для диагностики почечного повреждения, встречаются единичные сообщения, в которых сообщаются результаты использования вышеперечисленных биомаркеров при эндоурологических методах лечения мочекаменной болезни [87,88]. В этих публикациях обсуждается эффективность применения биомаркеров при оценке повреждения почек после ударно-волновой литотрипсии.

В исследованиях осуществлялась количественная оценка содержания биомаркеров (NGAL, цистатина С, ИЛ-18, β 2-микроглобулина) как до оперативного вмешательства, так и в динамике послеоперационного периода (через 2 часа, на первые и на седьмые сутки).

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 уропатии канальцевого аппарата. Обструкция мочевыводящих путей вызывает накопление экстрацеллюлярного матрикса и атрофию канальцев, что в последующем становится основой формирования

тубулоинтерстициального фиброза [19]. Присутствие конкрементов оказывает влияние на уродинамику, приводит к изменениям микроциркуляции, что усиливает течение воспалительных процессов в корковом и мозговом веществе почек [15]. Происходит ранняя дилатация как проксимальных, так и дистальных канальцев, что вызывает истончение кортикального слоя и приводит к тубулярной атрофии и усилению апоптоза клеток почечных канальцев [133].

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 $\beta 2$ микроглобулин 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 на 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 $\beta 2$ микроглобулина, 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 $\beta 2$ микроглобулина 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 $\beta 2$ микроглобулина 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 $\beta 2$ микроглобулина 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 месторасположение камня. Эндоурологическое вмешательство при камнях верхней трети мочеточника приводило к значимому росту NGAL в моче: через 2 часа – в 10 раз; через сутки – в 55 раз; через 7 суток – уровень NGAL превышал контрольные значения в 25 раз. При камнях 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. Уровень $\beta 2$ микроглобулина 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 $\beta 2$ микроглобулина превышал исходный в 2 раза, в средней трети мочеточника – в 12 раз, в нижней трети – в 9 раз.

ИЛ-18 так же 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 месторасположением 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, $\beta 2$ микроглобулина, 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 достоверно выше и нормализации показателей к седьмым суткам послеоперационного периода не происходит, особенно при камнях верхней и средней трети мочеточника, что делает целесообразным рекомендовать при выполнении КУЛТ проксимальных отделов использование лазерной энергии. Безопасность использования лазерной КУЛТ в наших исследованиях была практически сопоставима с показателями безопасности при выполнении пневматической КУЛТ. По данным С.В.Попова и соавт., (2010,2011) анализ возникающих осложнений при интрауретральной контактной литотрипсии с использованием энергии лазера показал, что повреждение и перфорация стенки мочеточника происходит преимущественно в тех случаях, когда разрушающая камень энергия воздействует на уже измененные вследствие локального отека и воспаления ткани даже при разовом воздействии импульса [7,9]. При длительном воздействии энергии на стенку мочеточника (не менее 30 секунд) возможно развитие стриктур, что впрочем, может иметь место не только после лазерной, но и после пневматической и электрогидравлической литотрипсии.

В отношении длительность оперативного вмешательства при лазерной и пневматической литотрипсии среди авторов нет единого мнения. Так, по данным R.Ganesamoni et. al., (2012) она примерно одинакова, а также схожим было падение уровня гемоглобина и длительность послеоперационного болевого синдрома [105]. По данным же Kitano H. et. al., (2013) длительность лазерной литотрипсии по сравнению с пневматической меньше [62]. В нашем исследовании длительность выполнения лазерной КУЛТ была достоверно выше ($p \leq 0,01$).

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

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

диагнозом «блокированная почка» по данным экскреторной урограммы, а так же выяснить изменение уровня биомаркеров при различных тактиках ведения пациентов – выполнение КУЛТ после предварительного стентирования и «разблокирования почки» и выполнение КУЛТ 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 пневматической при выполнении КУЛТ.

Установлено, что все исследуемые биомаркеры почечного повреждения демонстрируют свою высокую информативность у пациентов МКБ при полной обструкции мочевыводящих путей. Наличие высоких значений биомаркеров у пациентов (NGAL – 5,0-8,0 нг/мл; β 2 микроглобулина – 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 снижения скорости клубочковой фильтрации 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 на 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 скорости клубочковой фильтрации (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 скорости клубочковой фильтрации 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 [105,131].

Реабсорбция Na^+ происходит в дистальном канальце нефрона и собирательных трубочках, является высокоэффективным процессом, поскольку под действием Na^+/K^+ -АТФазы всасывается до 97% ионов натрия. Процесс регулируется альдостероном и натрийуретическим полипептидом. С помощью натриевого насоса из первичной мочи в кровь выкачиваются ионы Na^+ в ответ на ионы калия. Последующее выполнение КУЛТ привело на 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% ($p < 0,001$). 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.

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 на первые сутки после

оперативного вмешательства. Отмечается парадокс, поскольку диурез усиливается после освобождения мочевыводящих путей от конкрементов, выводятся активно электролиты, однако реабсорбция осмотически свободной воды повышается. Физиологическим механизмом, объясняющим кажущийся парадокс - одновременное увеличение реабсорбции осмотически свободной воды и диуреза - является, по-видимому, снижение реабсорбции осмотически активных веществ в начальных участках дистального сегмента нефрона. 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 вазопрессином высокой осмотической проницаемости конечных отделов почечных канальцев [40]. 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.

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. К концу периода

наблюдения содержание альдостерона снизилось. Поскольку альдостерон является составляющей ренин- ангиотензан- 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 [69].

Окклюзия мочеточника вызывает нарушение уродинамики и приводит к сокращению 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 АНГII, причем неблагоприятный эффект высоких показателей АНГII проявляется и в усилении микроциркуляторных расстройств, а также в провоспалительной активации клеток канальцев с последующим развитием фиброза [123,129, 130]. При блокаде АТ1 рецепторов восстанавливается адекватная перфузия нефронов, предотвращается гиперперфузия гломерул и увеличивается перитубулярный кровоток, что в конечном счете оказывает цитопротекторный и противовоспалительный эффект [3]. Использование алискирена, прямого ингибитора ренина у пациентов МКБ в периоперационном периоде при применении дистанционной литотрипсии, так же привело к улучшению динамики послеоперационного периода [9].

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% ($p \leq 0,05$). 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 на 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 на первые сутки после операции, к концу период 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 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.27).

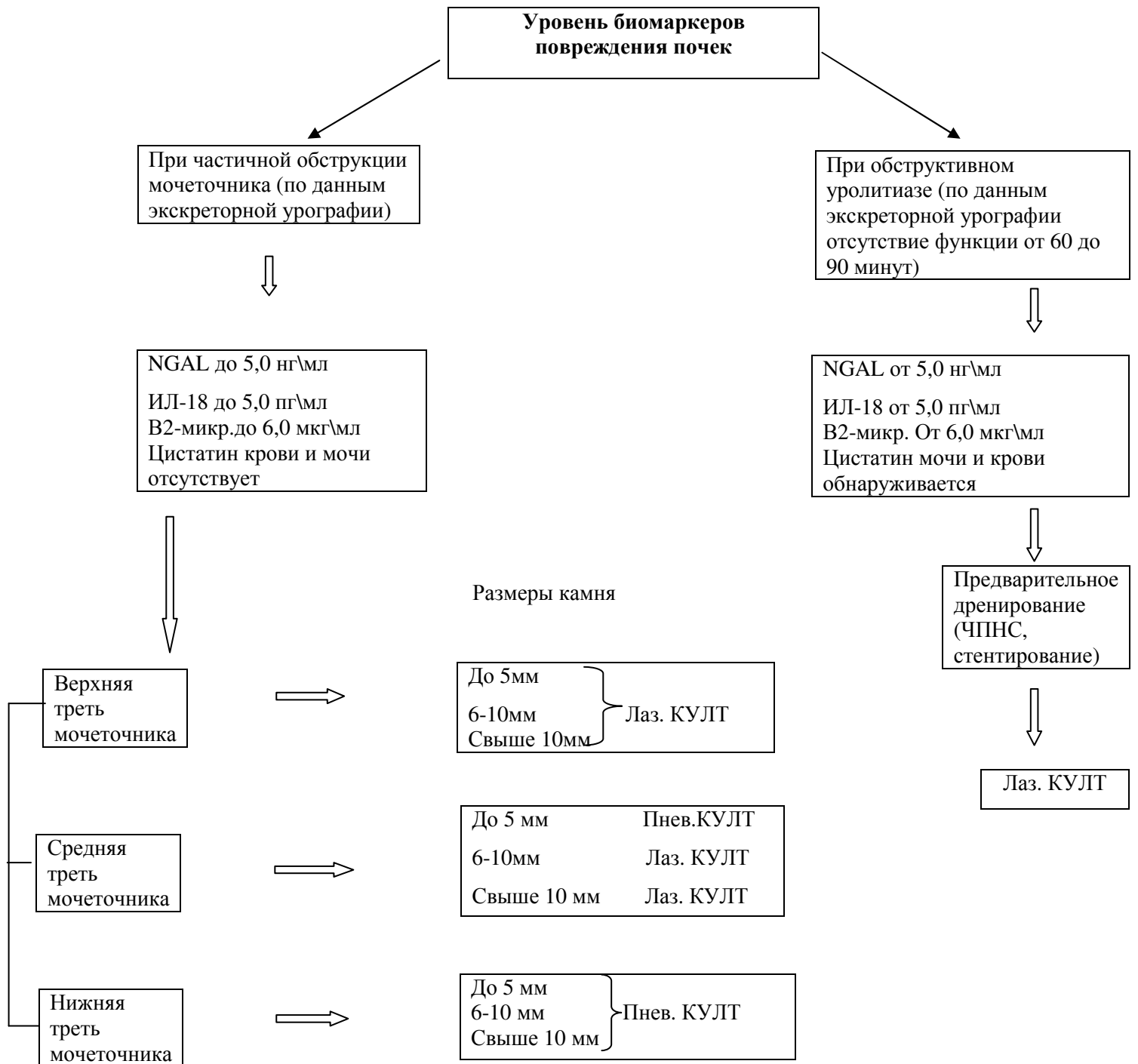


Рисунок 27. Алгоритм выбора вида контактной уретеролитотрипсии.

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, β_2 -МГ и ИЛ18. Трансуретральная уретеролитотрипсия еще в большей мере способствует повреждению структур нефрона, при этом дополнительными факторами повреждения становятся вид применяемой энергии для КУЛТ 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 литотрипсия в сравнении с пневматической оказывает меньшее повреждающее воздействие на структуры нефрона, что особенно значимо проявляется при размерах камня 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; β_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 КУЛТ 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 КУЛТ отмечаются на первые сутки после операции. К концу периода

наблюдения (7-е сутки) определяется выраженная тенденция к нормализации всех показателей.

6. Отсутствие различий в показателях водно-электролитного обмена и содержании гормонов между группами пациентов, в лечении которых при выполнении КУЛТ использовалась пневматическая или лазерная энергия, свидетельствует о меньшей чувствительности данных показателей в оценке повреждающего воздействия оперативного вмешательства по сравнению с биомаркерами повреждения почек.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КУЛТ – контактная уретеролитотрипсия

ИЛ-18 – интерлейкин 18

NGAL – липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов

МКБ – мочекаменная болезнь

CDKs – циклинзависимые киназы

АДГ – антидиуретический гормон

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АПФ – ангиотензинпревращающего фермента

ОПП – острое повреждение почек

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ПНФ – предсердный натрийуретический фактор

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

β_2 -МГ - β_2 микроглобулин

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю.Г. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения / Ю.Г. Аляев, В.И. Руденко, М.-С.А. Газимиев. - М., 2006. – 240 с.
2. Андрюхин, М.И. Патогенетическое обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении уролитиаза : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.01.23 / Андрюхин Михаил Иванович. – М., 2011. – 40 с.
3. Баринов, Э.Ф. Нефропротекторный эффект блокады ат1 рецепторов после острого нарушения уродинамики / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // Нефрология. - 2008. – Т. 12. №2. - С. 66-69.
4. Боголепова, А.Е. Физиологический анализ функций почек при различных типах диуреза / А.Е. Боголепова, Ю.В. Наточин // Нефрология. - 2005. – Т. 9, № 2. - С. 9-15.
5. Вельков, В.В. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. - № 2 (38). - С. 90-100.
6. Вельков, В.В. Новые возможности для лабораторной диагностики хронической и острой ренальной дисфункции / В.В. Вельков, О.И. Резникова // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. - Т. 39, № 2. - С. 26-30.
7. Виды морфологических изменений стенки мочеточника, возникающие при контактной литотрипсии / С.В. Попов, А.И. Новиков, И.А. Горогоцкий, Б.В. Лубсанов // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 109-111.
8. Влияние плотности размера конкремента на эффективность дистанционной литотрипсии на аппаратах дорнье компакт дельта и сонолит / П.В. Глыбочко, Б.И. Блюмберг, О.В. Основин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, № 5. – С. 208.

9. Возможности современных нефропротекторов в комплексном лечении больных МКБ / А.Н. Россоловский, О.Л. Березинец, Н.Б. Захарова [и др.] // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2013. – Т. 3, № 4. - С. 887-891.
10. Дзеранов, Н.К. Единая согласованная терминология и преемственность □ путь объективизации качества и результатов лечения мочекаменной болезни: на примере дистанционной ударно-волновой литотрипсии / Н.К. Дзеранов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 36-40.
11. Дифференцированный подход к оценке почечного повреждения у больных мочекаменной болезнью с помощью неинвазивных маркеров / А.Н. Россоловский, П.В. Глыбочко, В.М. Попков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. - Т. 6, № 3. - С. 708-715.
12. Добавление уровня цистатина С при подсчете баллов по шкале GRACE / М.С. Харченко, А.Д. Эрлих, Е.И. Косенков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 6. - С. 38-43.
13. Емельянова, Н.В. Использование бета2- микроглобулина в оценке почечного повреждения после дистанционной литотрипсии у больных с нефролитоазом / Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский // Врач-аспирант. – 2014. - Т. 64, № 3. - С. 8-12.
14. Ермоленко, В.М. Острая почечная недостаточность / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. – М.: ГОЭТАР – Медиа, 2010. – 240 с.
15. Есилевский, Ю.М. Реография органов мочеполовой системы / Ю.М. Есилевский. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 67 с.
16. Значение биомаркеров в диагностике и определении прогноза острого почечного повреждения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST/ С.В. Авдошина, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева, Ж.Д. Кобалава // Вестник РУДН. Серия медицина. – 2013. - № 2. - С. 92-95.
17. Значение биомаркеров дисфункции эндотелия и повреждения паренхимы почек при обострении хронического пиелонефрита у больных мочекаменной

болезнью / П.В. Глыбочко, Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - №10. - С. 12-13.

18. Значение подъема уровня провоспалительных цитокинов в моче при обострении хронического калькулезного пиелонефрита / П.В. Глыбочко, Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2001. - Т. 84, № 6. - С. 121-123.

19. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нфропротекции при гломерулонефрите / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, И.Н. Бобкова [и др.] // Вестник Российской АМН. - 2005. - № 1. - С. 3-8.

20. Использование прямого ингибитора ренина – алискирена при оперативном лечении нефролитиаза / А.Н. Россоловский, В.М. Попков, А.Н. Понукалин [и др.] // Саратовский научно–медицинский журнал. - 2013. - Т. 9, № 1. – С. 122-127.

21. Казаченко, А.В. Протекторная и регенерационная терапия при остром и хроническом повреждении почки : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.40 / Казаченко Александр Викторович. – М., 2009. – 42 с.

22. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – Гл. 5. - С. 864-884.

23. Киршина, Н.С. Этапность развития дисфункции почек и анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Киршина, Л.Т. Пименов // Российский кардиологический журнал. – 2009. - № 3. – С. 21–5.

24. Клеточно-молекулярные механизмы повреждения мочевыводящих путей при обострении хронического калькулезного пиелонефрита / П.В. Глыбочко, А.Н. Россоловский, Р.А. Гражданов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2011. – Т. 6, № 2. - С. 55-59.

25. Клочков, В.В. Энзимурия как маркер клеточного повреждения почки при мочекаменной болезни / В.В. Клочков, А.В. Клочков // Вестник новых медицинских технологий. - 2009. - Т. XVI, № 4. - С. 66-67.

26. Колпаков, И.С. Мочекаменная болезнь: учеб.пособие / И.С. Колпаков. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 224 с.
27. Концентрация цистатина С в сыворотке крови больных с неалкогольной жировой болезнью печени как показатель воспаления и развития хронического повреждения печени / Т.Г. Филатова, В.С. Крапивкина, Ю.В. Юзько [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2008. - № 5 (133). – С. 148-152.
28. Концентрация цистатина С в сыворотке крови у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и хроническим гепатитом С / Н.Б. Волошина, Т.Г. Филатова, В.С. Крапивкина [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2009. - № 6 (140). - С. 80-84.
29. Кучук П.В. Магнитно – резонансная томография в комплексной оценке состояния почек после дистанционной литотрипсии автореф. дис. ... канд. мед.наук. –М., 2006. - 21 с.
30. Лавренова, Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек. Обзор литературы / Т.П. Лавренова // Лабораторное дело. – 1990. - № 7. – С. 3–6.
31. Лечение крупных камней верхней трети мочеточника с помощью трансуретральной контактной пневматической уретеролитотрипсии / А.Г. Мартов, А.Ю. Гардиенко, Д.В. Ергаков, А.В. Борисик // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011. - Т. 4, № 11. Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/mart2_v11.htm
32. Методы оценки туболоинтерстициальных изменений при хирургическом лечении больных с мочекаменной болезнью / Г.Н. Маслякова, А.Н. Россоловский, А.М. Напшева, Н.Б. Захарова // Вестник урологии. – 2014. - № 1. - С. 3-10.
33. Миллер, Г. Лабораторная оценка заболеваний почек / Г. Миллер // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. - № 3 (43). - С. 34-39.
34. Михалева, Л.Л. Комплексная оценка диагностической значимости цистатина С при патологии почек у детей / Л.Л. Михалева, С.Н. Диденко, М.Л.

Золотавина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. - № 5 (134). - С. 135-137.

35. Молекулярные маркеры острого почечного повреждения и фиброза в оценке функционального состояния почек у больных нефролитиазом / А.Н. Россоловский, П.В. Глыбочко, В.М. Попков [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2010. – Т. 5, № 5. - С. 31-38.

36. Морозов, Ю.А. Цитостатин С в экспресс-оценке функции почек у кардиохирургических больных / Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, И.И. Дементьева // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. - Т. 38, № 2. - С. 101-104.

37. Морфологические изменения стенки мочеточника, возникающие при контактной литотрипсии / С.В. Попов, А.И. Новиков, О.Н. Скрыбин [и др.] // Урология. – 2010. – № 5. – С. 14-17.

38. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии / А.Э. Мационис, М.М. Батюшин, П.Е. Повилайтите [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 20, № 3. – С. 53–6.

39. NGAL – ранний биомаркер острого повреждения почек после резекции почки и нефрэктомии / М.С. Мосоян, С.Х. Аль-Шукри, А.М. Есяян [и др.] // Нефрология. - 2013. - Т. 17, № 2. - С. 55-59.

40. Наточин, Ю.В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза / Ю.В. Наточин, А.В. Кутина // Нефрология. - 2009. – Т. 13, № 3. - С. 19-23.

41. Николайчук, Е.И. Диагностические методы выявления нарушения функционирования почек у больных с ИБС и сердечной недостаточностью / Е.И. Николайчук, М.Э. Бородзюля, О.А. Беркович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2008. - Т. 7, № 4 (28). - С.10-15.

42. Патофизиология: курс лекций, пособие для студентов высш. проф. Образования / Г.В. Порядин [и др.], под ред. Г.В. Порядина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.

43. Первый опыт применения нового пневматического литотрипера LMA StoneBreaker TM / Ю.Г. Аляев, А.Г. Мартов, А.З. Винаров [и др.] // Урология. - 2009. - № 6. - С. 48-52.
44. Профибротические медиаторы в оценке тубулоинтерстициальных изменений при хирургическом лечении больных с мочекаменной болезнью / П.В. Глыбочко, А.Н. Россоловский, Н.Б. Захарова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - Т. 5, № 3. – С. 428-433.
45. Ранние маркеры поражения почек у пациенток с ревматоидным артритом / А.П. Ребров, М.А. Тяпкина, Е.В. Волошинова, О.Г. Карпова // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 38-44.
46. Ранняя диагностика острого повреждения печек при операциях на открытом сердце с искусственным кровообращением / Е.А. Табакьян, С.А. Партигулов, М.А. Лепилин [и др.] // Общая реаниматология. – 2013. - Т. IX, № 1. - С. 51-55.
47. Ройтберг, Г.Е. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. – 622 с.
48. Роль цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов коронарного шунтирования в госпитальном периоде / К.С. Шафранская, В.В. Кашталап, А.А. Кузьмина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. - № 3 (101). - С. 45-50.
49. Саенко, В. Ведение больных мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде / В. Саенко, В. Руденко, Н. Сорокин // Врач. - 2008. - № 1. - С. 76-79.
50. Состояние внутривисочечной гемодинамики и показателей нефрофиброза у больных нефролитиазом на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов, А.Н. Россоловский [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. - Т. 6, № 1. – С. 170-173.

51. Сравнительная оценка методов определения скорости клубочковой фильтрации у детей с сахарным диабетом I типа / О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, В.В. Туз, Е.А. Спирина // Пермский медицинский журнал. – 2013. - Т. 30, № 1., С 60-65.
52. Сравнительное исследование различных методов оценки функционального состояния почек у больных артериальной гипертонией / С.В. Виллевальде, Н.И. Гудгалис, М.А. Ефремовцева, Ж.Д. Кобалава // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 4. - С. 21-29.
53. Функциональное состояние почек у больных мочекаменной болезнью в разных возрастных группах / А.Н. Россоловский, П.В. Глыбочко, В.М. Попков [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1. - С. 68-71.
54. Химкина, Л.Н. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции / Л.Н. Химкина, Н.А. Добротина, Т.В. Копытова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. - № 5. – С. 40-43.
55. Цистатин С и NGAL (липокалин2): маркеры преคลินิกической болезни почек и субклинического острого повреждения почек у больных артериальной гипертензией / А.В. Волков, О.В. Шевченко, Э.А. Федотов, В.В. Бородулин // Здоровье и образование в XXI веке. - 2012. - Т. 14, № 2. - С. 36-38.
56. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н.А. Яркова, Н.Н. Боровков, О.В. Занозина, В.П. Носов // Современные технологии в медицине. – 2013. —Т. 5, № 4. – С. 89-93.
57. Черенков, А.А. Динамика уровней гормонов ренин-ангиотензиновой системы у больных с простыми солитарными кистами почки, осложненными симптоматической артериальной гипертензией / А.А. Черенков, В.Г. Аристархов // Международный эндокринологический журнал. – 2012. - № 1 (41). - С. 14-18.
58. Черенков, А.А. Динамика уровней гормонов ренин-ангиотензиновой системы почки и коры надпочечников у больных простыми солитарными кистами почки, осложненными симптоматической артериальной гипертензией /

- А.А. Черенков, В.Г. Аристархов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. - № 2. - С. 210-215.
59. Чехонацкая, М.Л. Диффузионно – взвешенная МРТ после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных с нефролитиазом (обзор) / М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, Н.В. Емельянова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. - Т. 4, № 1. - С. 21-22.
60. Шейман, Дж.А. Патологическая физиология почки: пер. с англ. / Дж.А. Шейман. – М.; СПб.: «Издательство БИНОМ»; «Невский Диалект», 1999. – 206 с.
61. Эндотелиальная дисфункция у больных мочекаменной болезнью / П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов, А.Н. Россоловский [и др.] // Урология. - 2010. - № 3. - С. 3-6.
62. Эходопплерографическая оценка состояния почечного кровотока до и после трансуретральной контактной нефролитотрипсии / Т.Н. Назаров, А.И. Новиков, С.В. Попов [и др.] // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры урологии и андрологии СПб МАПО. – СПб., 2011. – С. 131.
63. 2007 guideline for the management of ureteral calculi / G.M. Preminger, H.G. Tiselius, D.G. Assimos [et al.] // J. Urol. – 2007. – Vol. 178. – P. 2418–2434.
64. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two / M. Tidman, P. Sjostrom, I. Jones [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 154–160.
65. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R.L. Mehta, J.A. Kellum, S.V. Shah [et al.] // Crit. Care. – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. R31.
66. Adrenalectomy prevents renal ischemia-reperfusion injury / V. Ramirez, J. Trujillo, R. Valdes [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 4. – P. F932-42.
67. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers / M. Nejat, J.V. Hill, J.W. Pickering [et al.] // Nephrol. Dialys. Transplant. – 2012. – Vol. 27, Suppl. 3. – P. iii96-103.

68. Aldosterone stimulates proliferation of mesangial cells by activating mitogen-activated protein kinase 1/2, cyclin D1, and cyclin A / Y. Terada, T. Kobayashi, H. Kuwana [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, № 8. – P. 296-305.
69. Becker, A. Obstructive uropathy / A. Becker, M. Baum // *Early Hum. Dev.* – 2006. – Vol. 82, № 1. – P. 15-22.
70. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S. Coca, R. Yalavarthy, J. Concato, C. Parikh // *Kidney Int.* - 2008. - Vol. 73, № 9. - P. 1008–1016.
71. Brown, N.J. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury / N.J. Brown, D.E. Vaughan, A.B. Fogo // *J. Nephrol.* – 2002. – Vol. 15, № 3. – P. 230-5.
72. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/l / A. Larsson, J. Malm, A. Grubb, L.O. Hanson // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2004. - Vol. 64. – P. 25-30.
73. Chronic kidney disease in urolithiasis patients following successful extracorporeal shockwave lithotripsy / S. Maeda, T. Naganuma, Y. Takemoto [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 3-6.
74. Comparison of Ho:YAG laser and pneumatic lithotripsy in the treatment of impacted ureteral stones: an analysis of risk factors / T. Degirmenci, B. Gunlusoy, Z. Kozacioglu [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 153-8.
75. Comparison of pneumatic lithotripter and Holmium YAG laser in transureteral lithotripsy (TUL) / H. Kitano, S. Shinmei, A. Goriki [et al.] // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* – 2013. – Vol. 104, № 3. – P. 513-20.
76. Complications of pneumatic urolithotripsy in the early postoperative period / I.A. Aridogan, S. Zeren, Y. Bayazit [et al.] // *J. Endourol.* - 2005. - Vol. 19. - P. 50-53.
77. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery / S. Seitz, M. Rauh, M. Gloeckler [et al.] // *Swiss Med. Weekly.* – 2013. – Vol. 143. – P. w13744.

78. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis / Z. Zhang, B. Lu, X. Sheng, N. Jin // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58. – P. 356–365.
79. D'Amico, G. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage / G. D'Amico, C. Bazzi // *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.* – 2003. – Vol. 12, № 6. – P. 639–43.
80. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study / E. Perez Castro, P.J. Osther, V. Jinga [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 102-9.
81. Effect of Cordyceps sinensis on the expression of HIF-1 and NGAL in rats with renal ischemia-reperfusion injury / H. Yu, Q. Zhou, R. Huang [et al.] // *J. Central South Univ. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 37, № 1. – P. 57-66.
82. Efficacy and safety of Ho:YAG laser lithotripsy for ureteroscopic removal of proximal and distal ureteral calculi / W.Y. Khoder, M. Bader, R. Sroka [et al.] // *BMC Urology.* – 2014. – Vol. 14. – P. 62. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2490/14/62>
83. Eisner, B.H. Use of the Stone Cone for prevention of calculus retropulsion during holmium :YAG laser lithotripsy: case series and review of the literature / B.H. Eisner, S.P. Dretler // *Urol. Int.* – 2009. – Vol. 82. – P. 356–360.
84. Elashry, O.M. Preventing stone retropulsion during intracorporeal lithotripsy / O.M. Elashry, A.M. Tawfik // *Nat. Rev. Urol.* – 2012. – Vol. 9, № 12. – P. 691-8.
85. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury / K. Mori, H.T. Lee, D. Rapoport [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 610-621.
86. Erlandsen, E.J. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults / E.J. Erlandsen, E. Randers, J.H. Kristensen // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 1998. — Vol. 36, № 6. — P. 393–397.
87. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, and cystatin C as molecular markers before and after unilateral shock wave lithotripsy /

- I.S. Kardakos, D.I. Volanis, A. Kalikaki [et al.] // *Urology*. – 2014. – Vol. 84, № 4. – P. 783-8.
88. Evaluation of the impact of shock wave lithotripsy on kidneys using a new marker: how do neutrophil gelatinase-associated lipocalin values change after shock wave lithotripsy? / F. Zekey, T. Senkul, F. Ates [et al.] // *Urology*. – 2012. – Vol. 80, № 2. – P. 267-72.
89. Everaent, K. Urinary alpha 1 – microglobulin detects uropathy. A prospective study in 183 patients / K. Everaent, J. Delanghe, C. Vande Wiele // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 1998. – Vol. 36, № 5. – P. 309–15.
90. Factors affecting the complications of pneumatic lithotripsy for the treatment of ureteral stones with different localizations: a multivariate analysis of complications / B. Gunlusoy, T. Degirmenci, Z. Kozacioglu [et al.] // *Urol. Int.* – 2013. – Vol. 91, № 3. – P. 357-62.
91. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement / E.L. Knight, J.C. Verhave, D. Spiegelman [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1416–1421.
92. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for cardiovascular events / M. Loew, M.M. Hoffmann, W. Koenig [et al.] // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. - Vol. 25, № 7. – P. 1470-1474.
93. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption / V. Vallon, K. Richter, R.C. Blantz [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10, № 12. – P. 2569–76.
94. Halawa, A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction / A. Halawa // *Ann. Transplant.* – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 90-98.
95. Impact of severe sepsis on serum and urinary biomarkers of acute kidney injury in critically ill children: an observational study / M. Di Nardo, A. Ficarella, Z. Ricci [et al.] // *Blood Purification.* – 2013. – Vol. 35, № 1-3. – P. 172-6.

96. Intraoperative complications after 8150 semirigid ureteroscopies for ureteral lithiasis: risk analysis and management / D. Georgescu, R. Multescu, B. Geavlete, P. Geavlete // *Chirurgia (Bucuresti)*. – 2014. – Vol. 109, № 3. – P. 369-74.
97. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen, A.H. Johnsen, H. Sengelav [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 1993. – Vol. 268. – P. 10425-10432.
98. Kellum, J.A. Acute kidney injury: epidemiology and assessment / J.A. Kellum, E.A. Hoste // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* - 2008. - Vol. 241. - P. 6-11.
99. Kjeldsen, L. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse / L. Kjeldsen, J.B. Cowland, N. Borregard // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. - Vol. 1482. – P. 272-283.
100. Lasowska-Myjak, B. Serum and urinary biomarks of acute kidney injury / B. Lasowska-Myjak // *Blood Purif.* - 2010. - Vol. 29, № 4. - P. 357-365.
101. Leveillee, R.J. Intracorporeal lithotripsy: wich modality is best? / R.J. Leveillee, L. Lobik // *Curr. Opin. Urol.* - 2003. - Vol. 13. - P. 249-253.
102. Lofberg, H. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system / H. Lofberg, A. Grubb // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1979. – Vol. 39. – P. 619–626.
103. Low-invasive techniques in the treatment of urolithiasis with application of innovative equipment made in Russia / M.F. Trapeznikova, A.A. Podoinitsyn, S.B. Urenkov [et al.] // *Urologiia.* – 2009. – № 3. – P. 3-6.
104. Melnikov, V.Y. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury / V.Y. Melnikov, B.A. Molitoris // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* - 2008. - Vol. 19, № 4. - P. 537-544.
105. Metabolic assessment of elderly men with urolithiasis / C.H. Freitas Junior, E. Mazzucchi, A. Danilovic [et al.] // *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. – 2012. – Vol. 67, № 5. – P. 457-61.
106. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may play a protective role against rats ischemia/reperfusion renal injury via inhibiting tubular epithelial cell

- apoptosis / S. An, X. Zang, W. Yuan [et al.] // *Renal Failure*. – 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 143-9.
107. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K.M. Schmidt-Off, K. Mori, A. Kalandadze [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 442-449.
108. New and old markers of progression of diabetic nephropathy / G. Jerums, E. Premaratne, S. Panagiotopoulos [et al.] // *Diabet. Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 82, suppl. 1. – P. 30–37.
109. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarajan [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 553-60.
110. Olefir, Iu.V. The treatment of urolithiasis in the specialized urologic department / Iu.V. Olefir, B.A. Garilevich, M.Iu. Akimenko // *Voen.-Med. Zhurn.* – 2004. – Vol. 325, № 6. – P. 26-32.
111. Parikh, C.R. New biomarkers of acute kidney injury / C.R. Parikh, P. Devarajan // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. S159–S165.
112. Payen, D. Can we identify prerenal physiology and does it matter? / D. Payen, M. Legrand // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 174. – P. 22-32.
113. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness / S.M. Bagshaw, M. Bennett, M. Haase [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 452-461.
114. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure / T. Breidthardt, T. Socrates, B. Drexler [et al.] // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. R2.
115. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study / L.B. Daniels, E. Barrett-Connor, P. Clopton [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1101-1109.

116. Pneumatic versus laser ureteroscopic lithotripsy: a comparison of initial outcomes and cost / A. Demir, M.A. Karadag, K. Cecen [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2014. – Vol. 46, № 11. – P. 2087-93.
117. Potentials of plasma NGAL and MIC-1 as biomarker(s) in the diagnosis of lethal pancreatic cancer / S. Kaur, S. Chakraborty, M.J. Baine [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e55171.
118. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi / R. Ganesamoni, R.B. Sabnis, S. Mishra [et al.] // *J. Endourol.* – 2012. – Vol. 27, № 12. – P. 1444-9.
119. Rapid detection of acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass surgery / M.U. Munir, D.A. Khan, F.A. Khan [et al.] // *J. Coll. Phys. Surg. Pakistan.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 103-6.
120. Participation of aldosterone in the vascular inflammatory response of spontaneously hypertensive rats: role of the NFkB system / D. Sanz-Rosa, E. Cediel, N. Herans [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1167-1172.
121. Rentgenoendoscopic surgery of the complicated forms of urolithiasis with accompanying diabetes mellitus / M.A. Agaian, S.V. Fanardzhian, A.A. Muradian, A.M. Grabskii // *Georgian Med. News.* – 2010. – № 186. – P. 19-22.
122. Retroperitoneoscopic ureterolithotomy / O.V. Teodorovich, N.B. Zabrodina, E.A. Galliamov, O.V. Kalaichev // *Urologia.* - 2007. – № 4. – P. 29-31.
123. Ruiz-Ortega, M. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney / M. Ruiz-Ortega // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 82, Suppl. – P. 12–22.
124. Serum retinol binding protein-4 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin are interrelated in pancreatic cancer patients / H.O. El-Mesallamy, N.M. Hamdy, A.S. Zaghloul, A.M. Sallam // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* – 2012. – Vol. 72, № 8. – P. 602-7.
125. Sharifiaghdas, F. Evaluating percutaneous nephrolithotomy-induced kidney damage by measuring urinary concentrations of beta2-microglobulin / F.

- Sharifiaghdas, A.H. Kashi, R. Eshratkhah // *Urol. J.* – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 277-82.
126. Shlipak, M.G. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making / M.G. Shlipak // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 51. — P. 358–361.
127. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children / A. Grubb, U. Nyman, J. Bjork [et al.] // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51. – P. 1420–1431.
128. Sjostrom, P. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans / P. Sjostrom, M. Tidman, I. Jones // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2005. – № 6. – P. 11-124.
129. Sun, C.Y. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury-beyond the direct renin inhibition / C.Y. Sun, W.J. Cherng, H.Z. Jian // *Hypertens. Res.* – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 304-11.
130. Takefumi, M. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: Physiological role of angiotensin II-induced oxidative stress / M. Takefumi, A.W. Cowley, S. Ito // *Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 100. – P. 2–8.
131. The characteristics of the stone and urine composition in Chinese stone formers: primary report of a single-center results / W. Wu, D. Yang, H.G. Tiselius [et al.] // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, № 4. – P. 732-7.
132. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time / N. Paragas, A. Qiu, Q. Zhang [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 216-222.
133. Truong, L.D. Cell apoptosis and proliferation in experimental chronic obstructive uropathy / L.D. Truong, G. Petrussevska // *Yang Kidney Int.* - 1996. – Vol. 50. - P. 200-207.
134. Tsuji, H. Multifunctional character of osteopontin and strategy for clinical applications / H. Tsuji, T. Umekawa, H. Uemura // *Hinyokika Kyo.* – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 49-54.

135. Urinary biomarkers for the prediction of reversibility in acute-on-chronic renal failure / C.C. Luk, K.M. Chow, J.S. Kwok [et al.] // *Dis. Markers*. – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 179-85.
136. Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury / F. Dieterle, E. Perentes, A. Cordier [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 28, № 5. – P. 463-9.
137. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy / S.S. Kim, S.H. Song, I.J. Kim [et al.] // *Diabet. Care*. – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 656-61.
138. Urinary cystatin C levels as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with acute kidney injury / M.Y. Park, S.J. Choi, J.K. Kim [et al.] // *Nephrology*. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 256-62.
139. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery / C.R. Parikh, J. Mishra, H. Thiessen-Philbrook [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 199–203.
140. Urinary inter- leukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis / C.R. Parikh, A. Jani, V.Y. Melnikov [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 43. – P. 405–414.
141. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children / K.K. Washburn, M. Zappitelli, A.A. Arian [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 566–752.
142. Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients / S. Liu, M. Che, S. Xue [et al.] // *Biomarkers*. – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 95-101.
143. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipoca- lin and urinary interleukin-18 in early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients / Z.D. Zang, Y.Z. Huang, Y. Yang [et al.] // *Zhong- hua Nei Ke Za Zhi*. – 2010. – Vol. 49, № 5. – P. 396-399.

144. Urinary NGAL and KIM-1: biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery / Z. Abassi, A. Shalabi, R. Sohotnik [et al.] // J. Urology. – 2013. – Vol. 189, № 4. – P. 1559-66.
145. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit / C.R. Parikh, E. Abraham, M. Ancukiewicz, C.L. Edelstein // J. Am. Soc. Nephrol. - 2005. - Vol. 16. - P. 3046–3052.
146. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation / J.C. Sirota, A. Walcher, S. Faubel [et al.] // BMC Nephrology. – 2013. – № 14. – P. 17.
147. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation / C.R. Parikh, A. Jani, J. Mishra [et al.] // Am. J. Transplant. – 2006. – № 6. – P. 1639–1645.