На правах рукописи

НИКУЛИН ОЛЕГ ДАНИИЛОВИЧ

ОЦЕНКА И ПРОФИЛАКТИКА ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ УДАРНОЙ ВОЛНЫ ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ У ДЕТЕЙ С УРОЛИТИАЗОМ

3.1.11. – Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Зоркин Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сизонов Владимир Валентинович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы эндоурологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиала федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Меринов Дмитрий Станиславович

Ведущая организация:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «____» «_____» 2024 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на сайте http://www.nczd.ru

Автореферат разослан «_____» «_____» 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой серьезную проблему для системы здравоохранения, прежде всего, за счет неуклонно возрастающей распространенности в совокупности с высокой частотой рецидивирования после успешного лечения. По последним данным частота распространенности уролитиаза у детей варьирует в диапазоне от 2–3% в развитых странах, достигая 15% в ряде развивающихся стран (Wales R., 2023). В свою очередь, вероятность рецидива МКБ в течении 5 лет после успешного лечения близится к 50% и данный показатель продолжает увеличиваться (Sultan S., 2019).

На настоящий момент, арсенал детского уролога представлен большим разнообразием способов хирургического лечения мочекаменной болезни. Имея ряд неоспоримых преимуществ, наиболее значимым из которых является наименьшая степень инвазии, в сочетании с доказанно высокой эффективностью относительно конкурирующих методов, дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) получила широкое распространение при лечении конкрементов чашечно-лоханочной системы почки, в том числе и у пациентов детского возраста (Talso M., 2019).

В результате воздействия ударной волны происходит фрагментация конкремента с последующим самостоятельным отхождением в раннем послеоперационном периоде. К сожалению, совокупность энергии первичного ударно-волнового импульса и формируемое им кавитационное воздействие не остаются безвредными для почечной ткани, приводя к микроповреждению паренхимы почки по ишемически-реперфузионному механизму (Назаров Т. Х., 2019; Hughes S. F., 2020; Milisic E., 2021). Исходом данного повреждения могут стать артериальная гипертензия и задержка роста почек у детей (Corbo J., 2019; Wu Q., 2021).

К сожалению, широко используемые способы оценки степени выраженности острого почечного повреждения, используемые в нефроурологии, такие как определение креатинина и мочевины сыворотки крови, расчёт скорости клубочковой фильтрации, не специфичны для оценки повреждения, индуцированного дистанционной литотрипсией, так как для значимого повышения их концентрации необходимо вовлечение более 50% нефронов (Leedahl D. D., 2014; Szumilas D., 2024). Воздействие ударной волны в большей степени носит локальный характер, в связи с чем актуальной задачей является поиск способа достоверного определения почечного повреждения при дистанционной литотрипсии. Одной из возможных стратегий решения этой задачи может стать использование современных биомаркеров мочи и сыворотки крови, применяемых для оценки острого повреждения почек (ОПП), включая иные причины его возникновения (Казаченко А. В., 2023; Wolyniec W., 2020).

Одним из принципов современной хирургии является максимальное снижение степени

интраоперационного повреждения тканей, но на сегодняшний день отсутствуют данные о практическом применении какого-либо варианта медикаментозной терапии для защиты почечной паренхимы у пациентов детского возраста от воздействия ударной волны при проведении дистанционной литотрипсии.

В связи с этим актуальной задачей является поиск способов снижения негативного воздействия ударно-волнового импульса на паренхиму почки. Как выявление данного повреждения, так и мероприятия, направленные на снижение его интенсивности позволит улучшить конечный результат лечения мочекаменной болезни у детей.

Степень разработанности темы

Несмотря на то, что ДУВЛ в течении многих лет является методом выбора хирургического лечения конкрементов верхних мочевыводящих путей, информация о степени повреждения почечной паренхимы в ответ на повреждающее воздействие энергии ударной волны, за счет которой происходит фрагментация конкремента ограничена. Немногочисленные исследования, направленные на поиск оптимальных показателей, с помощью которых возможно достоверно оценить степень этого повреждения, вызывают споры ввиду противоречивых результатов (Bantis A., 2015; Clark D. L., 2011; Goktas C., 2013; Ng C.F., 2012).

Особенной значимостью отличается необходимость лучшего понимания степени патологических изменений у пациентов детского профиля, рост и развитие почечной ткани у которых еще не завершен. Учитывая это, кажется закономерным и логичным поиск средств, направленных на защиту почечной паренхимы при данном виде оперативного лечения. Однако в настоящее время, как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях данные о применении каких-либо терапевтических стратегий для достижения этой цели отсутствуют.

В связи с вышеизложенным мы считаем необходимым поиск достоверных показателей степени повреждения почек и разработку методов профилактики этих повреждений наиболее перспективными для детской уронефрологии и хирургии.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения детей с мочекаменной болезнью на основании разработки способов определения и профилактики повреждения почечной паренхимы при проведении дистанционной ударно-волновой литотрипсии.

Задачи исследования

1. Оценить повреждающее воздействие ударно-волновых импульсов на паренхиму почки при дистанционной литотрипсии у детей с уролитиазом на основании показателей биомаркеров острого повреждения почек.
2. Определить наиболее информативные маркеры острого повреждения почек в моче и сыворотке крови у детей при выполнении дистанционной литотрипсии.

3. Установить результативные биомаркеры для определения повреждения почек, индуцированного дистанционной литотрипсией на ранних сроках.
4. Выявить эффективные показатели для оценки динамики повреждения почечной паренхимы при проведении ударно-волновой литотрипсии.
5. Оценить эффективность превентивной терапии на основании показателей биомаркеров острого повреждения почек.

Научная новизна

Впервые в России у детей с уролитиазом проведена оценка повреждающего действия энергии ударно-волнового импульса с использованием биомаркеров острого повреждения почек при дистанционной литотрипсии у детей.

Выполнено научное обоснование применения биомаркеров острого повреждения почек для определения степени и оценки эффективности профилактики повреждения почек при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей.

Впервые у детей с уролитиазом с целью профилактики повреждения почечной ткани изучена эффективность превентивной стероидной терапии при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей с мочекаменной болезнью.

Теоретическая и практическая значимость

Подтверждено повреждение почек при проведении сеанса дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Выявлены наиболее чувствительные биомаркеры острого повреждения почек в моче и сыворотке крови для определения степени повреждения почек при дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Разработан и внедрен в практическую деятельность детского хирурга и детского уролога-андролога протокол превентивной стероидной терапии у детей, при применении которого достоверно уменьшается степень повреждения почечной паренхимы, индуцированного дистанционной ударно-волновой литотрипсией. Полученные результаты важны для клинической практики и позволят детским хирургам и детским урологам-андрологам в рамках дооперационной подготовки защитить паренхиму почки при проведении дистанционной литотрипсии, тем самым обеспечив достижение наилучшего исхода заболевания у пациентов с мочекаменной болезнью.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные в ходе исследования результаты и выводы внедрены в практическую деятельность урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, отделения детской уроандрологии научного исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Проведен тщательный анализ литературных данных, касающихся вопросов лечения уролитиаза методом дистанционной ударно-волновой литотрипсии, а также различных стратегий диагностики и профилактики острого почечного повреждения у пациентов детского возраста. Методология исследования включала в себя анализ проспективных данных пациентов, методом выбора хирургического лечения уролитиаза у которых стала дистанционная литотрипсия, находившихся на лечении в урологическом отделении с группами репродуктологии и трансплантации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с декабря 2021 по ноябрь 2023 года. Работа выполнена в дизайне одноцентрового нерандомизированного контролируемого проспективного экспериментального исследования. Общее количество участников исследования составило 108 пациентов. Исследование разделено на 2 последовательных этапа. На первом этапе (54 ребенка) выполнялась оценка степени повреждения паренхимы почек с помощью определения концентраций ряда биомаркеров ОПП в моче и сыворотке крови с последующим определением наиболее чувствительных и специфичных при ДУВЛ индуцируемом повреждении. На втором этапе (54 ребенка) определена эффективность превентивной стероидной терапии, заключающейся в применении преднизолона по 0,5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки в течение 2 дней до сеанса дистанционной литотрипсии и за 2 часа непосредственно до операции, применяемого в рамках предоперационной подготовки. За группу сравнения были приняты участники 1 этапа исследования, получавшие стандартную предоперационную подготовку.

Статистический анализ полученных данных проведен в соответствии с современными методиками, включая описательные статистические методы, оценку статистической значимости, регрессионный анализ. В ходе исследования отмечалось отсутствие нормального распределения количественных показателей. Соответственно этому, данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. При проведении дистанционной литотрипсии энергия ударно-волнового импульса оказывает негативное воздействие на почечную паренхиму, приводя к повреждению почек.
2. Наиболее информативными биомаркерами сыворотки крови, обеспечивающими высокую результативность определения почечного повреждения в ответ на проведенную дистанционную литотрипсию, являются интерлейкин-18 и фактор некроза опухоли-α.
3. У всех биомаркеров острого повреждения почек в моче выявлен статистически значимый рост концентрации после дистанционной литотрипсии. Наиболее предпочтительными из них являются липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, молекула почечного повреждения-1, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2.

4. Разработанная превентивная стероидная терапия позволяет снизить степень повреждения почечной паренхимы, индуцированного дистанционной ударно-волновой литотрипсией.

Степень достоверности результатов

Исследование основывается на современных представлениях о диагностике и лечении мочекаменной болезни у детей, обсуждаемые в отечественной и зарубежной литературе. Высокий уровень достоверности результатов диссертации определяется репрезентативностью выборки пациентов, подтверждается достаточным объемом полученных данных. Сформулированные в диссертационной работе выводы, научные положения и рекомендации аргументированы и подкреплены убедительными фактическими данными системного анализа результатов выполненного исследования, наглядно представленного в таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: V Всероссийская научно-практическая конференция “Осенние Филатовские чтения” Важные вопросы детского здоровья, Владимир, 14-15 сентября 2023 г.; XXIII Конгресс Российского общества урологов Казань, 14-16 сентября 2023 г.; V Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием, посвященная 100-летию со дня рождения академика Митрофана Яковлевича Студеникина. Москва, 6 ноября 2023 г.; Первая международная конференция общества детских урологов Узбекистана (USPU 1st International conference of the Uzbekistan Society for the pediatric urology) Ташкент, 11-12 января 2024 г.; XII Всероссийская Школа по детской урологии-андрологии Москва, 4-5 апреля 2024 г.; Работа была удостоена 1 места в Конкурсе молодых ученых в рамках XII Всероссийского научно-практического форума с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» Москва, 14-16 февраля 2024 г.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертации на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальности «Детская хирургия» и 6 тезисов с краткими сообщениями о результатах в печатных изданиях.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, выполнена основная работа на всех этапах диссертации: написание обзора литературы, сбор данных, участие в обследовании и лечении пациентов, ассистирование и самостоятельное выполнение хирургических вмешательств, подготовка материала, статистическая обработка

данных, анализ с последующей интерпретацией результатов, написание научных статей и тезисов, участие в научно-практических конференциях с устными и постерными докладами, внедрение в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 184 источника, из них 17 отечественных авторов и 167 зарубежных. Работа иллюстрирована 27 таблицей и 29 рисунками.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 11 от 25.11.2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнялась на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – Заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор А.П. Фисенко, и.о. главного врача – к.м.н. Апросимова С.И.) в урологическом отделении с группами репродуктологии и трансплантации (заведующий отделением – д.м.н., профессор С.Н. Зоркин).

Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 122040800146-2 «Разработка новых подходов к диагностике и лечению нарушения уродинамики у детей».

Объем, методы и дизайн исследования

Данное исследование включает в себя 2 последовательно проведенных этапа (рис.1). Для проведения 1 этапа было отобрано 54 пациента с подтвержденным диагнозом мочекаменная болезнь и локализацией конкремента в чашечно-лоханочной системе, лечение которых сопровождалось применением стандартного протокола предоперационной подготовки, заключающимся в инфузионной поддержке с гидратационной целью и назначении антибактериальной терапии при необходимости. Методом выбора оперативного лечения у каждого пациента была дистанционная ударно-волновая литотрипсия. У каждого участника проходил трехкратный забор биологического материала (моча и сыворотка крови) непосредственно до сеанса литотрипсии (1 точка исследования), через 45 минут (2 точка исследования) и через 24 часа после операции (3 точка исследования). При завершении набора материала в условиях лаборатории методом иммуноферментного анализа происходило определение концентраций биомаркеров острого повреждения почек. В результате были отобраны наиболее информативные биомаркеры

для проведения 2 этапа исследования.

Для этого этапа так же были отобраны 54 пациента, сформировавших группу с использованием превентивной стероидной терапии. Каждый участник этой группы в предоперационном периоде, помимо стандартного протокола лечения, получал терапию преднизолоном по 0,5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки в течение 2 дней до сеанса дистанционной литотрипсии и за 2 часа до операции с целью уменьшения повреждающего воздействия ударной волны на почечную паренхиму. У всех участников этой группы в тех же точках исследования, что и у пациентов на 1 этапе, был проведен забор биологического материала. Далее определялась концентрация биомаркеров, отобранных на 1 этапе.

В дальнейшем было проведено сравнение концентраций отобранных биомаркеров в моче и сыворотке крови между группой контроля, за которую были взяты результаты участников 1 этапа, проходивших лечение согласно стандартному протоколу и группой с использованием превентивной стероидной терапии, которую сформировали участники 2 этапа.

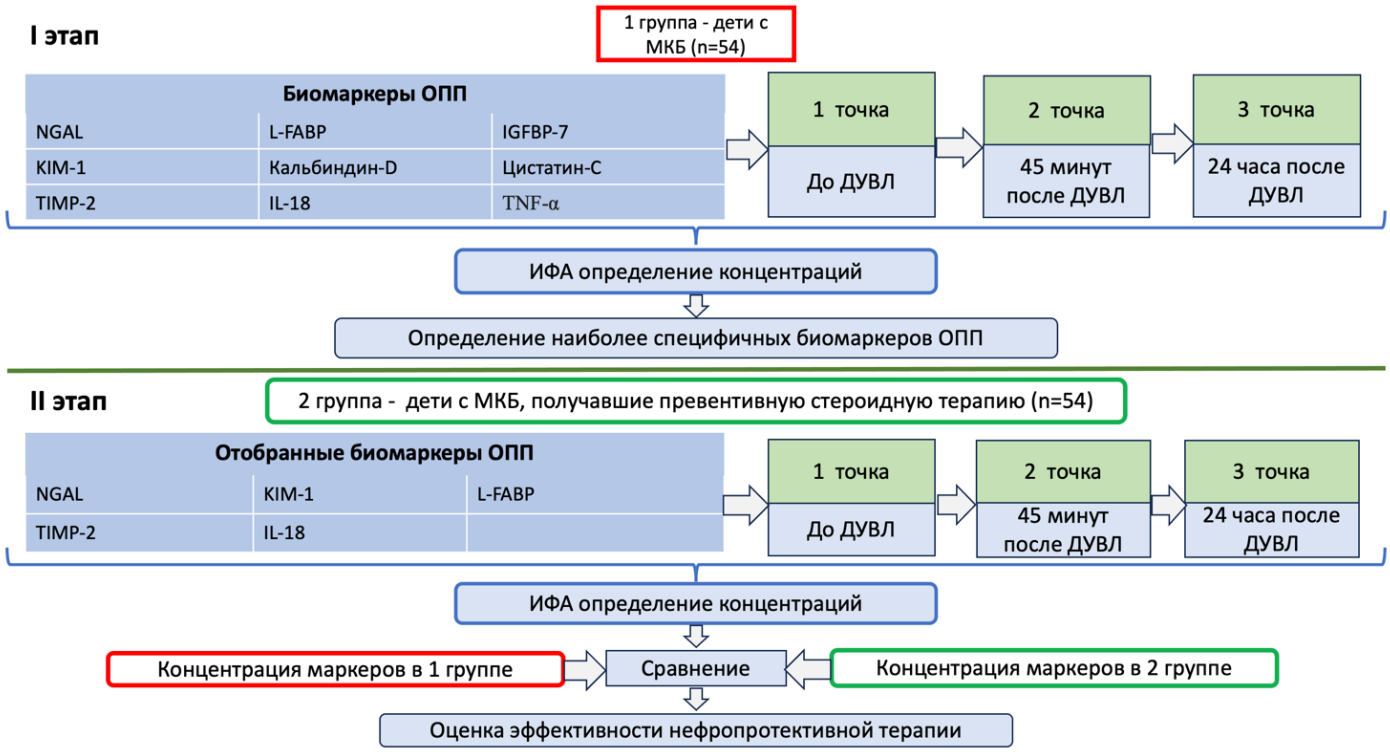


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Критерии включения:

1. Возраст 2 года – 18 лет
2. Подтвержденный диагноз МКБ с локализацией конкремента в чашечно-лоханочной системе
3. Одностороннее расположение конкремента
4. Размер камня от 5 до 20 мм.
5. Плотность конкремента до 1500 HU

6. Выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия
7. Письменное информированное согласие законного представителя пациента

Критерии невключения:

1. Перенесенное ранее оперативное лечение по поводу мочекаменной болезни, включая ДУВЛ
2. Хроническая болезнь почек 2-5 стадии
3. Сопутствующая урологическая патология
4. Сопутствующие ревматологические и эндокринные патологии
5. Лечение препаратами группы глюкокортикостероидов в анамнезе
6. Угрожающие жизни и терминальные состояния
7. Отказ пациента и/или его родителей от участия в исследовании

Большую часть больных в обеих группах составили пациенты в возрасте от 14 до 18 лет (33,3 группа контроля, 31,4% группа терапии). В контрольной группе превалировали пациенты мужского пола (53,7%), в группе детей, получавших преднизолон распределение по половому признаку было равным. Как среди участников контрольной группы, так и группы стероидной терапии преобладала левосторонняя локализация конкремента (51,9% и 53,7% соответственно).

Среднее количество ударно-волновых импульсов за сеанс литотрипсии между группами выраженно не различался - 1151 в 1 группе и 1210 во 2 группе.

Всем детям проведен комплекс урологического обследования, включающие как лабораторные, так и инструментальные методы исследования. Основным исследованием для выявления конкрементов в определения их основных параметров были ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная томография.

Концентрации большинства лабораторных показателей как в моче, так и в сыворотке крови, за исключением липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрация липокалина определялась иммунохимическим методом.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и программы MS Excel из пакета MS Office 2007.

В связи с тем, что у количественных показателей отсутствовало нормальное распределение, данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался

непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка повреждающего воздействия ударно-волнового импульса на паренхиму почки

На первом этапе с целью определения ДУВЛ индуцированного повреждения почечной паренхимы при проведении дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей были определены концентрации 9 биомаркеров, 5 из которых исследовались в моче (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, молекула повреждения почек-1, кальбиндин-D, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-2, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) и 4 в сыворотке крови (фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-18, цистатин-С, белок связывающий инсулинподобный фактор роста-7). Исходный образец биоматериал забирался в непосредственно до сеанса дистанционной литотрипсии. Для верификации повреждения на ранних сроках проходил забор мочи и сыворотки крови через 45 минут после операции, для дальнейшей оценки повреждения в динамике через 24 часа после ДУВЛ.

В ходе исследования концентраций биомаркеров в моче были получены следующие результаты:

Концентрация липокалина-2 в моче у пациентов до проведения ДУВЛ составила 32,1 нг/мл (11,5 - 89,7). Через 45 минут после операции содержание NGAL значимо возросло примерно в полтора раза - 48,3 нг/мл (24,5 - 117,0). Через 24 часа уровень липокалина-2 снизился несколько ниже базального - 21,5 нг/мл (8,0 - 74,1). Изменения концентрации биомаркера внутри группы были статистически значимы, ($p<0,001$). Между 1 и 2 точкой ($p<0,001$), между 1 и 3 ($p=0,044$) и между 2 и 3 ($p=0,026$) (рис. 2).

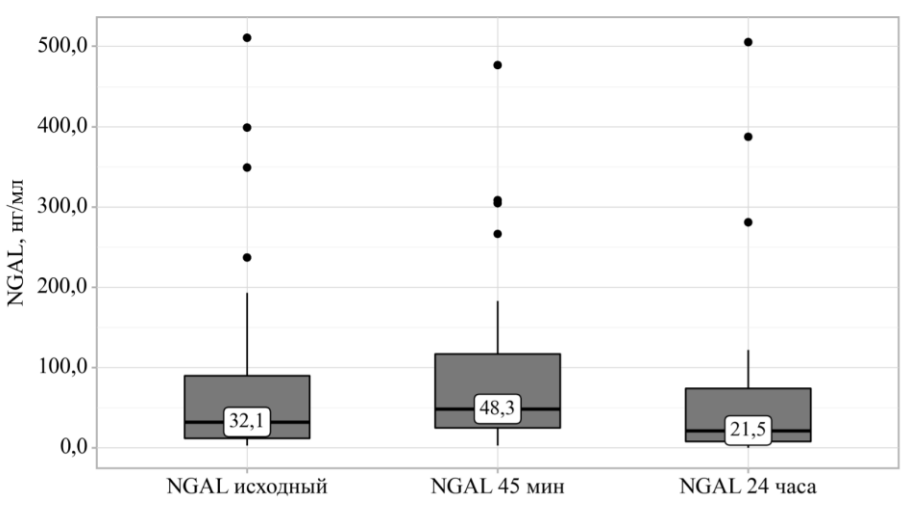


Рисунок 2. Влияние ДУВЛ на концентрацию липокалина-2 в моче. Данные представлены в виде медианы, ($p<0,001$)

До проведения литотрипсии концентрация печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты составила 3,67 нг/мл (2,45 - 6,68). Спустя 45 минут после операции у всех пациентов было выявлено выраженное повышение концентрации L-FABP до 9,68 нг/мл (0,00 - 17,60). Через 24 часа уровень биомаркера снижался до исходных значений 2,92 нг/мл (1,99 - 6,82). Была показана статистически значимая разница внутри группы, (p =0,003). Между 1 и 2 точкой (p=0,003), между 1 и 3 (p=0,038) и между 2 и 3 (p=0,005), (рис. 3).

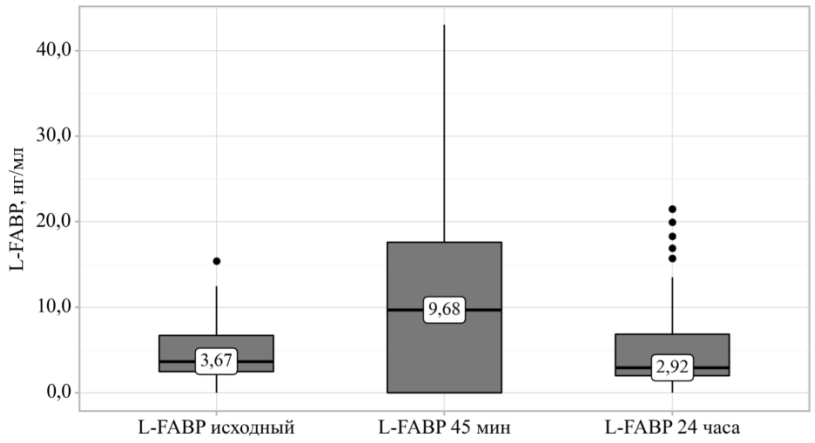


Рисунок 3. Влияние ДУВЛ на концентрацию L-FABP в моче. Данные представлены в медианы, (p=0,003)

Медиана концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы до начала операции составила 5,244 нг/мл (2,960 - 7,907). На 2 точке исследования отмечен выраженный рост концентрации маркера - 12,304 нг/мл (9,232 - 20,224). На 3 точке отмечено снижение уровня TIMP-2 до 2,661 нг/мл (1,244 - 3,908). Изменения концентраций биомаркера в сравнении всех точек исследования было статистически значимым и составили p<0,001 (рис. 4).

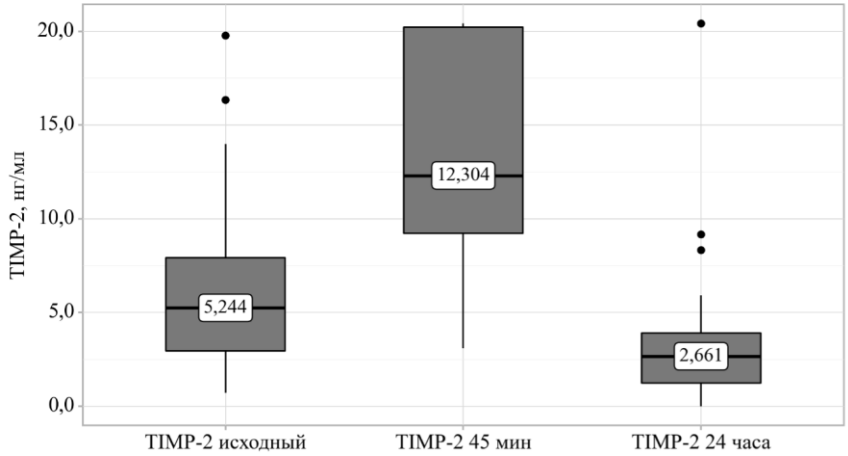


Рисунок 4. Влияние ДУВЛ на концентрацию TIMP-2 в моче. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

Уровень кальбиндина-D в моче через 45 минут после операции увеличился в сравнении с дооперационным: с 3,69 нг/мл (2,68 - 4,55) до 4,39 нг/мл (2,91 - 13,44). Спустя 24 часа после ДУВЛ концентрация показателя снизилась до базальных значений - 3,38 нг/мл (3,01 - 4,47). Изменение концентраций биомаркера внутри группы статистически значимыми (p<0,001). Между 1 и 2 точкой (p=0,002), 1 и 3 точкой и (p=0,004) между 2 и 3 точкой (p=0,009) соответственно (рис. 5).

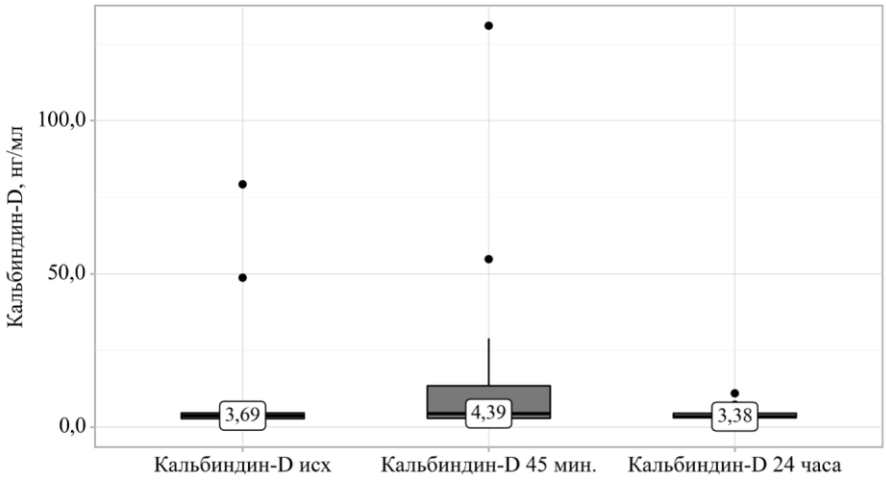


Рисунок 5. Влияние ДУВЛ на концентрацию кальбиндина-D в моче. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

Уровень молекулы повреждения почек-1 в моче до операции 0,494 нг/мл (0,299 - 0,796) был на 15% ниже, чем через 45 минут после нее - 0,570 нг/мл (0,445 - 0,703). На 3 точке исследования значение показателя так же, как и у других маркеров, исследуемых в моче, опускался ниже исходного 0,247 нг/мл (0,181 - 0,667). Изменения концентрации показателя между всеми точками исследования статистически значимы и составили p<0,001 (рис. 6).

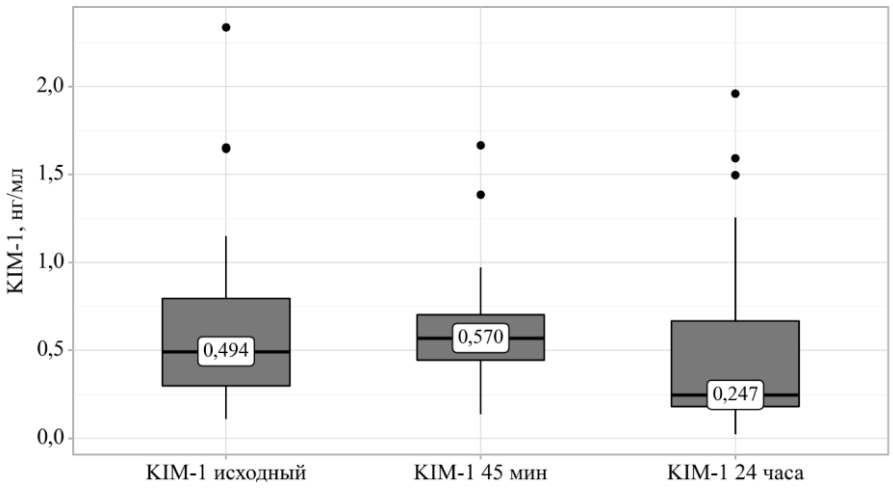


Рисунок 6. Влияние ДУВЛ на концентрацию KIM-1 в моче. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

Исследование динамики биомаркеров в сыворотке крови дало следующие данные:

Концентрация провоспалительного цитокина интерлейкин-18 в сыворотке крови значимо увеличивались после операции. Медиана концентрации IL-18 в 1 точке составила 148,52 пг/мл (110,7 - 233,9), во 2 точке - 161,74 пг/мл (98,25 - 205,82), в 3 точке - 164,68 пг/мл (113,73 - 217,08). Разница полученных результатов внутри группы была статистически значимой, (p=0,009). Между 1 и 2 точкой (p=0,037), 1 и 3 точкой и (p=0,009) между 2 и 3 точкой (p=0,045) соответственно (рис. 7).

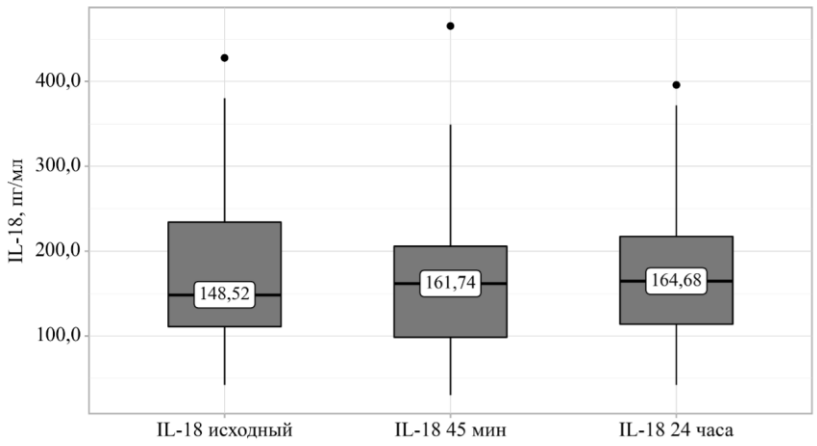


Рисунок 7. Влияние ДУВЛ на концентрацию IL-18 в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (p<0,037)

Базальный уровень фактора некроза опухоли-α составил 0,32 нг/мл (0,10 - 0,69) и на 2 точке исследования незначительно снизился до 0,22 нг/мл (0,00 – 0,49). Однако через 24 часа после операции наблюдалась тенденция к росту концентрации биомаркера – 0,47 нг/мл (0,10 - 0,78). Изменение концентраций показателя внутри группы были статистически значимыми (p<0,001). Между 1 и 2 точкой (p=0,019), 1 и 3 точкой и (p=0,003) между 2 и 3 точкой (p<0,001) (рис. 8).

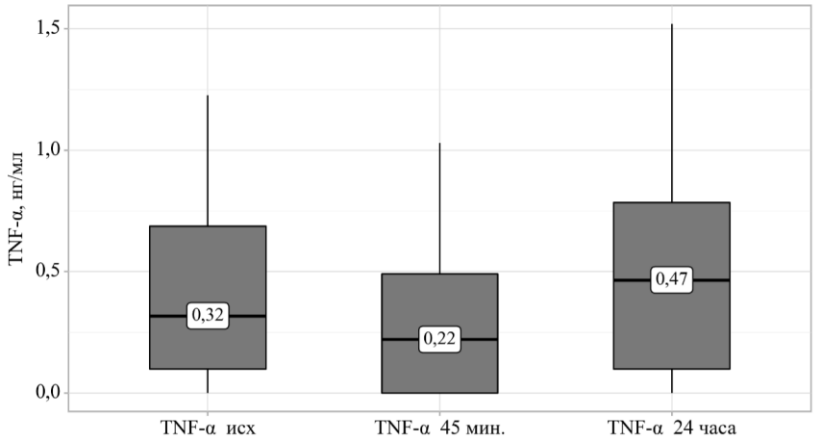


Рисунок 8. Влияние ДУВЛ на концентрацию TNF-α в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

Базальная концентрация белка связывающего инсулинподобный фактор роста-7 в сыворотке крови составляла 20,39 нг/мл (13,32 - 38,92). Через 45 минут после операции уровень маркера незначительно поднимался до 21,87 нг/мл (14,26 – 31,29) и вновь снижался примерно до изначального через 24 часа после литотрипсии 19,92 нг/мл (0,00 – 41,78). Статистически значимых изменений внутри группы зафиксировано не было, (p=0,724), (рис. 9).

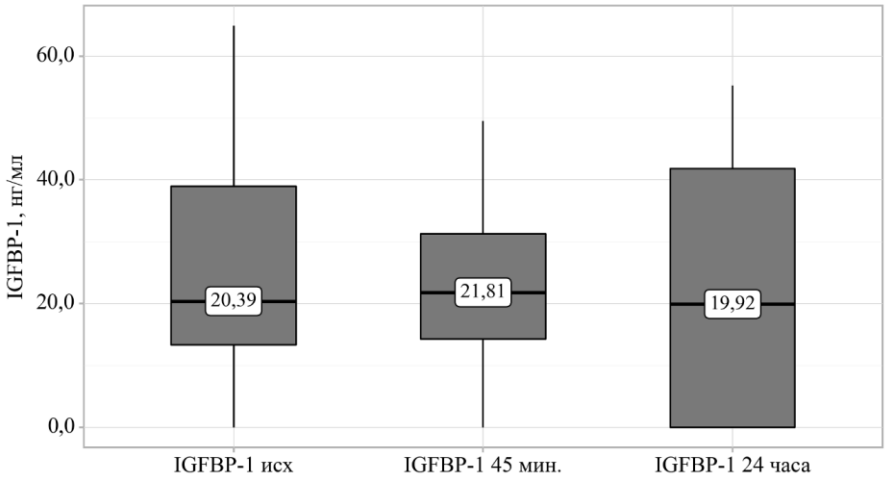


Рисунок 9. Влияние ДУВЛ на концентрацию IGFBP-7 в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (p=0,724)

Уровень цистатина-С у пациентов до литотрипсии, через 45 минут и 24 часа после операции значимо не изменялся - 1,09 нг/мл (1,01 – 1,31 нг/мл), 1,00 нг/мл (0,78 – 1,12 нг/мл) и 1,06 нг/мл (0,82 – 1,16 нг/мл) соответственно. Несмотря на это, изменения концентрации между всеми точками исследования внутри группы были статистически значимы, (p <0,001). Между 1 и 2 точкой (p<0,001), 1 и 3 точкой и (p=0,017) между 2 и 3 точкой (p<0,002) (рис. 10).

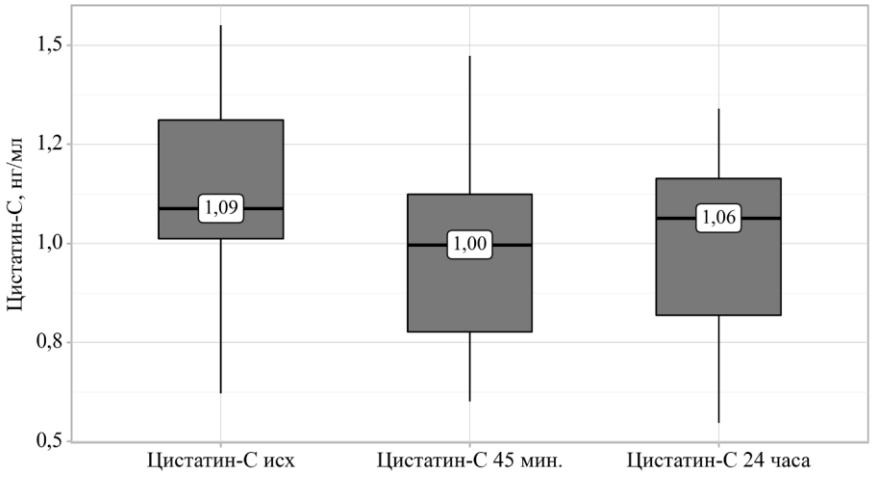


Рисунок 10. Влияние ДУВЛ на концентрацию Цистатина-С в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

Таким образом, проведенный анализ показал, что негативное воздействие ударной волны при дистанционной ударно-волновой литотрипсии, приводит к повреждению почечной паренхимы, достоверно оценить которое возможно с помощью оценки новых изученных лабораторных показателей острого повреждения почек. Из 9 показателей, у 7 статистически значимо увеличивались концентрации в ответ на дистанционную литотрипсию, ($p < 0,05$). В это число вошли все 5 маркеров, оцениваемых в моче: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2, кальбиндин-D, молекула повреждения почек -1.

Из них для проведения 2 этапа исследования нами были отобраны 3: (NGAL, TIMP-2, KIM-1), показавших наибольший рост концентрации в ответ на дистанционную литотрипсию.

Так же у 3 из 4 показателей, оцениваемых в сыворотке крови, наблюдалось повышение концентрации в ответ на операцию: интерлейкин-18, белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-7, фактор некроза опухоли-α. Единственным биомаркером, концентрация которого не увеличилась в ответ на операцию стал цистатин-С.

В результате отбора оптимального для проведения 2 этапа исследования маркера из показателей, оцениваемых в сыворотке крови, наш выбор остановился на одном: IL-18, показавшем наиболее прогнозируемый рост в ответ на операцию.

Определение концентрации биомаркеров острого повреждения почек при дистанционной литотрипсии у детей в группе превентивной стероидной терапии

На данном этапе были определены концентрации 4 биомаркеров, отобранных в соответствии с результатами 1 этапа (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2, молекула повреждения почек -1, интелейкин-18) у пациентов, получавших превентивную стероидную терапию в рамках предоперационной подготовки.

В ходе исследования концентраций биомаркеров в моче были получены следующие результаты:

Содержание NGAL в моче до сеанса литотрипсии составило 23,8 нг/мл (12,9 - 60,1). На 2 точке исследования отмечено небольшое увеличение концентрации липокалина-2 до 28,4 нг/мл (16,0 - 71,8). На 3 точке уровень показателя был несколько ниже базального значения - 21,5 нг/мл (8,0 - 74,1). Изменения концентрации биомаркера внутри этой группы между всеми точками исследования были статистически значимы, ($p = 0,002$). Между 1 и 2 точкой ($p=0,003$), 1 и 3 точкой и ($p=0,047$) между 2 и 3 точкой ($p=0,002$) (рис. 11).

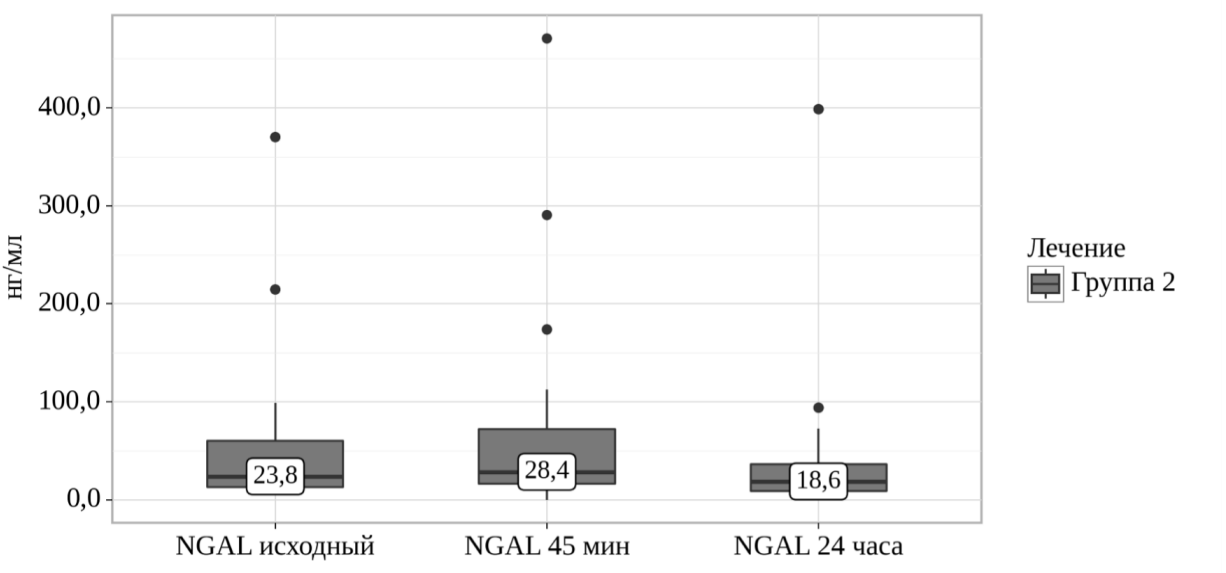


Рисунок 11. Влияние ДУВЛ на концентрацию NGAL в моче. Данные представлены в виде медианы, (p=0,002)

Дооперационная концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы составила 5,098 нг/мл (2,956 - 8,917). Через 45 минут после ДУВЛ отмечен небольшой рост показателя - 6,749 нг/мл (5,225 - 12,129). На 3 точке концентрация TIMP-2 снизилась до 2,604 нг/мл (1,154 - 5,651). Изменения внутри группы на всех точках исследования были статистически значимыми (p=0,003) между 1 и 2 точкой, (p=0,003) 1 и 3 точкой, (p<0,001) (рис. 12).

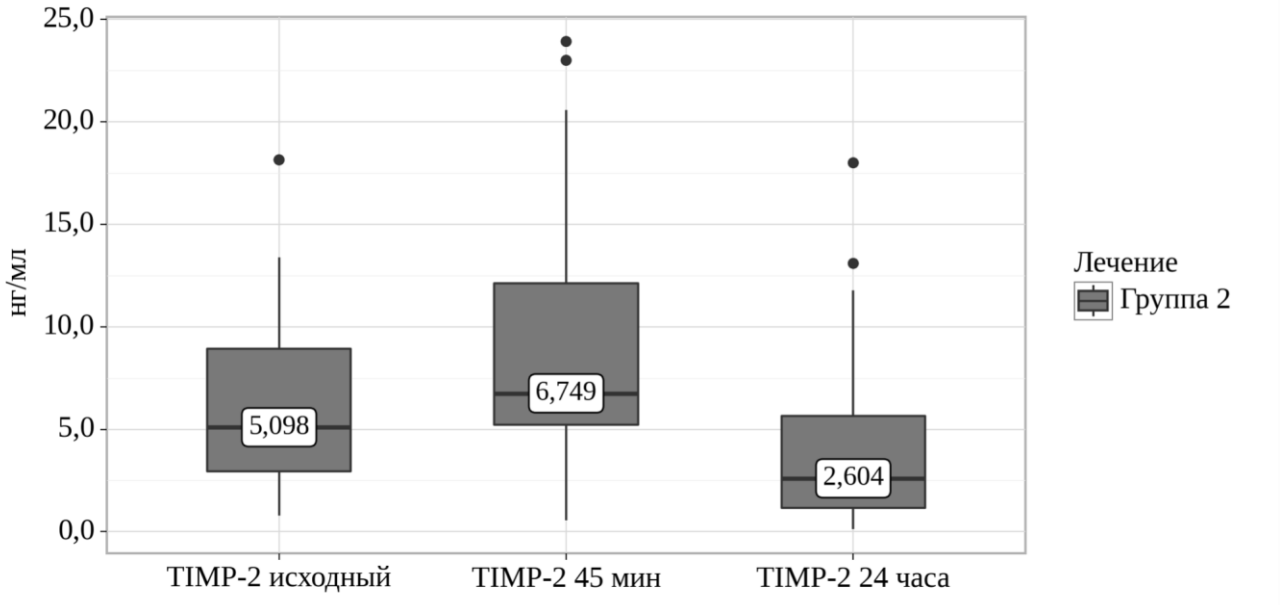


Рисунок 12. Влияние ДУВЛ на концентрацию TIMP-2 в моче. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

Медианы концентраций молекулы повреждения почек-1 в моче на 1 и 2 точках исследования практически не отличались - 0,476 нг/мл (0,297 - 0,700) и 0,479 нг/мл (0,249 - 0,909) соответственно.

Через 24 часа после дистанционной литотрипсии уровень маркера снижался до 0,288 нг/мл (0,177 - 0,564). Изменения уровня показателя внутри группы были статистически не значимы (p=0,448), (рис. 13).

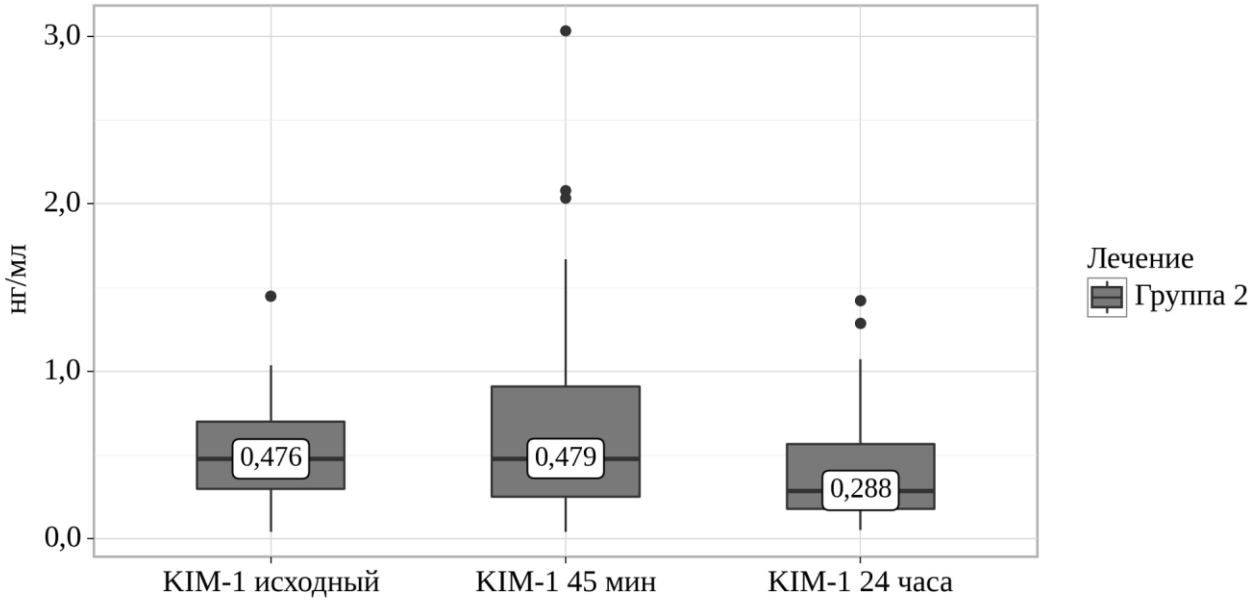


Рисунок 13. Влияние ДУВЛ на концентрацию KIM-1 в моче. Данные представлены в виде медианы, (p=0,448)

Изначальный уровень интерлейкина-18 в сыворотке крови составил 125,56 пг/мл (89,87 - 187,47). Через 45 минут и 24 часа после операции его концентрация незначительно увеличивалась до 127,52 пг/мл (83,27 - 173,95) и 130,27 пг/мл (89,69 - 186,14). В итоге не получено статистически значимого изменения концентрации маркера внутри группы (p=0,152), (рис. 14).

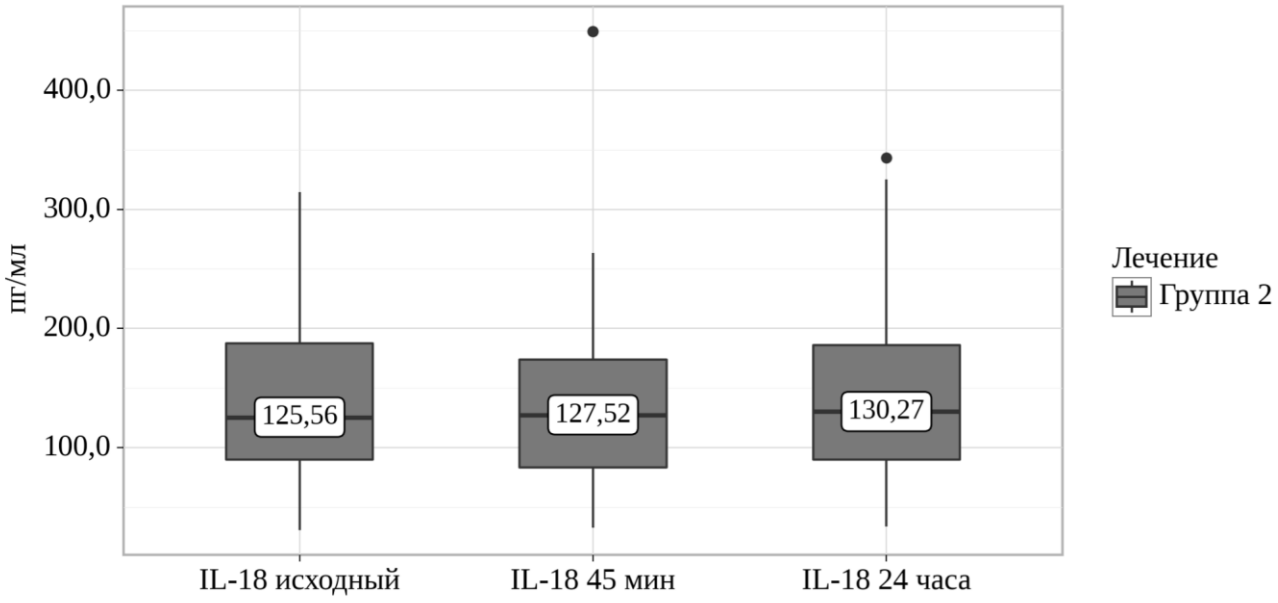


Рисунок 14. Влияние ДУВЛ на концентрацию IL-18 в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (p=0,152)

Оценка эффективности превентивной стероидной терапии на основании анализа разницы динамики концентрации биомаркеров острого повреждения почек

Дооперационные концентрации липокалина-2 в моче статистически значимо не отличались между группой контроля 32,1 нг/мл (11,5 - 89,7) и группой преднизолона 23,8 нг/мл (12,9- 60,1), (p=0,269). Уровень показателя в ответ на ДУВЛ в контрольной группе увеличивался примерно в полтора раза 48,3 нг/мл (24,5 - 117,0) через 45 минут после операции, тогда как в группе превентивной терапии возрастал только на 1/5: 28,4 нг/мл (16,0 - 71,8), при этом отмечена статистически значимая разница между уровнем NGAL в контрольной группой и группой терапии, (p=0,044). Так же, в обеих группах концентрация маркера через 24 часа была несколько ниже изначального уровня: 21,5 нг/мл (8,0 - 74,1) в 1 группе и 18,6 нг/мл (9,0 - 36,2) в 2 группе, (p=0,291).

Анализ динамики уровня NGAL показал статистически значимые изменения внутри обеих групп (p=0,026 и p=0,002 для контрольной группы и группы терапии соответственно) (рис. 15).

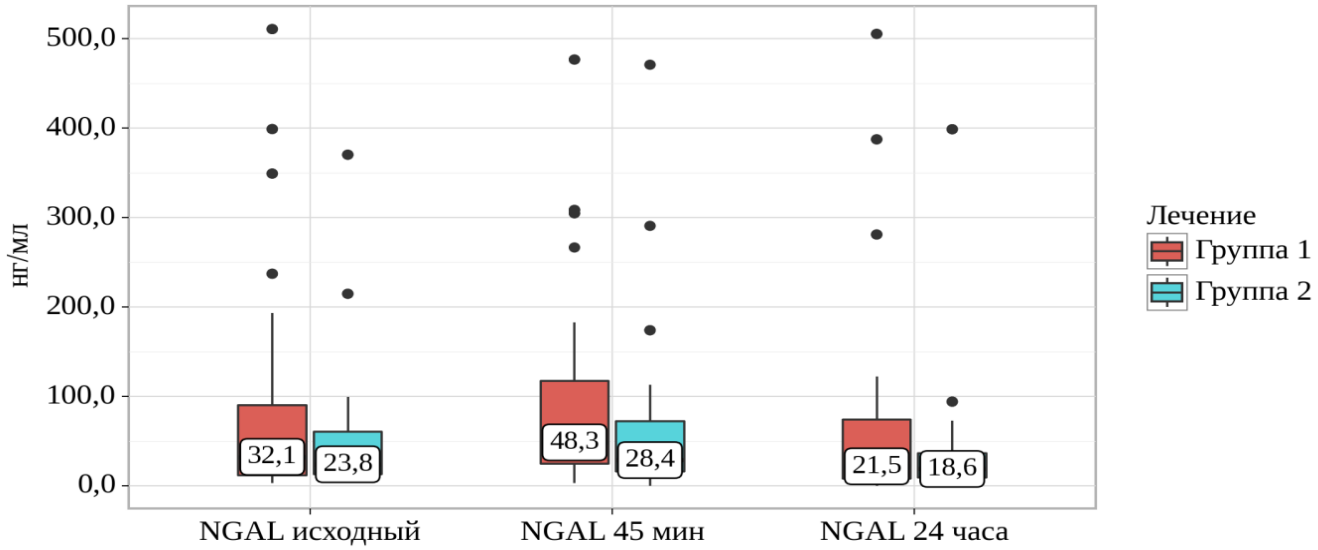


Рисунок 15. Влияние ДУВЛ на концентрацию NGAL в группах контроля (красный) и превентивной стероидной терапии (голубой). Данные представлены в виде медианы

Базальные медианы концентрации KIM-1 в моче между обеими группами статистически значимо не различались – 0,494 нг/мл (0,299 - 0,796) в 1 группе и 0,476 нг/мл (0,297 - 0,700) в 2 группе (p=0,614). Через 45 минут после операции уровень показателя в контрольной группе повысился до 0,570 нг/мл (0,445 - 0,703) p<0,001, тогда как во 2 группе практически не изменился 0,479 нг/мл (0,249 - 0,909), (p=0,334). Через 24 часа после литотрипсии уровни биомаркера были ниже изначального в обеих группах и составили 0,247 нг/мл (0,181 - 0,667) в группе контроля и 0,288 нг/мл (0,177 - 0,564) в группе преднизолона (p =0,818). По ходу исследования отмечалось статистически значимое изменение концентрации маркера в первой группе (p<0,001) и отсутствие статистически значимых изменений во второй (p=0,448), (рис. 16).

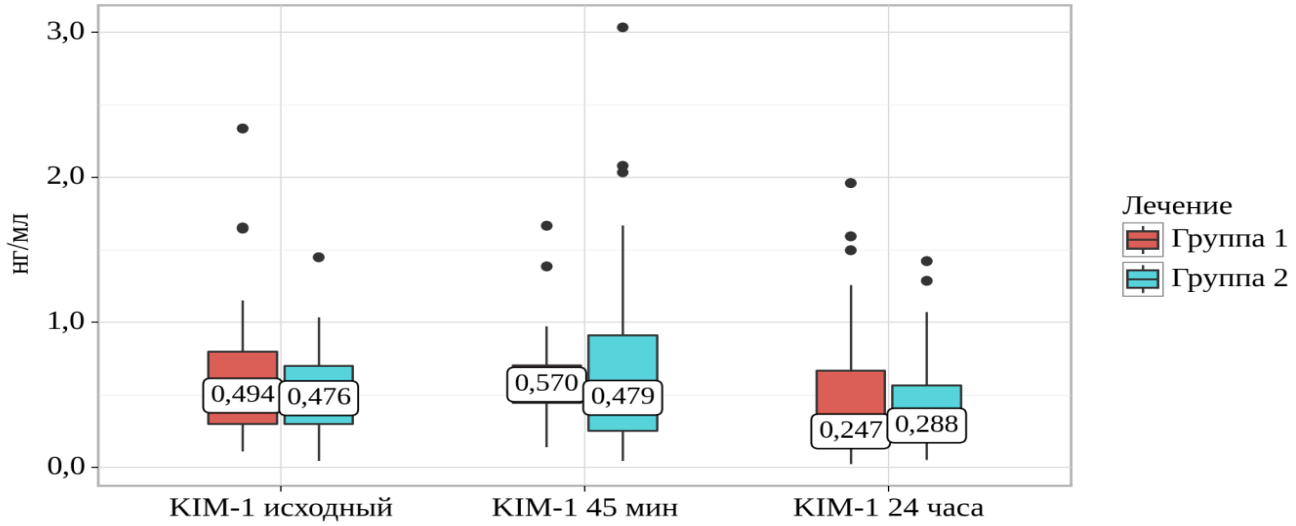


Рисунок 16. Влияние ДУВЛ на концентрацию KIM-1 в группах контроля (красный) и превентивной стероидной терапии (голубой). Данные представлены в виде медианы

До сеанса ДУВЛ концентрации биомаркера не имели статистически значимой разницы между группами контроля и стероидной терапии – 5,244 нг/мл (2,960 - 7,907) и 5,098 нг/мл (2,956 - 8,917) соответственно (p=0,912). На 2 точке исследования в контрольной группе зафиксировано увеличение показателя более, чем в 2 раза - 12,304 нг/мл (9,232 - 20,224), в то время как в исследуемой группе отмечалось незначительный рост концентрации маркера - 6,749 нг/мл (5,225 - 12,129), разница полученных значений между двумя группами на этой точке исследования была статистически значима (p<0,001).

Через 24 часа после операции концентрации TIMP-2 в обеих группах были ниже базального уровня - 2,661 нг/мл (1,244 - 3,908) в 1 группе и 2,604 нг/мл (1,154 - 5,651) (p=0,224). Изменения концентрации биомаркера внутри обеих групп были статистически значимы (p<0,001), (рис. 17).

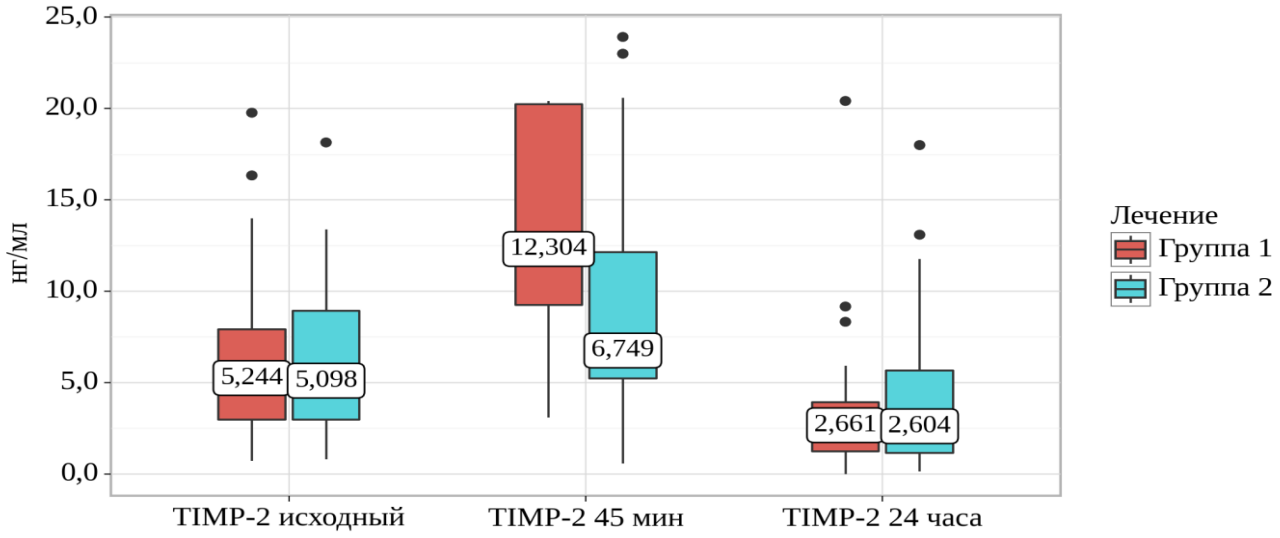


Рисунок 17. Влияние ДУВЛ на концентрацию TIMP-2 в группах контроля (красный) и превентивной стероидной терапии (голубой). Данные представлены в виде медианы

Исследование уровня биомаркера воспаления в сыворотке крови дало следующие результаты:

Дооперационные концентрации IL-18 в сыворотке крови в первой 148,52 пг/мл (110,7 - 233,9) и во второй 125,56 пг/мл (89,87 - 187,47) группах статистически значимо не различались (p=0,057). Через 45 минут после дистанционной литотрипсии концентрация показателя составила 161,74 пг/мл (98,25 - 205,82) в группе контроля и 127,52 пг/мл (83,27 - 173,95) в группе преднизолона. Через 24 часа в обеих группах рост концентрации интерлейкина-18 продолжался - 164,68 пг/мл (113,73 - 217,08) в 1 и 130,27 пг/мл (89,69 - 186,14) в 2 группе соответственно. Разница между двумя группами в 3 точке исследования была статистически значимой (p=0,042). Внутри группы контроля также отмечалась статистическая разница уровней маркера (p=0,037), в отличие от группы превентивной стероидной терапии (p=0,152), (рис. 18).

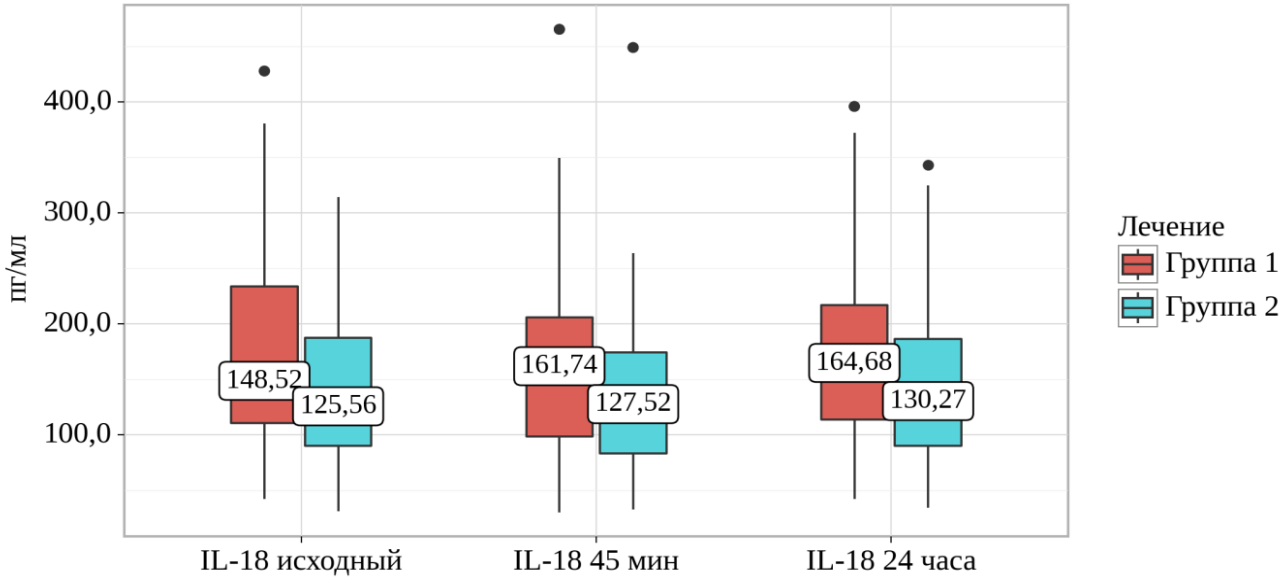


Рисунок 18. Влияние ДУВЛ на концентрацию IL-18 в группах контроля (красный) и превентивной стероидной терапии (голубой). Данные представлены в виде медианы

В итоге проведенного анализа динамики концентрации биомаркеров острого повреждения почек, отобранных для второго этапа, и их последующего сравнения между двумя группами (контрольная и с использованием превентивной стероидной терапии), получены статистически значимые выраженные изменения в случае каждого исследуемого показателя.

Так, концентрация одного из 3 биомаркеров (KIM-1), изучаемых в моче в группе преднизолона, не изменялась в ответ на проведенный сеанс литотрипсии. Напротив, в контрольной группе в ответ на операцию происходило статистически значимое увеличение концентрации данного показателя. Еще у 2 биомаркеров мочи (NGAL и TIMP-2) статистически значимо снижался рост концентрации после операции в сравнении с базальным уровнем.

Положительный результат был получен и при анализе динамики провоспалительного цитокина IL-18 в сыворотке крови. В обеих группах концентрация показателя увеличивалась в ответ на операцию и приходила к максимальному значению на 3 точке исследования. Однако во 2 группе после эти изменения были статистически не значимы (p=0,152). Напротив, в первой группе наблюдалась статистически значимая разница (p=0,009).

ВЫВОДЫ

1. Энергия ударно-волнового импульса, возникающего в процессе дистанционной литотрипсии, оказывает повреждающее воздействие на паренхиму почки, что подтверждено статистически значимым увеличением концентрации липокалина, ассоцированного с нейтрофильной желатиназой (p<0,001), ингибитора матриксной металлопртеиназы (p<0,001), молекулы повреждения почек-1 (p<0,001), печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты (p=0,003), кальбиндина-D (p<0,001) в моче и интерлийкина-18 (p=0,009) с фактором некроза опухоли-α (p<0,001) в сыворотке крови.
2. На ранних сроках определения почечного повреждения биомаркеры мочи обладают большей информативностью по сравнению с биомаркерами сыворотки крови. Биомаркеры сыворотки крови в большей степени специфичны для оценки динамики повреждения почек при ударно-волновой литотрипсии.
3. У всех биомаркеров острого повреждения почек, исследуемых в моче, выявлен статистически значимый рост концентрации после дистанционной литотрипсии. Наибольшей информативностью в совокупности с высокой статистической значимостью обладают липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (p<0,001), молекула почечного повреждения-1 (p<0,001), тканевой ингибитор металлопротеиназы (p<0,001).
4. Наиболее информативными биомаркерами сыворотки крови для оценки повреждения почечной ткани, индуцированного дистанционной литотрипсией, являются интерлейкин-18 (p=0,037) и фактор некроза опухоли-α (p<0,001). Применение интерлейкина-18 более предпочтительно в связи с статистически значимым увеличением его концентрации уже через 45минут (p=0,037), и продолжающимся статистически значимым росте концентрации через 24 часа (p=0,009) после дистанционной литотрипсии.
5. Применение превентивной стероидной терапии (преднизолона) при проведении дистанционной литотрипсии оказывает профилактическое действие за счет снижения повреждения почечной паренхимы энергией ударной волны, выражающееся в уменьшении роста концентрации через 45 минут липокалина-2 (с 48,3 нг/мл в 1 до 28,4 нг/мл в 2 группе, p=0,044), ингибитора металлопротеиназы (с 12,304 нг/мл в 1 до 6,749 нг/мл в 2 группе, p<0,001), интерлейкина-18 через 24 часа (с 164,68 пг/мл в 1 до 130,27 пг/мл в 2 группе, p=0,042) и отсутствия увеличения

концентрации молекулы повреждения почек-1 (p=0,448) в ответ на операцию в группе превентивной терапии относительно контрольной.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения повреждения почечной паренхимы при дистанционной ударно-волновой литотрипсии на ранних сроках следует использовать липокалин-2, ингибитор матриксной металлопротеиназы и молекулу повреждения почек-1 в моче.
2. В случае оценки динамики индуцированного дистанционной литотрипсией повреждения почек целесообразно использование иинтерлейкина-18 в сыворотке крови.
3. С целью снижения повреждающего воздействия на почечную паренхиму энергии ударной волны, при проведении дистанционной литотрипсии рекомендуется применение преднизолона внутривенно по 0,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2 дней и за 2 часа до операции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Зоркин С.Н., Никулин О.Д., Шахновский Д.С. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни у детей: виды и возможности. Детская хирургия Журнал им Ю.Ф. Исакова. 2022;26(6):321-326.**
2. **Никулин О.Д., Зоркин С.Н., Семикина Е.Л., Сновская М.А., Шахновский Д.С., Жужула А.А. Биомаркеры острого повреждения почек при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (5): 181-190.**
3. **Зоркин С.Н., Никулин О.Д., Семикина Е.Л., Сновская М.А., Шахновский Д.С., Баязитов Р.Р. Оценка динамики концентрации биомаркёров острого повреждения почек при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Детская хирургия. 2023;27(6): 401-413.**
4. **Зоркин С.Н., Никулин О.Д., Семикина Е.Л., Цыгин А.Н., Сновская М.А., Милованова А.М., Шахновский Д.С., Баязитов Р.Р. Оценка эффективности нефропротективной стероидной терапии с помощью анализа концентраций новых маркеров почечного повреждения при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Детская хирургия. 2024. Т. 28. № 2. С. 158–169.**
5. Никулин О.Д., Зоркин С.Н., Семикина Е.Л. Динамика биомаркеров острого повреждения почки при дистанционной ударно-волной литотрипсии у детей Сборник тезисов. Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № S3. С. 31-32.
6. Никулин О.Д., Зоркин С.Н., Семикина Е.Л., Сновская М.А. Оценка острого повреждения почек при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № S4. С. 58-59.
7. Никулин О.Д., Зоркин, С.Н., Семикина Е.Л., Шахновский Д.С. Показатели острого

повреждения почки при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Сборник абстрактов. Материалы XXIII Конгресса Российского общества урологов 2023. С.353.

8. Никулин О.Д., Зоркин С.Н., Шахновский Д.С. Биомаркеры острого повреждения почек для оценки эффективности нефропротективной терапии при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № S5. С. 48.
9. Никулин О.Д., Зоркин С.Н., Семикина Е.Л. Оценка нефропротективной эффективности преденизолона при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Сборник тезисов USPU 1st International conference of the Uzbekistan Society for the pediatric urology, 46 стр., 2024 г.
10. Никулин О.Д., Зоркин С.Н. Оценка эффективности нефропротективной терапии при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Материалы XII Всероссийского научно-практического форума «Неотложная детская хирургия и травматология» Февраль 14–16, 2024; Москва – Санкт-Петербург: Эко-Вектор Ай-Пи, 2024 стр. 62.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДУВЛ - дистанционная ударно-волновая литотрипсия

МКБ – мочекаменная болезнь

IGFBP-7 - белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-7; Insulin-like growth factor-binding protein 7

IL -18 - интерлейкин-18

L-FABP - белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма; liver-type fatty acid-binding protein

KIM-1 - молекула повреждения почек-1; kidney injury molecule 1

NGAL - липокалин, ассоциируемый с нейтрофильной желатиназой; neutrophil gelatinase-associated lipocalin

TIMP-2 - тканевой ингибитор металлопротеиназы-2

TNF-α - фактор некроза опухоли-α; tumour necrosis factor-α