ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Зоркин Сергей Николаевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 14

1.1 Этиопатогенетические аспекты мочекаменной болезни 14

1.2 Лечение уролитиаза у детей 15

1.3 Актуальные аспекты дистанционной литотрипсии 19

1.4 Повреждение почек, индуцированное дистанционной литотрипсией 23

1.5 Традиционные показатели степени повреждения почек 25

1.6 Биомаркеры острого повреждения почек 27

1.7 Терминология ДУВЛ индуцированного повреждения почек 36

1.8 Терапевтические стратегии при остром почечном повреждении. 37

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 40

2.1 Дизайн исследования 40

2.2 Общая характеристика больных. 43

2.3 Методы обследования 45

2.4 Алгоритм выполнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии 53

2.5 Определение концентрации биомаркеров острого повреждения почек 59

2.6 Методы статистической обработки данных 66

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ. 67

3.2 Отбор оптимальных биомаркеров для оценки ДУВЛ индуцированного повреждения почек..... 81

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ СТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ У ДЕТЕЙ. 82

4.1 Описательная статистика и анализ динамики уровней концентрации между различными точками исследования биомаркеров острого повреждения почек 84

4.2 Сравнительный анализ результатов изменения концентрации биомаркеров в группе контроля и группе превентивной стероидной терапии..... 90

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 98

ВЫВОДЫ..... 106

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 108

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДЛТ – дистанционная литотрипсия

ДУВЛ - дистанционная ударно-волновая литотрипсия

КТ - компьютерная томография

МКБ - мочекаменная болезнь

ОПП – острое повреждение почек

ПНЛ – перкутанная нефролитотрипсия

УВИ – ударно-волновой импульс

УЗИ – ультразвуковое исследование

УРС – уретероскопия

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

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

IL -18 - интерлейкин-18

IL-6 - интерлейкин-6

HU - показатель плотности конкремента в единицах Hounsfield

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

LncRNAs - длинные некодирующие РНК

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

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

pNGAL - липокалин, ассоциируемый с нейтрофильной желатиназой в сыворотке крови

SFR - stone-free rate

TIMP-2 - тканевой ингибитор металлопротеиназы-2

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

uNGAL - липокалин, ассоциируемый с нейтрофильной желатиназой в моче

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой серьезную проблему для системы здравоохранения, являясь патологией приводящей к нарушению функции почек с последующими угрожаемыми жизни пациента осложнениями. Заболевание в значительной степени склонно к рецидивированию. С каждым годом частота распространенности уролитиаза у детей имеет тенденцию к росту и в настоящий момент процент детской заболеваемости варьирует в диапазоне от 2–3% в развитых странах, достигая 15% в ряде развивающихся стран [163, 184]. В Российской Федерации МКБ встречается с частотой 500–550 случаев на 100 тыс. населения, однако частое бессимптомное течение данного заболевания не позволяет достоверно оценить истинную частоту его распространенности [1, 132]. Даже после проведения успешного лечения вероятность рецидива конкремента составляет порядка 24-50%, и этот показатель продолжает увеличиваться, в том числе в связи с тенденцией к формированию камней у детей более раннего возраста [154].

Среди большого разнообразия различных вариантов хирургического лечения уролитиаза именно дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) удерживает лидирующую позицию, являясь методом выбора при лечении конкрементов почки и верхних мочевыводящих путей, в том числе и у пациентов детского возраста [184]. Наряду с высокой эффективностью, самым значимым ее преимуществом является наименьшая инвазивность в сравнении с другими хирургическими методами борьбы с уролитиазом [6, 156].

В результате положительного эффекта воздействия ударно-волнового импульса, генерируемого литотриптерной установкой, конкремент дробится на маленькие фрагменты, способные к последующему самостоятельному отхождению в раннем послеоперационном периоде. К сожалению,

совокупность энергии первичной ударной волны и формируемое ей кавитационное воздействие не остаются безвредными для паренхимы почки. В результате чего исходом каждого сеанса дистанционной литотрипсии является микроповреждение паренхимы почки по ишемически-реперфузионному механизму [14, 75, 113]. Известно, что последствиями подобных эпизодов могут стать артериальная гипертензия и задержка роста почек у детей [49, 172].

Наиболее распространенным способом оценить выраженность острого почечного повреждения является оценка ряда показателей азотистого обмена (креатинин и мочевина сыворотки крови), но в случае вовлечения менее 50% нефронов эти показатели теряют чувствительность [98, 155]. Учитывая это, актуальной задачей является поиск способа достоверного определения почечного повреждения при дистанционной литотрипсии. Одной из возможных стратегий решения этой задачи может стать определение современных высокочувствительных показателей (биомаркеров мочи и сыворотки крови), используемых в исследованиях, посвященных оценке острого повреждения почек (ОПП) при различных этиологических факторах [7, 171].

Помимо поиска наиболее информативного способа оценки степени ДУВЛ-индуцированного повреждения почек, учитывая сложившуюся в современной хирургии тенденцию к стремлению максимально снизить интраоперационное повреждение, актуальной задачей является оптимизация метода дистанционной литотрипсии путем модификации подходов по назначению медикаментозной терапии, направленной на снижение степени повреждения почечной паренхимы. Особенно остро вопрос защиты почек стоит у пациентов с часто рецидивирующим течением заболевания. Количество сеансов ДУВЛ у этой группы пациентов может доходить до нескольких за год, а показатели почечной выживаемости снижаются и без учета воздействия ударной волны.

На сегодняшний день отсутствуют данные о практическом применении какого-либо варианта терапии, назначаемой пациентам детского возраста с целью защиты паренхимы почек от патологического воздействия ударно-волнового импульса (УВИ), при проведении дистанционной литотрипсии.

Определение истинной степени повреждения, как и мероприятия, направленные на снижение степени интраоперационного повреждения почечной паренхимы в результате проведения дистанционной литотрипсии, несомненно будут способствовать улучшению результатов лечения и исхода мочекаменной болезни у детей.

Степень разработанности темы исследования

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 [30, 39, 63, 116].

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 работы

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 исследования 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 повреждения. 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 $p < 0,05$.

Основные 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». 6 тезисов и кратких сообщений 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственных статьях [6, 15].

1.1 Этиопатогенетические аспекты мочекаменной болезни

Мочекаменная болезнь или уролитиаз представляет серьезную проблему, связанную как с диагностикой, так и с последующей терапией этого заболевания. Отмечается, что за последние 25 лет частота встречаемости МКБ имеет тенденцию к росту, что стало важной проблемой здравоохранения как в развивающихся странах с низкими доходами, так и в странах с развитой экономикой [163, 184]. По данным литературы, заболеваемость мочекаменной болезнью у детей составляет 2–3% в развитых странах и достигает 15% в ряде развивающихся стран, а на территории Российской Федерации встречается в 500–550 случаев на 100 тыс. населения [1, 132]. В среднем каждый десятый человек в мире в течении своей жизни сталкивается с мочекаменной болезнью и, по разным данным от 20 до 50 процентов камней рецидивируют [149, 162].

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что рост заболеваемости обусловлен неправильным питанием (диета, богатая натрием, недостаточное поступление жидкости и ее качество), ожирением, загрязнением окружающей среды, неконтролируемым поступлением поливитаминов и пищевых добавок [56]. Другой причиной увеличения числа диагностируемых случаев мочекаменной болезни стало расширение диагностических возможностей медицины, доступность и качество новых современных методов инструментальной диагностики, таких как ультразвуковоое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ), которые позволяют выявить конкременты даже при отсутствии клинических проявлений [43]. В настоящее время УЗИ рекомендуется в качестве метода

визуализации первой линии выбора у детей для выявления конкрементов в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) с чувствительностью 61-93% и специфичностью 95-100% [133]. КТ для диагностики уролитиаза проводится при планировании операции в более сложных случаях, к примеру при анатомических особенностях или осложнённом течении болезни. Помимо более высокой чувствительности (97-100%) и специфичности (96-100%), компьютерная томография позволяет оценить плотность конкремента [66].

Различные данные говорят о том, что вероятность рецидива конкремента после его успешного лечения составляет порядка 24-50%, и этот показатель продолжает увеличиваться, в том числе, в связи с тенденцией к формированию камней в более раннем возрасте [154]. Также способствовать рецидивам камнеобразования может ряд метаболических нарушений, провоцирующий возврат заболевания в течении 5 лет у половины пациентов, страдающих данной патологией [42, 48, 59].

1.2 Лечение уролитиаза у детей

1.2.1 Консервативная терапия

Более 80% всех камней могут отходить самостоятельно и не требуют какого-либо вмешательства [134]. Вероятность этого уменьшается пропорционально увеличению его размера и высоте уровня его расположения [177]. В остальных случаях необходимо использовать консервативную терапию или хирургическое вмешательство [138].

Медикаментозное лечение при МКБ делится на симптоматическую и литокинетическую терапию. Для эффективного купирования болевого синдрома принято назначение нестероидных противовоспалительных средств, к примеру ибупрофена, диклофенака, парацетамола и метамизола натрия [125]. Литокинетическая терапия наиболее эффективна при расположении конкремента в дистальном отделе мочеточника и его размере до 5 мм [184]. В настоящее время продолжается изучение ряда препаратов, среди которых блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы

фосфодиэстеразы 5 типа и α-адреноблокаторы [46, 82]. Также с литокинетической целью успешно применяется пероральный хемолиз, однако данный вариант терапии эффективен только в отношении камней из мочевой кислоты [31, 50].

До внедрения инновационных методов хирургического лечения в клиническую практику подавляющее большинство мочевых камней удалялось открытым хирургическим путем с достаточно высоким процентом осложнений и длительным восстановительным периодом [184]. Новые технологии в значительной степени повысили эффективность лечения мочекаменной болезни, в связи с чем в последние годы наблюдается значительный сдвиг в сторону минимально инвазивной хирургии. В настоящее время у всех пациентов, включая детей, арсенал возможных вариантов хирургического лечения мочекаменной болезни значительно расширен. Так, помимо крайне редко выполняемых открытых операций, арсенал современных урологов состоит из различных малоинвазивных методов лечения. К ним относят лапароскопическую и робот-ассистированную хирургию, перкутанную нефролитотрипсию (ПНЛ), различные виды уретероскопии (УРС) и дистанционную ударно-волновую литотрипсию (ДУВЛ) [137].

1.2.2 Хирургия мочекаменной болезни

Лапароскопическая и робот-ассистированная хирургия. Несмотря на 100% эффективность, показания к лапароскопической пиелотомии на сегодняшний день ограничены, и методами лечения первой линии в большинстве случаев являются менее инвазивные методики [19]. К лапароскопии прибегают при камнях размером ≥1 см, локализованных в лоханке внепочечного типа, «вколоченных» камнях мочеточника размером ≥1,5 см или при неэффективности ДУВЛ или УРС [19, 152].

Процент эффективности, равно как и отсутствие в перечне методов выбора при большинстве случаев мочекаменной болезни, роднит робот-

ассистированную хирургию с лапароскопической. Однако появление роботизированной платформы позволило преодолеть многие технические недостатки лапароскопии, обеспечив трехмерный обзор операционного поля, более прецизионное рассечение тканей и быстрое наложение швов [25, 52].

Уретероскопия. За несколько десятков лет существования уретероскопии появилось немало различных технических модификаций, поделивших ее на ригидную и гибкую, а также по типу применяемых лазеров, из которых большее распространение получили гольмиевые и тулиевые [80]. Данный метод рекомендуются в качестве лечения первой линии при камнях дистального отдела мочеточника и мочевого пузыря, однако появление современных гибких эндоскопов маленького диаметра с высоким качеством визуализации и более совершенным поворотным механизмом привели к тому, что УРС стала успешно проводиться при камнях проксимального отдела мочеточника и почки, в том числе и у пациентов детского возраста [114]. В случае невозможности полного удаления конкремента с помощью УРС возможно его перемещение для последующего проведения дистанционной литотрипсии [29]. В итоге, процент эффективности метода в педиатрической практике составляет 76–100%, а частота необходимости повторного вмешательства – 0–19% [79, 84, 153, 175]. К недостаткам УРС относят больший процент осложнений, который варьирует в диапазоне 9–25% [127]. Необходимость в интраоперационном стентирования мочеточника при уретероскопии возникает чаще, чем при других малоинвазивных методах [36, 95].

Перкутанная нефролитотрипсия. В настоящее время перкутанная нефролитотрипсия стала одним из фундаментальных инструментов в арсенале детских урологов. В зависимости от диаметра рабочего инструмента существует несколько типов ПНЛ. Обычно применяются следующие размерные категории: стандартная (24-30 Ch), мини (16–22 Ch), супермини (14–16 Ch), ультрамини (10–13 Ch) и микро (4,85 Ch) [81]. Показаниями к ее применению являются конкременты чашечно-лоханочной

системы почки размером более 20 мм и/или их высокая плотность [28, 184]. К достоинствам метода относится довольно высокая эффективность, которая практически не зависит от размера камней и у детей составляет от 71,4 до 95% [106, 122, 126, 141]. Главный недостаток перкутанной нефролитотрипсии - высокая частота осложнений, по разным данным составляющая около 20%. Из них на массивную кровопотерю в раннем послеоперационном периоде приходится до 7 % [142]. В итоге, по некоторым данным, в гемотрансфузии нуждаются более 3% детей [102]. Также, зачастую ПНЛ требует установки нефростомы или стента мочеточника [136].

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия. Наименее инвазивным методом хирургического лечения уролитиаза является дистанционная ударно-волновая литотрипсия, первый сеанс которой был проведен Chaussy и соавт. еще в 1980 году [35]. В России первый сеанс дистанционной литотрипсии был проведен в ноябре 1987 г. на базе клиники НИИ урологии под руководством академика Н.А. Лопаткина [9].

Революционным явилось доказательство того, что ударные волны могут проходить через живые ткани без значительных повреждений или побочных эффектов, будучи в то же время достаточно сильными, чтобы фрагментировать твердые мочевые камни.

Положительное воздействие ударной волны происходит за счет чрезвычайно высокого давления в течение очень короткого промежутка времени. В то же время, эластичность живой ткани позволяет передавать волны высокого давления без повреждения участков тела на пути к цели. Это высокое давление сопряжено с возникающим эффектом кавитации, суть которого заключается в том, что в зоне воздействии ударной волны происходит образование микропузырьков. При их разрушении выделяется иглообразная струя, скорость которой может достигать нескольких сотен метров в секунду. Воздействие этих высокоскоростных микроструй способствует эрозии камня, являясь важным фактором его фрагментации [109].

Благодаря стремительному развитию медицинских технологий, арсенал литотрипторных установок насчитывает несколько видов, различных по способу генерации ударной волны. В настоящий момент наиболее актуальными и распространенными из них являются электромагнитные и электрогидравлические. В ряде исследований, проведенных как у пациентов взрослого возраста, так и у детей, авторы приходили к выводу, что оба типа литотриптеров показывают сопоставимые результаты в плане эффективности и проценте осложнений [32, 96].

Проведение дистанционной литотрипсии было бы невозможно без использования методов визуализации конкрементов с возможностью последующей оценки степени их дезинтеграции. Предпочтительным методом является применение УЗИ, однако при необходимости возможно использование и цифровой рентгеноскопии, при которой доза радиационного облучения, получаемая ребенком, значительно снижена [10, 11].

1.3 Актуальные аспекты дистанционной литотрипсии

1.3.1 Показания, предикторы успешности и преимущества

По данным Европейской ассоциации урологов, показатель эффективности очистки чашечно-лоханочной системы от конкрементов, в зарубежной литературе именуемый как stone-free rate (SFR), после проведения одного сеанса дистанционной литотрипсии напрямую зависит от размера конкремента и выражается в следующем процентном отношении: 90% для конкрементов, размером менее 1 см, 80% для конкрементов от 1 до 2 см и 60% при камнях более 2 см. Закономерным выглядит вывод о том, что эффективность дистанционной литотрипсии обратно пропорциональна размеру конкрементов [5].

Не менее важным предиктором эффективности является плотность конкремента в единицах Хаунсфилда (HU). В иностранной литературе представлены данные, демонстрирующие связь между плотностью камня и полной очисткой чашечно-лоханочной системы [180]. На базе нашего центра

было проведено исследование взаимосвязи успешности дистанционной литотрипсии в зависимости от плотности и размера конкремента, которое показало, что при средней плотности камней более 1200–1500 HU эффективность сеанса дистанционной литотрипсии снижалась почти в 2 раза. Если при плотности конкрементов до 1100 HU среднее количество сеансов ДЛТ было близко к 1, то при плотности 1200–1600 HU составляло 2,2–2,5 [2].

Безусловно, к важным предикторам успешности проведенного сеанса относится и локализация конкремента. Камни собирательной системы почки и верхнего отдела мочеточника, по-видимому, лучше реагируют на ДУВЛ. В этих местах показатели очистки от камней составляют почти 90% [5].

В связи с тем, что аппаратура для выполнения дистанционной литотрипсии имеет широкий диапазон параметров работы, с годами выработался ряд технических приемов, позволяющих значимо повысить эффективность операции. Доказано, что снижение частоты ударной волны до 60 в минуту приводит к улучшению последующего результата дробления, притом уменьшая степень повреждения почечной паренхимы [22, 87]. Помимо частоты ударной волны необходимо учитывать, что сеанс ДЛТ важно начинать с УВ импульсов низкой мощности, увеличивая ее по ходу операции. Эта манипуляция позволяет как уменьшить степень повреждения паренхимы, так и способствует большему проценту полного отхождения камней в послеоперационном периоде [47, 150]. Важным техническим аспектом является отсутствие дефектов контакта кожи пациента с головкой литотриптера, которые могут привести к отражению ударной волны [129].

Подводя итог вышесказанному, можно выделить следующие показания для проведения дистанционной литотрипсии: наличие камня или группы конкрементов в верхних мочевыводящих путях (чашечно-лоханочная система и проксимальный отдел мочеточника) суммарным размером до 20 мм, плотность конкремента до 1200-1500 HU. В отдельных случаях допустимо применение дистанционной литотрипсии при борьбе с конкрементами,

размер и плотность которых превышают данные параметры, особенно при наличии литотриптера последних моделей.

В свою очередь, ДУВЛ имеет неоспоримые плюсы в сравнении с другими малоинвазивнми методами хирургического лечения уролитиаза. Основным преимуществом дистанционной литотрипсии является самый низкий процент осложнений, отсутствие повреждения кожных покровов и минимальное воздействие на другие ткани, лежащие на пути ударно-волнового импульса к конкременту, относительно небольшая продолжительность операции, крайне редкая необходимость дренирования мочевыводящих путей [60, 97].

Если в случае других методов хирургического лечения уролитиаза успешность применения тем ниже, чем младше пациент, то дистанционная литотрипсия в детском возрасте в качестве монотерапии является относительно более эффективным методом из-за меньших размеров камней и их плотности, меньшего объема тканей пациента, следовательно меньшим расстоянием, необходимым для достижения ударной волны своей цели при передаче ударной волны и большей легкости спонтанной эвакуации конкрементов в раннем послеоперационном периоде за счет меньшей длины и большей эластичности мочеточника. В итоге, частота полного отхождения камней после проведения одного сеанса у пациентов педиатрического профиля колеблется в диапазоне от 70 до 90% [23].

1.3.2 Неблагоприятные факторы и возможные осложнения

Многолетнее изучение проблем, связанных с проведением ДУВЛ, позволило выявить ряд факторов, которые могут стать ограничивающими факторами для выбора дистанционной литотрипсии как метода лечения.

Помимо конкрементов, размеры и плотность которых выходят за описанные выше рамки, прежде всего к ним относят неблагоприятное расположение конкремента. Выводом ряда исследований стало то, что ДЛТ менее эффективна при камнях, располагающихся в нижней группе чашечек

или дивертикулах чашечек, в связи с тем, что в этих случаях может наблюдаться нарушение отхождения фрагментов конкремента [24]. Однако по другим данным, при размере конкремента нижней группы чашечек до 10 мм или при чашечно-лоханочном угле более 70°, процент их полного отхождения сопоставим с результатами операций на средних и верхних группах [8, 16].

В свою очередь, при множественных конкрементах проведение дистанционной литотрипсии также может быть ограничено [92].

Несмотря на то, что при достаточном опыте оперирующего врача и наличии аппаратуры последних поколений, дроблению поддаются конкременты любого состава, все же есть более резистентные виды конкрементов, при работе с которыми вероятность достижения SFR статуса снижается. К ним относят камни, состоящие из моногидрата оксалата кальция, брушита и цистина [104].

Основной недостаток ДЛТ в сравнении с другими методами лечения заключается в том, что ударно-волновой импульс ведет к фрагментации конкремента до взвеси или более мелких фрагментов, впоследствии нуждающихся в самостоятельном отхождении, и существует риск последующего нарушения пассажа мочи, вплоть до обструкции [137]. Однако даже при наличии в дистальном отделе множества разнокалиберных резидуальных фрагментов конкрементов (каменная дорожка) без клинических проявлений обструкции, как правило, пациенты наблюдаются в хирургическом отделении не более 3 - 4 суток [17]. По данным мировой литературы, проведение дополнительного хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде после ДУВЛ требуется в 4–12,5% случаев [23]. К ним относятся постановка низкого мочеточникового стента и контактная уретеролитотрипсия. Намного реже прибегают к перкутанной литотрипсии, лапароскопическому и открытому извлечению конкрементов.

К сожалению, при использовании любого метода лечения могут возникнуть осложнения. Частота последних при проведении дистанционной литотрипсии у детей, по разным данным литературных источников,

колеблется от 7 до 31% [176]. Наиболее частыми из них являются кровотечение из мочевыводящих путей, локальные гематомы, почечное паренхиматозное кровотечение, почечная колика и лихорадка [97]. Существует неоднородность сообщений об осложнениях. Некоторые сообщают о транзиторной гематурии почти у всех пациентов, и это не считается осложнением [109].

К минусам ДУВЛ также стоит отнести и тот факт, что при наличии конкрементов в собирательных системах обеих почек сеанс дистанционной литотрипсии проводится только с одной стороны, так как при выполнении процедуры с двух сторон есть риск получить выраженную вазоконстрикцию с последующим снижением скорости клубочковой фильтрации [34]. В случае изначально большого объема конкремента и/или его высокой плотности, так же, как и при не отхождении фрагментов камня после проведенной дистанционной литотрипсии может понадобиться повторный сеанс.

1.4 Повреждение почек, индуцированное дистанционной литотрипсией

Уже через 5 лет после первого проведенного сеанса дистанционной литотрипсии Kaude и соавт. описали травматические повреждения почечной паренхимы. В дальнейшем, многочисленными сообщениями было показано, что ДУВЛ способна вызывать значительное повреждение как самих почек, так и повреждение тканей близлежащих органов [53, 90, 159]. К сожалению, несмотря на продолжающееся техническое совершенствование метода, и по сей день повреждение почечной ткани в той или иной степени сопровождает каждый сеанс [14, 75, 113]. Патологическое воздействие ударной волны на паренхиму почки можно условно поделить на два основных типа - травматическое повреждение сосудов и ишемически-реперфузионное повреждение ткани [38].

Наиболее явным клиническим проявлением почечного повреждения при ДЛТ является гематурия, выявляющаяся в раннем послеоперационном периоде практически у всех пациентов. Морфологические исследования на

различных животных показали, что возникновение гематурии происходит за счет разрыва первичной ударной волной и кавитационным воздействием кровеносных сосудов разного калибра (от клубочковых и кортикальных капилляров до дугообразных и внутридольковых сосудов в окружающих конкремент тканях) [53, 145].

Важно понимать, что видимая гематурия – лишь «верхушка айсберга». Первичное сосудистое повреждение запускает ряд патологических процессов на тканевом и клеточном уровнях. Так, вызванная воздействием ударной волны почечная вазоконстрикция в сочетании с разрывом артериол приводит к локализованной ишемии и, тем самым, создает благоприятную среду для развития окислительного стресса и воспаления. По мнению ряда исследователей, эти два фактора являются важными компонентами почечного повреждения, индуцированного дистанционной литотрипсией [39, 49].

В свою очередь, гистологическая картина подвергшейся сеансу ДУВЛ почечной ткани, может включать в себя, помимо разрыва сосудов, агрегацию тромбоцитов, вакуолизацию вплоть до полного некроза эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов, а также выраженную лейкоцитарную инфильтрацию в интерстициальном пространстве. Повреждение нефронов обычно проявляется разрывом капсулы Боумена-Шумлянского с повреждением подоцитов и мезангиальных клеток. Также при гистологическом исследовании почечные канальцы зачастую содержат скопления клеток крови, а эпителиальные клетки канальцев имеют повреждения (вакуолизация, отслоение микроворсинок), характерные для ишемических изменений [110]. Степень повреждения канальцев может быть довольна велика и включать области полного разрушения клеток, набухания клеток, очагового некроза и образования внутрипросветных слепков [168].

При необходимости проведения ДЛТ в агрессивных режимах, например, при дроблении конкремента большого размера и высокой плотности, совокупное поражение паренхимы почек может составлять до 5-

6% от функционального объема почечной ткани [170]. Закономерным является уменьшение степени тяжести повреждения почечной ткани значительно уменьшается по мере увеличения расстояния от фокальной зоны.

Наиболее значимая клиническая роль различных механизмов повреждения, описанных выше, в том, что в дальнейшем исходом может стать образование рубцов или возникновение фиброза паренхимы почки [54]. Во взрослой практике ряд клинических исследований показал, что результатом этих хронических изменений может являться развитие впервые возникшей артериальной гипертензии и сахарного диабета [93, 172]. На настоящий момент сообщений о том, что проведение дистанционной литотрипсии у пациентов детского возраста способствует развитию этих патологий не получено, однако имеются данные о потенциальном долгосрочном последствии проведенного ДУВЛ в виде задержки роста почек у детей [168].

Несмотря на то, что при большинстве сеансов ДЛТ морфологические изменения носят временный характер, стоит понимать, что именно совокупность вышеизложенных механизмов повреждения предшествует возможным долгосрочным последствиям со стороны почечной ткани.

Важно заметить, что до сих пор нет достаточной информации о пороговом значении повреждения, способного вызвать эти дальнейшие стойкие хронические изменения, однако по мнению большинства исследователей, тяжесть структурного и функционального повреждения почек напрямую зависит от количества и совокупной энергии ударно-волновых импульсов [169].

1.5 Традиционные показатели степени повреждения почек

Для определения степени повреждения почек на протяжении многих лет применяется биохимический анализ крови. К его особенно ценными маркерам, традиционно используемым в нефроурологии, относят показатели

почечной фильтрации, такие как креатинин сыворотки, мочевина, уровень альбумина в моче и расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Однако эти показатели не являются надежными предикторами острых изменений в связи с их зависимостью от ряда переменных, таких как возраст, пол, индекс массы тела, приема лекарственных препаратов и состояния гидратации [111]. Также отсутствие изменений этих показателей при проведении ДУВЛ связано с функциональным почечным резервом (до 20–40% в здоровых почках), соответственно, значимое изменение уровня креатинина возможно только при выраженном снижении функции почек [44, 111]. Действительно, после дистанционной литотрипсии в поздней стадии повреждения почек уровень креатинина повышается, однако на этих сроках его степень уже нельзя остановить или уменьшить [107].

Довольно перспективным биомаркером может считаться цистатин-С, относящийся, наравне с креатинином, к функциональным показателям. Цистатин-С представляет собой неглюкозилированный основной белок, который принадлежит к семейству ингибиторов цистеиновых белков и продуцируется с постоянной скоростью ядерными клетками, фильтруется клетками клубочков, почти полностью реабсорбируется и катаболизируется (но не секретируется) в проксимальных канальцах. Рядом клинических исследований острого повреждения почек было показано, что повышение уровня цистатина-С в сыворотке крови и моче наблюдается раньше, чем повышение креатинина [105, 118].

Обобщая вышеизложенные данные, можно сделать вывод о том, что среди них отсутствует такой маркер, который мог бы с достаточной чувствительностью показать степени ОПП при проведении дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Таким образом, актуальной задачей последних лет, особенно в педиатрической практике, являлся поиск биомаркеров с достаточной чувствительностью и специфичностью для распознавания фактической степени повреждения почек при выполнении ДУВЛ.

1.6 Биомаркеры острого повреждения почек

Липокалин, ассоциируемый с нейтрофильной желатиназой (липокалин 2; neutrophil gelatinase-associated lipocalin - NGAL). Среди более чем 100 веществ, идентифицированных как биомаркеры ОПП, наравне с цистатином-С именно липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, является наиболее изученным. Главное отличие его точки приложения от биомаркеров функции почек заключается в том, что липокалин - пример маркера повреждения (воспаления) почек [171]**.** NGAL представляет собой белок суперсемейства липокалинов, обладающий способностью связывать небольшие гидрофобные молекулы, а также соединяться с рядом клеточных рецепторов. Липокалин 2 может быть использован как биохимический показатель при различных воспалительных и онкологических заболеваниях, нарушениях функции печени и почек [7, 21, 118]. Считается, что экспрессия NGAL при повреждении канальцев играет защитную роль при ишемических состояниях, которая включает ингибирование апоптоза и стимуляцию клеточной пролиферации [182]**.** Его уровень стремительно возрастает в ответ на ишемические, септические и/или токсические повреждения почечных канальцев [113, 143].

Повышение липокалина 2 фиксируется после рентгенологических исследований при возникновении контрастной нефропатии, нефротоксического действия цитостатиков, а также у пациентов, получавших консервативное или хирургическое лечение при заболеваниях почек [26, 181].

Рядом отечественных и зарубежных авторов опубликованы работы о динамике этого показателя в ответ на сеанс дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Немаловажным является то, что в ответ на воздействие ударной волны концентрация NGAL статистически значимо изменяется как в сыворотке крови (pNGAL), так и в моче (uNGAL) [14, 113, 161].

Так, исследование Hughes и соавт. показало, что концентрация NGAL в

плазме крови значимо увеличилась по сравнению с базальным уровнем и достигла пиковых значений через 30 минут после ДУВЛ. В дальнейшем, через 120 минут уровень маркера уменьшался, возвращаясь к исходному уровню через 240 минут после операции [75]. В других экспериментальных и клинических исследованиях были получены схожие по своей сути результаты - экспрессия pNGAL и uNGAL значительно повышается при ОПП [113, 144].

В недавнем исследовании Milisic и соавт., проведенном в группе пациентов старшего возраста, средний уровень uNGAL через 6 часов после ДЛТ значительно увеличился (на 126,0%). Скорость роста сохранялась через 12 часов и была значимо выше (на 583,7%) уровня до операции. В другой группе пациентов получены схожие результаты, а именно, статистически значимая разница уровня uNGAL до и через 24 часа после ДУВЛ [112]. Эти данные соотносятся с результатами работы Vittori и соавт., в которой описано значимое увеличение uNGAL через 3 часа после ДЛТ [113, 161].

В заключение обзора роли липокалина 2 можно сделать вывод, что повышение его уровня в крови и моче служит надежным показателем для последующего выявления и мониторинга субклинического повреждения почечной паренхимы после дистанционной литотрипсии [40, 88].

Молекула повреждения почек-1 (kidney injury molecule-1 - KIM-1). Биомаркером воспаления, ассоциированным с почечной патологией и часто упоминаемым в различных литературных источниках, является молекула повреждения почек-1, представляющая собой трансмембранный гликопротеин, содержащий внеклеточные домены муцина и иммуноглобулина. KIM-1 наиболее известен своей иммунорегуляторной функцией, примером которой может служить ответ на воздействие инфекционного агента [13, 83]. KIM-1 экспрессируется на B-лимфоцитах селезенки и является маркером B-регуляторных клеток. Так же KIM-1 экспрессируется на CD4 T-лимфоцитах, тучных клетках, а также на эпителиальных клетках и клетках почек. Базальная экспрессия KIM-1 в

неизмененных почках не велика. Однако концентрация KIM-1 стремительно возрастает в ответ на повреждения почечных канальцев, следовательно ишемически-реперфузионное повреждение активирует его экспрессию [83]. В моче уровень KIM-1 значимо повышается у пациентов с острым канальцевым некрозом, возникшем на фоне ишемии, которая является одним из звеньев, лежащим в основе патогенеза острого повреждения почек. Как и в случае с NGAL, важным диагностическим критерием является отсутствие значимого увеличения концентрации KIM-1 у пациентов с хронической болезнью почек [71].

По данным исследования, посвященного оценке уровня KIM-1 в моче у детей с диагностированным острым повреждением почек разной степени тяжести, концентрация биомаркера была значительно выше, независимо от тяжести ОПП, в сравнении с результатами детей из контрольной группы [55]. В другом работе, выполненной в условиях лаборатории на крысах, авторы пришли к заключению, что в раннем послеоперационном периоде после проведенной ДУВЛ уровень KIM-1 в моче достоверно увеличивается [41].

Интерлейкины. Интерлейкины являются представителями многочисленной группы цитокинов - универсальных информационных молекул, используемых различными клетками организма для межклеточной коммуникации при гемопоэзе, регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа, в воспалительных и противовоспалительных реакциях, в регенеративных процессах [75]. Одними из самых изученных цитокинов с точки зрения изменения концентрации в связи с ОПП являются интерлейкин-18 (IL-18), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 и интерлейкин-10.

IL-18 - широко известный провоспалительный цитокин, секретирующийся макрофагами и дендритными клетками и выявляемый как в моче, так и в крови. Повышение его концентрации в моче напрямую связано с ишемически-реперфузионным повреждением при ОПП [103]. Также было определено, что увеличение концентрации интерлейкина-18 характерно именно для острого канальцевого некроза, а не

для хронического процесса, ведущего затем к хронической болезни почек [123].

Интересные результаты были получены в исследовании Rhee и соавт., которые выявили тенденцию к увеличению уровня IL-6 в моче у пациентов, страдающих уролитиазом [131]. В дальнейшем Clark и соавт. определяли концентрацию IL-6 в почечной ткани у свиней после проведения ДЛТ и обнаружили увеличение его уровня через 4 часа [39].

В ряде научных работ продемонстрировано статистически значимое повышение некоторых интерлейкинов при проведении ДУВЛ. Так в исследовании Hughes и соавт. определены концентрации ряда интерлейкинов в крови. Исследователи получили данные о значимом повышении средней концентрации IL-18 и IL-6 через 30 минут, 2 и 4 часа после дистанционной литотрипсии. В этом же исследовании проводилась оценка IL-8 с IL-10, однако значимых изменений их концентрации после проведенной ДЛТ не отмечалось [75]. Схожие результаты были получены другими группами авторов [30, 116].

Фактор некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α; TNF-α). Один из самых изученных биомаркеров острого повреждения почек, используемый для диагностики этого состояния, индуцируемого сеансом дистанционной литотрипсии, является фактор некроза опухоли- α.

Он так же, как и интерлейкины, относится к провоспалительным цитокинам и играет важную роль в патогенезе различных заболеваний почек [164]. Clark и соавт. провели две научных работы, посвященные оценке уровня экскреции TNF-α с мочой после проведенного экспериментального сеанса ДЛТ у свиней. При проведении ДУВЛ в довольно агрессивных режимах (2000 УВИ при силе удара 24 кВ.) через час после операции концентрация маркера выраженно повышалась, однако через 4 часа снижалась до изначальных значений [39]. Во втором исследовании количество УВИ было от 500 до 1000 при той же силе удара. В ответ на такое

воздействие значимого повышения уровня экскреции TNF-α с мочой обнаружено не было [39].

Роль TNF-α также была исследована на базе ряда нефроурологических центров. В одной из работ авторы пришли к заключению, что при дроблении конкремента в агрессивных режимах (2500 УВИ), значимого изменения концентрации маркера не происходит [63]. Однако в другом исследовании, также проведенном в условиях клиники, уровень TNF-α достоверно повышался в сравнении с базальным и достигал пика через 30 минут [75].

β2-микроглобулин. Следующим маркером, способным отражать почечную патологию, является β2-микроглобулин, являющийся компонентом легкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I. Доказано, что уровень его концентрации в моче может говорить о степени повреждения почечных канальцев, а его повышенная экскреция после проведения ДУВЛ свидетельствует о повреждении клеток проксимальных канальцев. За счет своей низкой молекулярной массы он легко фильтруется в почечных клубочках и почти на 100% реабсорбируется в проксимальных канальцах, что делает процесс его обратного захвата чрезвычайно эффективным [146]. Следствием этого является то, что даже незначительное нарушение его реабсорбции приводит к его росту в моче. Таким образом, измерение динамики концентрации β2-микроглобулина может быть полезным для выявления острого почечного повреждения относительно небольшой степени, к примеру, при ДЛТ, так как сопутствующее ей ишемически-реперфузионное повреждение непосредственно влияет на экскрецию β2-микроглобулина [72].

В нескольких исследованиях демонстрировалась связь между экскрецией β2-микроглобулина с мочой и ДУВЛ индуцированным повреждением паренхимы почки. Показано значимое повышение концентрации β2-микроглобулина в моче (до 167%) после проведения дистанционной литотрипсии [115]. К схожему заключению пришли Sheng и соавт. и Villanyi и соавт. [148, 160]. Итогом проведенных сеансов ДУВЛ

стало значимое повышение концентрации β2-микроглобулина. Помимо работ, выполненных в клинических условиях, эффективность этого биомаркера была подтверждена серией экспериментов на животных моделях с использованием крыс, где подтвердилось достоверное повышение уровня биомаркера в моче на третьи сутки после воздействия ударной волны [99].

Белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма (liver-type fatty acid-binding protein; L-FABP). Многообещающим биомаркером является белок, связывающий жирные кислоты, а именно печеночная форма этого белка. Этот внутриклеточный белок, экспрессирующийся преимущественно в печени, является чувствительным биомаркером повреждения клеток, при повреждении клеток которых экспрессируется в высоких концентрациях с мочой. Несмотря на то, что роль этого маркера в почечном повреждении на настоящий момент остается неясной, все же предполагается его противовоспалительная и защитная роль при ишемии, которая опосредует перенос накопленных цитотоксических уровней внутриклеточных продуктов перекисного окисления липидов в просвет канальцев при возникновении ишемии [139].

Интересным является тот факт, что изначально L-FABP рассматривался в качестве перспективного показателя хронической болезни почек, а не маркера ОПП [86]. Известно, что концентрация L-FABP в моче коррелирует со степенью протеинурии, и было высказано предположение, что L-FABP может быть надежным биомаркером для мониторинга прогрессирования гломерулярных заболеваний [85]. Изменение концентрации этого биомаркера было зафиксировано в ряде работ, изучавших степень ОПП, вызванного различными факторами, такими как токсическое воздействие, экстренными кардиохирургическими вмешательствами и операциями, требующими лапаротомного доступа [65, 119, 181].

Кальбиндин-D. Данный биомаркер представляет собой цитозольный кальций-связывающий белок, экспрессирующийся в дистальных канальцах и ранних отделах собирательных трубочек почек. Несмотря на то, что основная

функция кальбиндина заключается в регулировании гомеостаза кальция, рядом экспериментальных и клинических исследований было продемонстрировано повышение его концентрации при нефротоксическом действии в результате введения цисплатина, а также у новорожденных детей сепсисом [62, 77, 128]. Статистически значимое увеличение кальбиндина в моче также было описано и при проведении частичной резекции почки [94].

Лизосомальный фермент N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase; NAG). О том, что N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза полезный индикатор функционального состояния почечных канальцев было известно еще 40 лет назад. NAG представляет собой лизосомальный фермент, обнаруживаемый во многих тканях организма, но наибольшей активностью обладающий в почках, а именно в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, что имеет высокое диагностическое значение для раннего выявления их повреждения [74]. При этом NAG секретируется клетками проксимальных канальцев, что способствует увеличению его содержания в моче [12, 101].

При некоторых патологических состояниях, затрагивающих почки, также наблюдается повышение уровня NAG, например, при артериальной гипертензии, воздействии нефротоксичных агентов и ишемически-реперфузионном повреждении, возникающее, в том числе и при ДУВЛ [89].

Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста -7 и тканевой ингибитор металлопротеиназы -2 (IGFBP-7 и TIMP-2). Из ряда биомаркеров стресса, особенно хорошо зарекомендовали себя белки IGFBP-7 и TIMP-2, экспрессирующиеся и секретирующиеся клетками почечных канальцев. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ представляет собой большое семейство белков, участвующих во многих важных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, восстановление и ремоделирование тканей. Но также металлопротеиназы участвуют и в ряде патологических процессов за счет остановки клеточного цикла на начальных стадиях (в пресинтетическом периоде – G1), вызванной

клеточным стрессом или повреждением, в том числе в клетках проксимальных и дистальных канальцев почек. Среди неблагоприятных факторов, индуцирующих это повреждение, можно выделить ишемию, сепсис, воздействие токсинов и окислительный стресс [51, 120]. Известно, что повышенные уровни TIMP-2 и IGFBP-7 в моче при повреждении почек — это следствие изменения гломерулярной проницаемости и повышенной канальцевой утечки [78].

В литературе продолжаются дискуссии о роли этих биомаркеров. Так, в исследовании Guzzi и соавт. TIMP-2 и IGFBP-7 были предложены как одни из самых информативных биомаркеров ОПП [69]. В другой работе Adler и соавт. продемонстрировали повышение уровня TIMP-2 и IGFBP-7 перенесших остановку сердца [18].

Спектр возможного практического применения этих маркеров при проведении ряда хирургических вмешательств на почках довольно широк. Так в исследовании Yang и соавт. показали, что концентрации TIMP-2 и IGFBP-7 в моче, измеренные непосредственно после трансплантации почки, являются предикторами первично нефункционирующего трансплантата [178]. Gunnerson и соавт. в условиях отделения интенсивной терапии исследовали ряд биомаркеров, включая IGFBP-7 и TIMP-2, на предмет возможности их использования в прогнозе ОПП. Авторы пришли к заключению, что повышение уровня этих биомаркеров в моче можно считать надежным прогностическим критерием развития острого повреждения почек у пациентов, перенесших обширное хирургическое вмешательство [67].

О большой ценности TIMP-2 и IGFBP-7 говорит и тот факт, что в ряде стран с недавних пор было одобрено определение их у пациентов с целью оценки степени острого повреждения почек [171].

Длинные некодирующие РНК (LncRNAs). Одним из перспективных направлений в изучении вопроса определения степени повреждения почек при ДУВЛ, является возможность применения циркулирующих в моче длинных некодирующих РНК. Эти маркеры способны отражать течение

внутриядерных процессов [108]. В ряде исследований циркулирующие LncRNAs были представлены как перспективные показатели для поиска диагностических и терапевтических стратегий при заболеваниях почек [76, 100, 165, 173].

Из широкого перечня различных LncRNAs наиболее изучены четыре, связанные не только с воспалением, но также и с различными причинами ОПП, в том числе связанного с ишемической реперфузией после ДУВЛ [173].

Связь повышения концентрации данного биомаркера со степенью острого повреждения почек была изучена рядом исследователей. Так Tawfick и соавт. в своей работе оценили дифференциальную экспрессию длинных некодирующих РНК [SBF2-AS1 (некодирующая РНК 1 фактора связывания SET 2), FENDRR-19 (фетально-летальная некодирующая регуляторная РНК развития), мРНК [NLRP3 (NOD-подобная рецептор и пириновый домен) и GBP1 (гуанилат-связывающий белок 1) в моче у пациентов, получавших лечение методом ДУВЛ, с последующим сравнением полученных данных с контрольной группой, состоящих из здоровых людей. В результате авторы пришли к выводу, что содержание в моче всех четырех видов РНК у 100% пациентов, пролеченных посредством сеанса дистанционной литотрипсии, выраженно повышалось через 2 и 24 часа после дистанционной литотрипсии по сравнению с исходным уровнем [157]. Аналогичные выводы были получены и в других исследованиях, посвященных характеристике и идентификации ОПП [174, 183].

Таким образом, длинные некодирующие РНК, как по отдельности, так и объединенные в панель биомаркеров, могут быть успешно использованы для отражения степени вреда, наносимого почечной ткани в результате дистанционной литотрипсии.

Хрящевой гликопротеин (chitinase-3-like protein 1; CHI3L1 или YKL-40). Реже встречаемым в литературных источниках является хрящевой гликопротеин (YKL-40), который можно отнести не столько к маркерам повреждения, сколько к маркерам восстановления почек. YKL-40

представляет собой гликопротеин, участвующий в воспалении, клеточной защите и процессе последующего восстановления. Он синтезируется почечными макрофагами и способствует ремоделированию тканей за счет замедления клеточного апоптоза. В исследовании Nielsen и соавт. пришли к выводу, что этот маркер является хорошим показателем восстановления клеток после ишемического повреждения почек или острого повреждения почек [117]. Учитывая, что дистанционная литотрипсия приводит к ишемическому повреждению почечной ткани, уровень этого маркера также может быть полезен для оценки степени повреждения почек.

1.7 Терминология ДУВЛ индуцированного повреждения почек

Достаточно противоречивым выглядит вопрос правильного обозначения ДУВЛ индуцированного повреждения почечной паренхимы, так как оценка выраженности ОПП в настоящее время основывается на повышении уровня креатинина в сыворотке крови и/или снижении диуреза [98]. При этом, для трактовки состояния как острое почечное повреждение необходимо повышение креатинина сыворотки не менее, чем в 1,5-1,9 раз или на 26,5 мкмоль/л (стадия 1 по KDIGO) или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации более чем на 25% (стадия R по pRIFLE). Для реализации этих критериев необходимо поражение более 50% нефронов [135, 147]. В случае вовлечения менее 50% нефронов креатинин будет нечувствителен, однако новые маркеры поражения почек покажут изменения. Диагноз почечного повреждения, основанный на изменении концентрации новых маркеров, является более широким понятием, нежели почечное повреждение, выставленное на основании изменений концентраций сывороточного креатинина, и может быть описан как субклиническое острое почечное повреждение [155]. Примечательно, что ни одно устоявшееся определение структурного повреждения почек или острого почечного повреждения не основано на новых маркерах. Тем не менее, в исследовании Szumilas удвоение одного, двух или даже трех маркеров не было связано с

увеличением уровня креатинина в сыворотке. При введении йодконтрастных препаратов также чаще отмечается повышение структурных маркеров, чем развитие явного ОПП [33, 140, 151].

По итогу при ДУВЛ-индуцированном повреждении значения азотемии редко выходят за обозначенные уровни, а следовательно, формально диагноз острого почечного повреждения неправомочен, однако говорить о субклиническом почечном повреждении следует [44]. Отсутствие значимой динамики азотемии и темпа диуреза при ДУВЛ не исключает клинически значимых последствий при неоднократных сеансах, в некоторых случаях проявляющихся снижением функции почек по клубочковой фильтрации и формированию хронической болезни почек 2-4 стадий [75].

Так, рецидивирование конкрементов, в том числе при ряде генетических заболеваний (первичная гипероксалурия - гены AGXT, GRHPR, HOGA1, идиопатическая гиперкальциемия - CYP24A1), количество литотрипсий у ребенка может достигать десятков, способствуя снижению функции почек и уменьшению почечной выживаемости.

На данный момент в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях при проведении ДУВЛ не предложено применение какой-либо медикаментозной терапии, направленной на снижение деструктивного воздействия энергии ударной волны, в связи с чем актуальность поиска подобной терапии не вызывает сомнений.

1.8 Терапевтические стратегии при остром почечном повреждении.

К сожалению, исследования, касающиеся возможностей защиты почечной паренхимы при дистанционной литотрипсии ограничены. Так, тадалафил, относящийся к обратимым селективным ингибиторам специфической фосфодиэстеразы 5 типа и разработанный в качестве вазоактивного препарата для лечения эректильной дисфункции, показал эффективность в отношении уменьшения степени выраженности

ишемического почечного повреждения при ДУВЛ на подопытных крысах в исследованиях Danisoglu и соавт. и Ozmerdiven и соавт. [45, 61, 68, 121].

Park и соавт. в эксперименте на мышах получили уменьшение степени ОПП при введении целекоксиба, относящегося к группе нестероидных противовоспалительных средств - ингибиторам циклооксигеназы-2 [124].

В клинических исследованиях описано защитное действие различных антиоксидантов, таких как N-ацетилцистеин и витаминов С и Е. По мнению авторов, прием антиоксидантов приводит к снижению сывороточных уровней маркеров острого почечного повреждения за счет удаления свободных радикалов из почечной ткани. Однако, несмотря на спорадические незначительные положительные эффекты N-ацетил-L-цистеина, витамина С и статинов, в настоящее время не существует хорошо зарекомендовавшего себя фармакологического профилактического подхода для предотвращения развития ОПП различной этиологии этими препаратами [20].

Наибольшее количество опубликованных исследований о различных терапевтических стратегиях касаются повреждения почек, вызванного сепсисом, контрастом или медикаментами [27, 73, 179]. В качестве потенциальных линий терапии рассмотрены сосудорасширяющие, противовоспалительные средства, ингибиторы апоптоза и антиоксиданты, однако их эффективность в отношении «восстановления» функции почечной паренхимы невелика, а положительные результаты в виде снижения азотемии обусловлены устранением причины (отменой нефротоксичных препаратов, выведением контраста, нормализацией гемодинамики). В отличие от вышеперечисленных причин, при ДУВЛ невозможно «отменить» причину, а бороться с последствиями приходится нефрологам спустя длительное время.

В ряде работ авторы исследовали роль дексаметазона в профилактике ОПП на фоне сепсиса. По их мнению, эффект защиты органов, вызванный дексаметазоном, связан с уменьшением повреждения митохондрий при сохранении цитохром с-оксидазы и подавлении проапоптотических белков, а также снижением высвобождения цитокинов. Авторы приходили к выводу,

что ГКС могут быть полезной терапевтической стратегией при септическом ОПП [37, 179]. К схожему заключению приходили и авторы, исследовавшие снижение рисков возникновения острого почечного повреждения при терапии колистином [73]. Стероиды являются доказательным методом терапии острого почечного повреждения [57, 64, 130]. Макрофаги и лимфоциты продуцируют цитокины, стимулирующие пролиферацию фибробластов, а также участвуют в формировании фиброза, однако стероиды способны уменьшить инфильтрацию в интерстиции и, таким образом, предотвратить его формирование [58]. Влияние стероидов на клинические проявления острого повреждения почек до сих пор анализировалось главным образом в условиях коронарной хирургии. Было продемонстрировано, что стероиды способны уменьшить общий постинтервенционный ранний воспалительный процесс в условиях сердечного шунтирования, что измеряется проницаемостью капилляров, последующим образованием отека, миграцией лейкоцитов и экспрессией провоспалительных цитокинов [70, 91, 158]. Whitlock и соавт. в своем клиническом исследовании применяли метилпреднизолон интраоперационно, а Weis и соавт. - стрессовые дозы гидрокортизона уже после операции на сердце у пациентов из группы высокого риска. В результате оба коллектива пришли к схожим выводам о положительном действии стероидов за счет ослабления системной воспалительной реакции [166, 167].

Учитывая оптимистичные результаты применения различных терапевтических стратегий для уменьшения степени повреждения почечной ткани различного генеза, целесообразным выглядит поиск способа защиты почечной паренхимы и при повреждении, индуцированном энергией ударно-волнового импульса. В дальнейшем это может способствовать снижению рисков формирования хронической болезни почек, тем самым улучшить качество жизни пациентов. Всё это во многом определило цель, задачи и направление настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - д.м.н., профессор А.П. Фисенко) 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».

Утверждение этики и согласие на участие: исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 11 от 25.11.2021).

От всех родителей/законных представителей респондентов получено информированное согласие на включение ребенка в программу научного исследования и лечения с дальнейшей обработкой результатов и публикаций научно-методических материалов.

2.1 Дизайн исследования

Данное исследование включает в себя 2 последовательно проведенных этапа. Для проведения 1 этапа было отобрано 54 пациента (n=54) 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 учете культурального анализа мочи для санации мочевыводящих путей 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). Далее биологические образцы замораживались и при завершении набора материала в условиях лаборатории методом иммуноферментного анализа (ИФА) происходило определение концентраций биомаркеров острого повреждения почек. В результате были отобраны наиболее информативные и удобные в работе биомаркеры для проведения 2 этапа исследования.

Для этого этапа так же были отобраны 54 пациента (n=54), сформировавших группу с использованием превентивной стероидной терапии. Каждый участник этой группы в предоперационном периоде, помимо стандартного протокола лечения, получал терапию препаратом, относящимся к группе глюкокортикостероидов, а именно преднизолоном 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 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 путем проведения ИФА была определена 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, получавшие преднизолон.

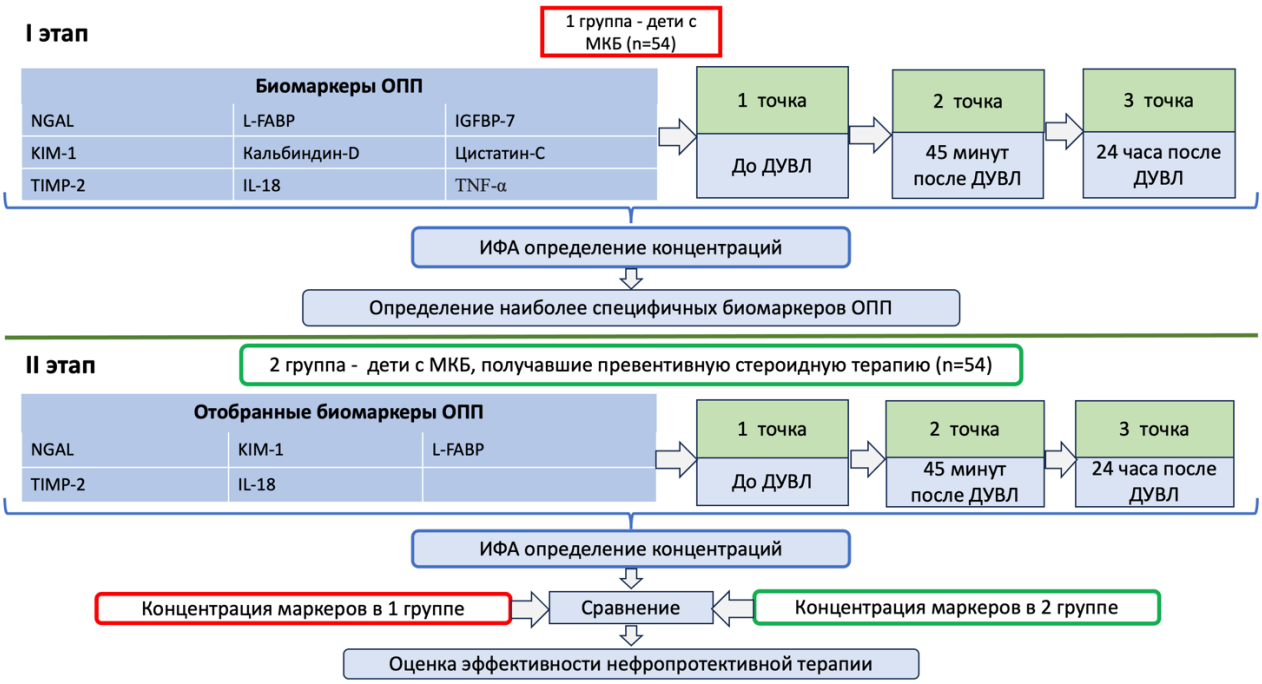


Рисунок 1. Дизайн исследования

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

2.2 Общая характеристика больных

В основу данного исследования положены результаты лечения 108 детей с уролитиазом в возрасте от 2 лет до 17 лет и 10 месяцев, пролеченных в период с декабря 2021 по октябрь 2023 года, каждому из которых было проведено устранение конкремента с помощью дистанционной ударно-волновой литотрипсии.

Распределение по возрасту (в годах) и полу представлено в таблице 1. Средний возраст пациентов 1 группы составил 12 лет и в значительной степени не отличался от возраста пациентов во 2 группе - 10,5 лет.

В распределении по возрасту в обеих группах (33,3% в группе контроля и 31,4% в группе терапии) превалируют дети старшего возраста (>14 лет), что коррелирует с международными эпидемиологическими данными. Способствует этому ряд неблагоприятных факторов, к примеру погрешности в диете, гиподинамия и нарушенный режим дня. Также значимый процент пришелся на детей от 2 до 6 лет (20,4% в 1 и 24,1% во 2 группе). Это связано с тем, что в данном возрасте наиболее часто дебютируют инфекции мочевыводящих путей, что является поводом для последующего комплексного обследования ребенка и выявления конкрементов.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту

Возраст на момент ДУВЛ (полных лет)	1 этап (n=54)		2 этап (n=54)	
	Абс.	%	Абс.	%
2 - 6 лет	11	20,4	13	24,1
6 - 10 лет	10	18,5	11	20,4
10 - 14 лет	15	27,8	13	24,1
14 - 18 лет	18	33,3	17	31,4

Распределение по гендерному признаку представлено в таблице 2. В группе контроля незначительно преобладали пациенты мужского пола - 53,7%. В группе с использованием преднизолона количество мальчиков и девочек было одинаковым.

Таблица 2. Распределение больных по гендерному признаку

Пол	1 этап (n=54)		2 этап (n=54)	
	Абс.	%	Абс.	%
Девочки	25	46,3	27	50
Мальчики	29	53,7	27	50

Расположение конкремента (таблица 3) в правой почке несколько превалировало над левосторонним расположением в обеих группах (51,9% в контрольной и 53,7% соответственно). Преобладание мальчиков и более частое расположение конкрементов в правой почке соотносится с эпидемиологическими данными большинства литературных источников.

Таблица 3. Распределение больных по стороне поражения

Сторона локализации конкремента	1 этап (n=54)		2 этап (n=54)	
	Абс.	%	Абс.	%
Левая	26	48,1	25	46,3
Правая	28	51,9	29	53,7

Самым частым поводом для обращения к педиатрам, нефрологам, урологам, особенно у пациентов младшей возрастной группы, являлись изменения в анализах мочи. Наличие в анамнезе эпизодов инфекции мочевыводящих путей, а именно пиелонефрита отмечалось в 26 случаев (48,1%) у пациентов 1 группы и в 29 (53,7%) у пациентов 2 группы. Данные о выявлении воспалительных изменений (лейкоцитурия и/или бактериурия) в общем анализе мочи, не сопровождающихся клиническими проявлениями, присутствовали у 41пациента (75,9%) в группе контроля и у 43 (79,6%) в

группе с использованием стероидной терапии. Второй, по частоте встречаемости жалобой, являлся болевой синдром, выявляемый у 30 пациентов (55,6%) в группе контроля и у 28 (52,9%) в группе с превентивной терапией. Данная жалоба была более характерна для детей старшей возрастной группы. Вероятно, это связано с тем, что они способны самостоятельно объяснить локализацию и характер боли. По меньшей мере 1 эпизод гематурии в анамнезе наблюдался у 18 (33,3%) участников первой и у 20 (37,0%) второй группы. Меньший процент приходился на случаи выявления мочекаменной болезни при проведении плановых УЗИ – 6 (11,1%) пациентов в группе контроля и 5 (9,3%) в группе с терапией. Учитывая, что причина уролитиаза зачастую кроется в нарушении обмена веществ, ряд детей имели отягощенный наследственный анамнез. Так, в группе стандартного протокола лечения таких детей было 18 (33,3%), а в группе терапии - 21 (38,9%).

В таблице 4 указано распределение пациентов по наличию симптомов за весь период заболевания.

Таблица 4. Распределение пациентов по симптоматике за период заболевания

Симптомы	1 этап (n=54)		2 этап (n=54)	
	Абс	%	Абс	%
Лабораторные изменения в моче	41	75,9	43	79,6
Клинически значимая инфекция мочевых путей	26	48,1	29	53,7
Болевой синдром	30	55,6	28	52,9
Гематурия	18	33,3	20	37,0
Случайное обнаружение	6	11,1	5	9,3
Отягощенная наследственность	18	33,3	21	38,9

2.3 Методы обследования

2.3.1 Физикальное обследование

Физикальное обследование всех пациентов при поступлении в стационар проводилось по общепринятому плану: тщательный сбор анамнеза и клинический осмотр, оценка антропометрических данных и физического развития, осмотр по всем органам и системам. При сборе анамнеза особое внимание уделялось жалобам пациентов на дизурические расстройства, наличие эпизодов инфекции мочевых путей, локализацию и степень выраженности болевого синдрома. Также оценивались эндемические данные, общая продолжительность заболевания, эффективность предыдущего лечения в случае, если оно проводилось, устанавливался факт возможной наследственной отягощенности.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Всем детям выполнялся стандартный набор лабораторных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, биохимический анализ мочи, культуральный анализ мочи. В анализах крови пристальное внимание уделялось оценке функционального состояния почек (креатинин и мочевина сыворотки крови с последующим определением скорости клубочковой фильтрации (по формуле Шварца). В анализах мочи особое внимание уделялось оценке степени воспалительных изменений (лейкоцитурия, бактериурия) и определению титра выделенных микроорганизмов с результатами чувствительности к антибиотикам в бактериологическом посеве мочи. При наличии ИМВП проводилась санация мочевыделительной системы. Изучалась экскреция солей по биохимическому анализу мочи. При выявлении кальциурии и фосфатурии определялась концентрация паратиреоидного гормона.

При наличии у пациентов сопутствующей патологии проводились консультации с соответствующими специалистами (педиатры, нефрологи, эндокринологи и пр.).

2.3.3 Инструментальные методы обследования

Инструментальные методы обследования всех пациентов, прошедших через исследование, включали в себя: ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей с ультразвуковой допплерографией сосудов с целью первичной оценки размеров и количества конкрементов, размеров коллекторной системы почек и диаметра мочеточников, оценки состояния паренхимы почек: ее толщина и дифференцировка коркового и мозгового слоя.

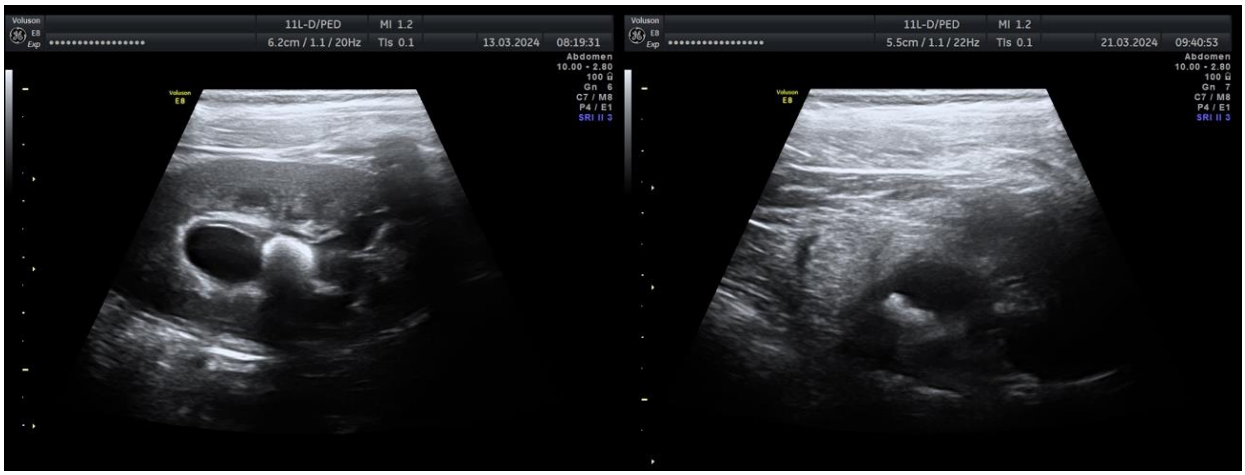
Из рентгенологических методов исследования всем участникам исследования выполнялась компьютерная томография почек и мочевыводящих путей с целью определения точных размеров и плотности конкрементов, определения анатомии чашечно-лоханочной системы. При необходимости выполнялась экскреторная урография для оценки функционального состояния почек и при данных за возможную сопутствующую урологическую патологию, сопровождающуюся нарушением пассажа мочи.

Ультразвуковая сонография с доплерографией

УЗИ почек и мочевыводящих путей является скрининговым исследованием для выявления большинства видов урологической патологии. Большим его преимуществом является совокупность высокой информативности с отсутствием лучевой нагрузки. Ультразвуковое исследование обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления конкремента ЧЛС, верхней и средней трети мочеточников у старших детей и на всем протяжении мочеточника у детей младшего возраста. Так, с помощью данного метода диагностики возможно с большой точностью определить линейные размеры конкремента, их количество и локализацию. Также можно косвенно судить о плотности конкремента, оценивая интенсивность дистальной акустической тени.

Ультразвуковое исследование выполнялось всем поступившим пациентам с подозрением на уролитиаз с помощью аппаратов экспертного класса Voluson-E8 (General Electric, США) и MyLab Alpha (Esaote, Италия) с использованием конвексного и линейного датчиков. Ультразвуковое исследование проводилось в положении пациента на спине и на животе.

При проведении исследования оценивалось: положение, размеры почек, чашечно-лоханочной системы, мочеточников, толщина паренхимы, объем мочевого пузыря (рис. 2).



А **Б**

Рисунок 2. Сонограммы пациентов с уролитиазом. А – до сеанса ДУВЛ. Б – 1 послеоперационные сутки после ДУВЛ

Оценка васкуляризации паренхимы почки проводилась методом допплерографии сосудов почек в режиме цветового допплеровского картирования. Показателями для оценки гемодинамики являлись: состояние паренхиматозного кровотока в подкапсульной зоне, строение сосудистого дерева (рис. 3).

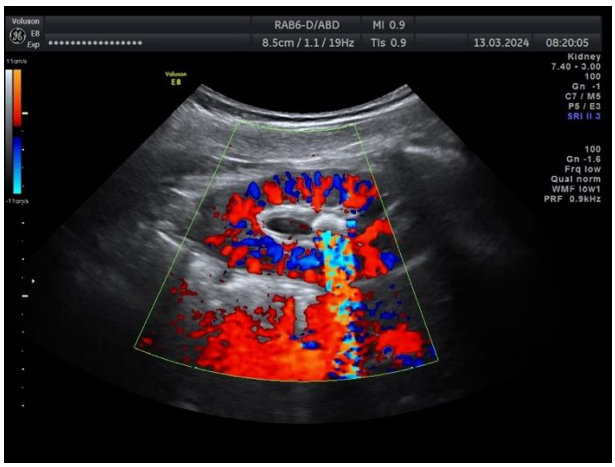


Рисунок 3. Сонограмма пациента с уролитиазом. Синим цветом выделена акустическая тень. Почечный кровоток неизменен

Обзорная рентгенография брюшной полости

При затруднении ультразвуковой визуализации конкрементов или подозрении на наличие нескольких камней на разных уровнях мочевыводящих путей выполнялся рентгенографический снимок брюшной полости в прямой проекции. Исследование проводилось на рентгендиагностическом комплексе Luminos dRF Max (Siemens, Германия). Также этот метод визуализации полезен в случае подозрения на самостоятельное отхождение конкремента в дооперационном периоде.

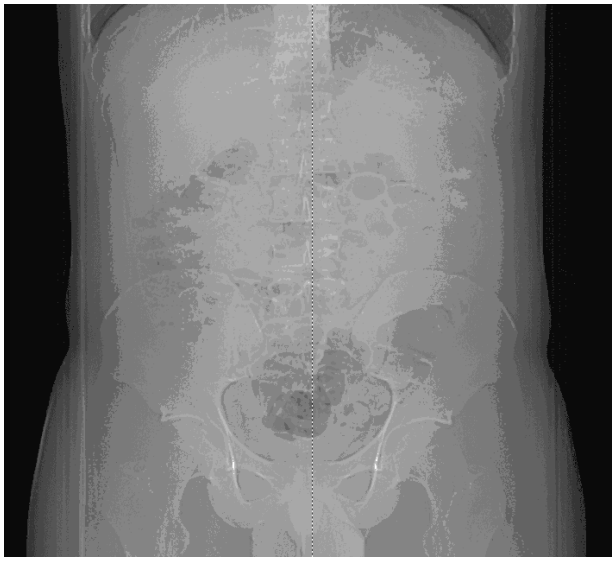


Рисунок 4. Обзорная рентгенография органов брюшной полости в прямой проекции. Конкременты средней и нижней групп чашечек левой почки

Внутривенная экскреторная урография

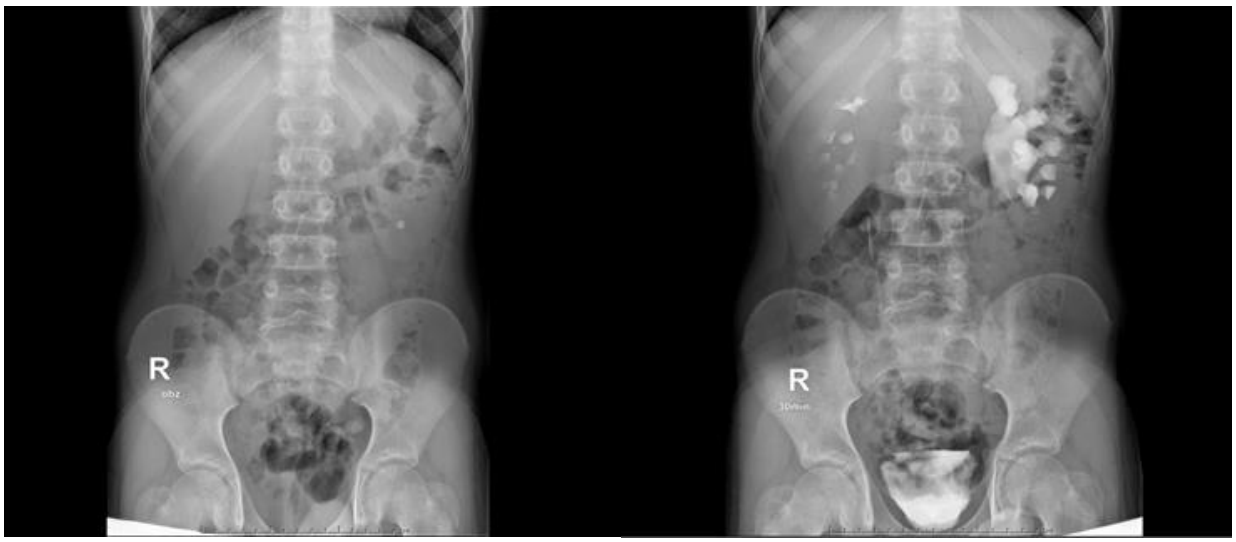
Экскреторная урография – метод, позволяющий оценить анатомию верхних мочевых путей и функцию почек (рис. 5).

Обнаружение неосложненного конкремента по данным ультразвукового исследования или обзорного ренгенографического снимка в большинстве случаев устраняет необходимость проведения экскреторной урографии, так как мало влияет на тактику лечения больного.

Учитывая лучевую нагрузку, нефротоксичность йодсодержащих рентгенконтрастных средств и риск провоцирования контраст-индуцированной нефропатии, проведение экскреторной урографии выполнялось по строгим показаниям, в число которых входили: данные ультразвукового исследования о обструкции или удвоении верхних мочевыводящих путей, при оценке функции сегментов удвоенной почки, при подозрении на гидронефроз или обструктивный мегауретер различной степени тяжести, как с контрлатеральной стороны, так и на стороне расположения конкремента.

Внутривенная экскреторная урография проведена 12 (11,1%) пациентам. При выявлении сопутствующей патологии пациенты не включались в исследование.

Исследование, как указывалось выше, проводилось на рентгендиагностическом комплексе Luminos dRF Max (Siemens, Германия). Внутривенно вводилось йодированное рентгеноконтрастное средство из расчета 1,5-2 мл/кг, затем выполнялась рентгенография на 5, 15, 30, 60, 90 минутах. При контрастировании слабой интенсивности проводили отсроченные рентгенограммы через 150 и 210 минут от момента введения контрастного вещества.



А **Б**

Рисунок 5. Экскреторная урография у пациента с уролитиазом на фоне гидронефроза. А - обзорный снимок до введения контрастного вещества. Б - 30 минута исследования

Мультиспиральная компьютерная томография

За счет своей высокой чувствительности и специфичности в определении наличия конкрементов, а также точной верификации ряда их клинически значимых параметров, мультиспиральная компьютерная томография является самым объективным из методов обследования при мочекаменной болезни. Каждому пациенту в обеих группах проводилась компьютерная томография в нативном режиме на аппарате Light speed 16 фирмы General Electric (США).

Оценивался ряд ключевых параметров, среди которых особое внимание уделялось определению количества и расположения конкрементов, оценке их раздельного и суммарного объема, линейных размеров в трех плоскостях (рис. 6 и 7). Ключевым фактором для успешного проведения последующего лечения являлось определение плотности конкрементов, традиционно измеряемое в единицах Хаунсфилда (HU).

Также с помощью компьютерной томографии проходила оценка анатомического строения ЧЛС и мочевыводящих путей. При выявлении

сопутствующей патологии, к примеру, выраженной дилатации мочевыводящих путей ниже конкремента или при нахождении камня в дивертикуле чашечки, пациент не включался в исследование.

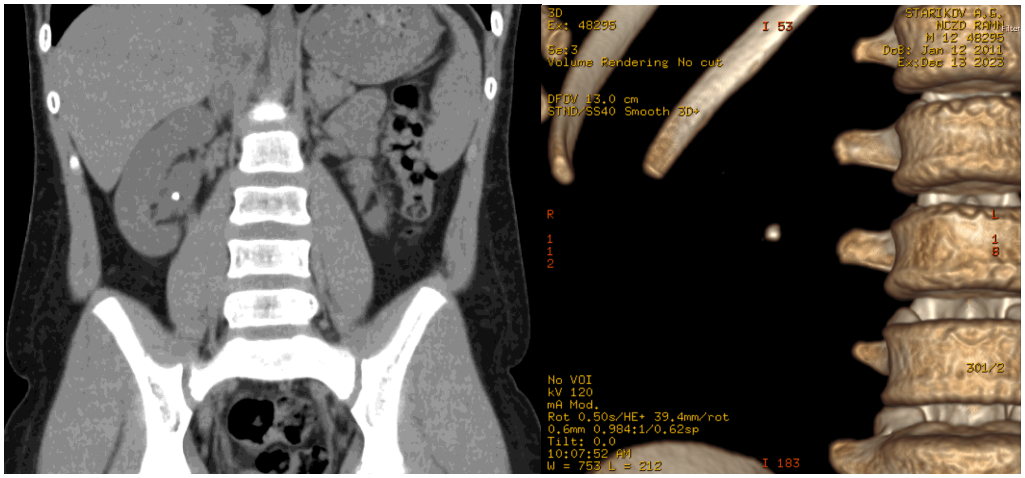
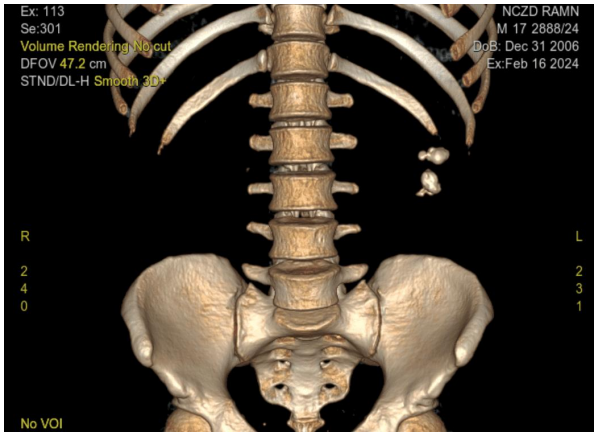


Рисунок 6. Конкремент лоханки правой почки размером 4х5мм и объемом 0,22 см³. А - фронтальная проекция. Б - 3D реконструкция



А **Б**



В

Рисунок 7. Конкременты лоханки левой почки размером 13х8мм и 15х9, суммарным объемом 7,87 см³. А - поперечная проекция. Б - фронтальная проекция. В - 3D реконструкция

2.4 Алгоритм выполнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии

При дистанционной ударно-волновой литотрипсии посредством воздействия ударно-волнового импульса непосредственно на конкремент происходит его фрагментация с последующим самостоятельным выведением из организма его резидуальных фрагментов.

2.4.1 Аппарат для проведения дистанционной литотрипсии Dornier Compact Sigma

В нашем исследовании всем 108 пациентам дистанционная литотрипсия выполнялась на литотриптерной установке Dornier Compact Sigma (Германия) (рис. 8). Данный аппарат для ударно-волновой литорипсии работает по электромагнитному типу, проводя ударную волну с помощью плоской катушки и мембраны (табл. 5).



Рисунок 8. Литотриптерный кабинет, оборудованный установкой Dornier Compact Sigma

Таблица 5. Основные параметры ударных волн в конечной точке

Уровень энергии	Макс. Давление P+ (МПа)	Отрицательное пиковое давление P- (МПа)
A	9	- 4
2	39	- 7
4	51	- 8
6	53	- 10

Питание аппарата осуществляется от электрической сети общего назначения с напряжением 220 или 110 В, 50-60 Гц. Основные комплектующие части данного аппарата представлены следующими деталями:

- литотриптерная установка Dorner Compact Sigma
- Операционный стол
- Терапевтическая головка
- Аппликатор
- Панель ручного управления
- Устройство лазерного контроля QuickLinX
- Рентгеновский аппарат
- Ультразвуковая система Flex Focus Series

С целью интраоперационной навигации и контроля за дезинтеграцией конкремента с данной литотриптерной установкой возможно применение как ультразвуковой, так и рентгеноскопической интраоперационной навигации и контроля. Учитывая, что пациенты, с расположением камня в нижней трети мочеточника, а также имеющие тяжелые сопутствующие патологии опорно-двигательного аппарата, исключались из нашего исследования, при сеансе ДУВЛ у всех участников обеих групп использовалась только ультразвуковая навигация с целью снизить рентгеновскую нагрузку на пациента.

2.4.2 Стандартный предоперационный протокол ДУВЛ

В стандартный протокол предоперационной подготовки входит ряд процедур, широко используемых при различных хирургических вмешательствах. Заблаговременно необходимо соблюдать диету для детей старшего возраста с исключением из рациона жирных и соленых блюд, кисломолочных продуктов, свежих овощей и фруктов. Даже при отсутствии в анамнезе и при физикальном обследовании данных о запорах, необходимо проведение очистительных клизм как накануне, так и в утренние часы перед проведением операции. Не допускается проведение дистанционной литотрипсии на фоне инфекции мочевыводящих путей, в связи с чем всем пациентам, имеющих выраженные воспалительные изменения в анализах мочи, даже при отсутствии клинических проявлений назначалась антибактериальная терапия с последующей ее коррекцией по результатам культурального анализа мочи при необходимости. Также все участники обеих групп получали инфузионную терапию по 10 мл/кг веса в день операции с целью профилактики дегидратации.

2.4.3 Превентивная стероидная терапия

Согласно дизайну исследования (рис. 1) всем участникам 2 этапа исследования, сформировавшим группу превентивной стероидной терапии, помимо стандартного предоперационного протокола проводилось внутривенное введение преднизолона по 0,5 мг/кг 1 раз в сутки в течении 2 дней до дистанционной литотрипсии и за 2 часа непосредственно до операции.

Выбор данной терапевтической стратегии обусловлен тем, что глюкокортикостероиды (ГКС) являются доказательным методом лечения и предотвращения острого почечного повреждения различной этиологии [57, 64, 130]. В случае ДУВЛ индуцированного повреждения почек, основное звено патогенеза заключается в инфильтрации интерстициальной ткани почечной паренхимы лейкоцитами и макрофагами, продуцирующими цитокины, которые, стимулируя пролиферацию фибробластов, участвуют в

формировании фиброза. Глюкокортикортикоиды снижают инфильтрацию в интерстиции и, таким образом, предотвращают фиброзирование почечной паренхимы [58].

Среди препаратов, относящихся к данной группе, нами был выбран преднизолон. Это обусловлено его высокой эффективностью, как при парентеральном, так и пероральном приеме. Однако в данное исследование входили дети раннего и дошкольного возраста, в связи с чем для стандартизации полученных результатов мы остановились на внутривенном пути введения преднизолона.

2.4.4 Техника проведения сеанса дистанционной ударно-волной литотрипсии

Непосредственно перед проведением сеанса дистанционной литотрипсии пациента повторно осматривает анестезиолог для исключения противопоказаний к наркозу. Больного укладывают на операционный стол, предназначенный для проведения литотрипсии (рис. 9).



Рисунок 9. Положение больного при проведении сеанса дистанционной литотрипсии

У пациентов детского возраста проведение сеанса дистанционной литотрипсии возможно только под общим наркозом. Индукция анестезии проходит ингаляционно через лицевую маску препаратом севофлуран. В течение всего оперативного вмешательства проводится мониторинг витальных показателей (контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений).

Среднее время, затрачиваемое на проведение одного сеанса, включая проведение анестезии, и выполнения забора биологического материала для проведения данного исследования находится в диапазоне от 30 до 50 минут, однако может увеличиваться при возникновении проблем с интраоперационной навигацией, к примеру, у пациентов, страдающих ожирением. При выполнении дробления мы следуем основным принципам эффективности, описанных в мировой литературе. Даже при наличии большого камня высокой плотности у старших детей сеанс литотрипсии начинается с минимального уровня мощности и постепенным его увеличением по ходу операции [184]. Также мы используем относительно невысокую скорость (60 УВИ в мин.), что способствует снижению степени повреждения почечной ткани в совокупности с более частым достижением SFR статуса [184].

Среднее число необходимых ударно-волновых импульсов для успешной фрагментации конкремента как правило коррелирует с количеством и совокупным объемом конкрементов. Также, расположение конкремента в нижней группе чашечек зачастую требует большего числа УВИ, чем при локализации в средних или верхних группах. В таблице 6 представлены данные о количествах УВИ, выполненных за один сеанс ДУВЛ в каждой группе.

Таблица 6. Распределение количества ударно-волновых импульсов в зависимости от группы

Показатель	1 группа (n=54)			2 группа (n=54)		
	мин.	средний	макс.	мин.	средний	макс.
Количество УВИ	500	1151	2100	550	1210	2050

У всех детей в нашем исследовании после проведения сеанса дистанционной литотрипсии цвет кожного покрова в месте контакта с терапевтической головкой был либо неизменен, либо незначительно гиперемирован, как изображено на рисунке 10.



Рисунок 10. Состояние кожного покрова после сеанса дистанционной литотрипсии

2.4.5 Послеоперационное ведение пациентов

После проведенного сеанса ДУВЛ пациента переводили в палату, назначая постельный режим на несколько часов. При наличии жалоб на болевой синдром применяли анальгетики в комбинации со спазмолитиками. Даже при наличии санированной мочи до операции все больные после литотрипсии получали антибактериальную терапию в целях предотвращения возможного дебюта инфекционного процесса. С первых послеоперационных суток всем детям в обеих группах назначалась инфузионная терапия изотоническими растворами в совокупности с обильным потреблением жидкости с целью форсирования диуреза для лучшего отхождения резидуальных конкрементов в раннем послеоперационном периоде.

Мочеиспускание после дистанционной литотрипсии необходимо проводить под строгим контролем для точной оценки диуреза и возможности извлечения из него в дальнейшем конкрементов, отошедших в процессе мочеиспускания для проведения ренгенофазового анализа химического состава конкремента. Начиная с 1 послеоперационных суток, и далее каждые 48 часов, всем пациентам проводился УЗИ мониторинг для оценки эвакуации резидуальных конкрементов из ЧЛС.

Послеоперационные осложнения оценивались согласно классификации Clavien-Dindo. Важно отметить, что умеренная гематурия в течение 1-2 послеоперационных суток не считалась осложнением, так как является прогнозируемым следствием практически каждого сеанса дистанционной литотрипсии.

2.5 Определение концентрации биомаркеров острого повреждения почек

Для определения ДУВЛ индуцированного повреждения почечной паренхимы в ходе изучения данных отечественного и зарубежного опыта были отобраны 5 биомаркеров, исследуемых нами 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 инсулиноподобный фактор роста-7.

Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой. Данный биомаркер является одним из самых упоминаемых по данным мировой литературы среди показателей острого повреждения почек. Опубликовано достаточное количество работ, посвященных оценке изменения уровня липокалина 2, как при большинстве этиологических факторов возникновения острого повреждения почек, так и при успешной оценке ДУВЛ индуцированного повреждения почек с помощью оценки липокалина-2 в моче у взрослых пациентов [113, 161].

Молекула повреждения почек-1. Наравне с липокалином, концентрация молекулы повреждения почек-1 в моче значимо не изменяется в ответ хроническое повреждение почечной паренхимы, но увеличивается при возникновении ОПП [71]. Так, у детей с ОПП различной степени концентрация KIM-1 значительно повышалась в сравнении с результатами контрольной группы [55]. Также в экспериментальном исследовании на крысах авторы пришли к заключению, что в раннем послеоперационном периоде после проведенной ДУВЛ уровень KIM-1 в моче достоверно увеличивается [41].

Интерлейкин-18. Является известным провосполительным цитокином, концентрация которого статистически значимо увеличивалась в раннем послеоперационном периоде у взрослых пациентов, методом выбора лечения уролитиаза у которых являлась дистанционная литотрипсия [30, 75, 116].

Фактор некроза опухоли-α. Как и интерлейкин-18, относится к провоспалительным цитокинам. Увеличение его концентрации в моче было зафиксировано экспериментальным исследованием, в ходе которого оценивалась степень увеличения концентрации показателя после сеанса ДУВЛ у свиней. В одной из клинических научных работ, уровень TNF-α

крови достоверно повышался в ответ на ударно-волновую литотрипсию в сравнении с дооперационной концентрацией [75].

Печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты. По мнению ряда авторов, определение концентрации L-FABP является полезным инструментом для верификации острого повреждения почек, вызванного различными факторами, такими как токсическое воздействие, и различными оперативными вмешательствами. В результате этих исследований данный маркер проявил себя надежным показателем [65, 119, 181].

Кальбиндин-D. Как и в случае с L-FABP, уровень кальбиндина определялся при изучении нефротоксического действия лекарственными препаратами. Помимо этого, были получены данные о высокой эффективности биомаркера при исследовании почечного повреждения у новорожденных детей сепсисом и при проведении частичной резекции почки [62, 77, 94, 128].

Ингибитор матриксной металлопротеиназы-2 и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-7. Оба биомаркера, относящиеся к показателям остановки клеточного цикла, на протяжении последних лет получили распространение как надежные показатели ОПП, к примеру при первичной оценке функции трансплантированной почки и у пациентов, перенесших острое повреждение почек на фоне проведения обширных оперативных вмешательствах [67, 171, 178].

Цистатин-С. Данный показатель не является биомаркером повреждения почек, а, наравне с креатинином, относится к функциональным показателям функции почек. Его повышение, как правило, происходит при выраженном ОПП, однако изменение концентрации цистатина в моче и крови наблюдается раньше, чем у креатинина [105, 118].

На настоящий момент отсутствует регламент каких-либо временных интервалов для определения концентрации биомаркеров острого

повреждения почек, в связи с чем в рамках данного исследования определение оптимальных точек оценки динамики содержания отобранных биомаркеров в моче и сыворотке крови в послеоперационном периоде обусловлены обобщением данных отечественных и зарубежных исследований.

Так, в исследовании Hughes и соавт. концентрация липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, интерлейкина-18 и фактора некроза опухоли -α оценивалась через 30, 120 и 240 минут после сеанса дистанционной литотрипсии. В результате она достигала максимального значения на 30 минуте в случае каждого из этих показателей [75]. По другим данным, максимальное увеличение концентрации ряда биомаркеров острого повреждения почек происходит на более поздних сроках. Так, при определении концентрации кальбиндина-D, цистатин С, молекулы повреждения почек -1 и липокалина -2 у пациентов, перенесших частичную резекцию почки, максимальный уровень показателей был зафиксирован в интервале 60-90 минут после операции [94]. Учитывая эти данные, можно предположить, что оптимальным временем для определения повреждения почек на ранних стадиях является интервал от 30 до 60 минут. В связи с этим забор мочи и сыворотки крови на 2 точке исследования проводился нами через 45 минут после ударно-волновой литотрипсии.

На более поздних сроках концентрации маркеров повреждения почек исследователи Vittori и соавт. пришли к выводу, что через 24 часа после ударно-волновой литотрипсии уровень липокалина имел тенденцию к снижению и данный послеоперационный срок является удобным для оценки динамики повреждения почечной паренхимы [161]. Учитывая, что среди задач нашего исследования значится определение дальнейшей динамики повреждения почечной паренхимы, за 3 точку был взят интервал 24 часа после проведения операции.

2.5.1 Взятие и подготовка биологического материала

К забору биологического материала приступали после погружения ребенка в наркоз непосредственно перед началом дистанционной литотрипсии. Для сбора образцов крови использовали вакуумные контейнеры, содержащие дикалиевую этилендиаминтетрауксусную кислоту ($К_2$ЭДТА). В условиях лаборатории образцы крови центрифугировали при угловой скорости 2000 оборотов в минуту в течение 10 минут. Полученную сыворотку крови аликвотировали и хранили при температуре -80˚С до момента анализа. Всем пациентам был установлен уретральный катетер Фолея, с помощью которого производилось взятие образца мочи на 1 и 2 точках исследования. Первый образец мочи забирался непосредственно до проведения ДУВЛ. Второй образец мочи отбирался через 45 минут после проведения литотрипсии, после чего катетер удалялся. Последующий забор биоматериала выполнялся через 24 часа после операции посредством самостоятельной микции. Полученные образцы мочи центрифугировали 10 минут на скорости 2000 оборотов в минуту, аликвотировали и хранили при температуре -80˚С до момента анализа.

2.5.2 Методы регистрации исходов

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

С помощью количественного сэндвич метода с двойными антителами в сыворотке крови пациентов были определены уровни белка связывающего инсулиноподобный фактор роста -7 (Cloud-Clone Corp., Китай); цистатина-С, фактора некроза опухоли- α, интерлейкина-18 (Вектор-Бест, Россия) (рис. 11).

Тем же методом определены концентрации биомаркеров мочи: молекула повреждения почек-1, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-2 (R&D Systems, США); кальбиндин-D (Ray Biotech,

США); печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты (Hycult Biotech, Нидерланды) (рис 11).

Концентрация липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, определялась иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе Architect i1000sr (Abbott, США).

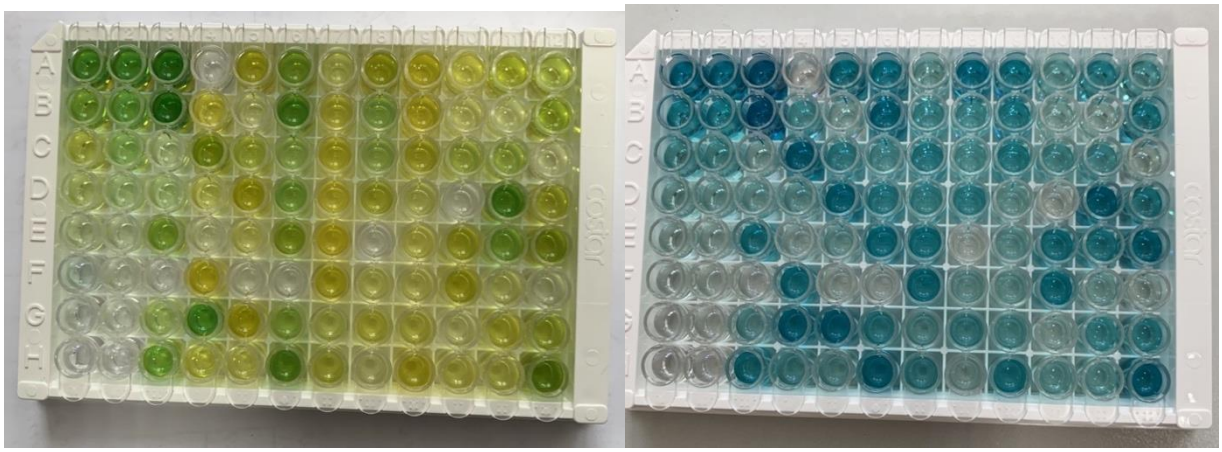


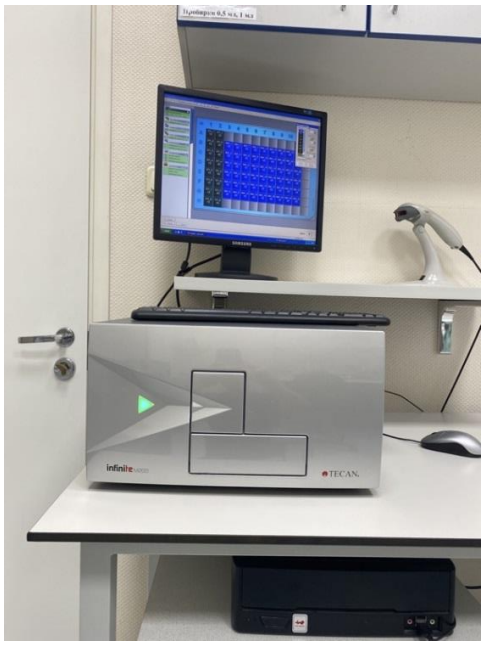
Рисунок 11. Этапы проведения прямого иммуноферментного анализа количественным сэндвич методом с двойными антителами

Исследуемые образцы инкубировались в 96-луночном планшете, на дне которого сорбированы моноклональные антитела к исследуемым аналитам. После образования первичного комплекса антиген-антитело, не связавшиеся компоненты удалялись из реакционных лунок. Во все лунки вносились детектирующие меченые биотином моноклональные антитела против исследуемого аналита. После образования тройного комплекса антитело-антиген-антитело (меченное биотином) производили отмывку лунок от не связавшихся компонентов. На следующем этапе в реакционные лунки добавляли конъюгат авидина с пероксидазой хрена и в ходе инкубации образовывался комплекс: антитело-антиген-антитело-биотин-авидин-пероксидаза хрена. После добавления субстрата для фермента (пероксидазы хрена) образовывался окрашенный продукт реакции. Интенсивность окраски находилась в прямой зависимости от концентрации исследуемого аналита в лунке. В ходе работы использовались шейкер-термостат ELMI ST 3L, станция для автоматической промывки планшетов Tecan hydroflex. Оптическая плотность в лунках планшета измерялась на микропланшетном ридере Tecan

infinite M200 (рис.12). После чего были рассчитаны средняя оптическая плотность для каждого набора дублирующих стандартов и построена кривая с концентрацией стандартов, отложенных по оси x, и поглощением - по оси y. С помощью стандартных кривых для каждого аналита были рассчитаны их концентрации в каждом исследуемом биообразце, полученном от пациентов.



А **Б**



В

Рисунок 12. А - Шейкер-термостат ELMI ST 3L. Б - станция для автоматической промывки планшетов Tecan hydroflex. В - микропланшетный ридер Tecan infinite M200

2.6 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

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.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ.

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственной статье [3].

В последние годы стали появляться сообщения об открытиях новых, более надежных и перспективных лабораторных показателях, которые могут служить в качестве биомаркеров повреждения почек при различных этиологических факторах.

От рутинного использования традиционных показателей, широко используемых в нефроурологии, применение новых биомаркеров отличает более высокая чувствительность в случае определения субклинического повреждения, при котором затрагивается менее 50% нефронов.

Учитывая это, для оценки повреждающего воздействия ударной волны при дистанционной литотрипсии, мы отобрали из большого количества уже известных в настоящее время биомаркеров те, что давали наиболее оптимистичные и прогнозируемые результаты как при оценке повреждения, индуцированного оперативными вмешательствами на почках и мочевыводящих путях, так и при альтернативных причинах развития острого почечного повреждения, к примеру: сепсисе, медикаментозной и контрастной нефропатиях.

3.1 Описательная статистика и анализ динамики уровней концентрации между различными точками исследования биомаркеров острого повреждения почек.

Как указывалось выше, нами было отобрано 9 наиболее изученных биомаркеров. Все они были оценены на 1 этапе нашего исследования. Согласно дизайну исследования (рис. 1), забор биоматериала для

определения исходного уровня каждого показателя происходил непосредственно до сеанса литотрипсии. Далее через 45 минут и 24 часа после операции проводилось повторное взятие мочи и крови с целью последующего анализа динамики концентрации отобранных биомаркеров. Данные описательной статистики изменений концентраций всех этих биомаркеров, представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7. Описательная статистика концентраций биомаркеров сыворотки крови

Показатели	Me	$Q_1 – Q_3$	N	min	Max
IL-18 исходный (пг/мл)	146,75	110,70 – 226,76	54	42,05	427,91
IL-18 45 мин (пг/мл)	155,98	99,44 – 204,73	54	30,13	465,51
IL-18 24 часа (пг/мл)	164,68	113,73 – 217,08	54	41,92	395,96
Цистатин-С исходный, Me (нг/мл)	1,09	1,06 – 1,19	54	0,62	1,55
Цистатин-С 45 мин, Me (нг/мл)	1,00	0,78-1,12	54	0,61	1,46
Цистатин-С 24 часа, Me (нг/мл)	1,06	0,82-1,16	54	0,58	1,57
IGFBP-7 исходный, Me (нг/мл)	20,39	13,44 – 38,92	54	0,00	64,89
IGFBP-7 45 мин, Me (нг/мл)	21,81	14,26-31,29	54	0,00	67,11
IGFBP-7 24 часа, Me (нг/мл)	19,92	0,00-41,78	54	0,00	64,54
TNF-α исходный, Me /(нг/мл)	0,31	0,10 – 0,65	54	0,00	1,23
TNF-α 45 мин, Me (нг/мл)	0,22	0,00-0,49	54	0,00	0,98
TNF-α 24 часа, Me (нг/мл)	0,47	0,10-0,78	54	0,02	1,78

Таблица 8. Описательная статистика концентраций биомаркеров мочи

Показатели	Me	$Q_1 – Q_3$	N	min	Max
NGAL исходный (нг/мл)	32,1	11,5 – 89,7	54	2,8	510,8
NGAL 45 мин (нг/мл)	48,3	24,5 – 117,0	54	2,9	476,7
NGAL 24 часа (нг/мл)	21,5	8,0 – 74,1	54	0,0	505,4
KIM-1 исходный (нг/мл)	0,495	0,318 – 0,793	54	0,110	2,336
KIM-1 45 мин (нг/мл)	0,558	0,451 – 0,702	54	0,139	1,665
KIM-1 24 часа (нг/мл)	0,247	0,181 – 0,667	54	0,023	1,959
TIMP-2 исходный (нг/мл)	5,244	2,960 – 7,907	54	0,710	19,767
TIMP-2 45 мин (нг/мл)	12,304	9,232 – 20,224	54	3,095	20,410
TIMP-2 24 часа (нг/мл)	2,661	1,244 – 3,908	54	0,000	20,410
L-FABP исходный (нг/мл)	3,67	2,45 – 6,68	54	0,00	15,40
L-FABP 45 мин (нг/мл)	9,68	0,42 – 17,60	54	0,00	43,02
L-FABP 24 часа (нг/мл)	2,92	2,02 – 6,82	54	0,00	21,46
Кальбиндин-D исходный, Me (нг/мл)	3,69	2,68 – 4,55	54	0,36	79,23
Кальбиндин-D 45 мин, Me (нг/мл)	4,39	2,91-13,44	54	0,87	138,75
Кальбиндин-D 24 часа, Me (нг/мл)	3,38	3,01-4,47	54	0,38	6,76

Как видно из описательной статистики, в ответ на проведенную операцию у всех биомаркеров отмечается изменение уровней содержания как в моче, так и в сыворотке крови.

Ниже представлены данные анализа динамики концентрации биомаркеров в зависимости от точки исследования.

В ходе исследования биомаркеров в моче были получены следующие результаты:

3.1.1 Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase–associated lipocalin - NGAL)

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) (табл. 9 и рис. 13).

Таблица 9. Анализ динамики липокалина-2

Этапы наблюдения						p
NGAL исходный		NGAL 45 мин		NGAL 24 часа		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
32,1 (n=54)	11,5 – 89,7	48,3 (n=54)	24,5 – 117,0	21,5 (n=54)	8,0 – 74,1	<0,001 $p_{NGAL\ исходный – NGAL\ 45\ мин}$ <0,001 $p_{NGAL\ исходный – NGAL\ 24\ часа}$ =0,044 $p_{NGAL\ 45\ мин – NGAL\ 24\ часа}$ =0,026

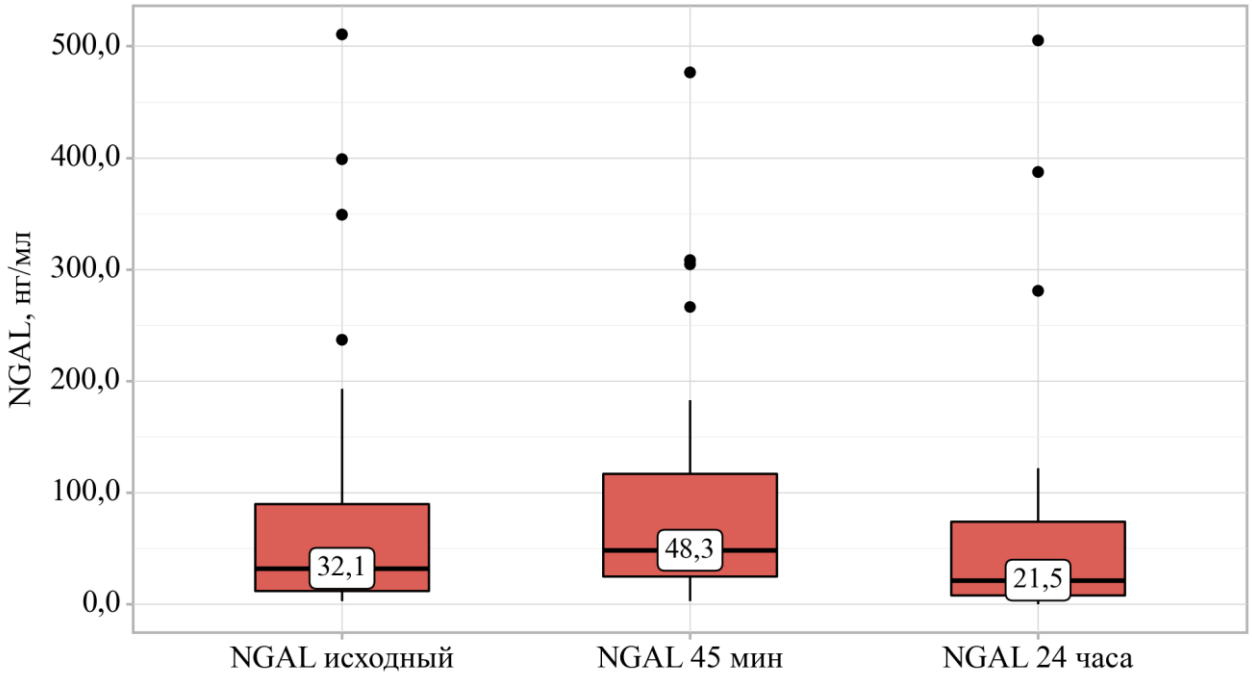


Рисунок 13. Влияние ДУВЛ на концентрацию липокалина-2 в моче. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

3.1.2 Печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (liver-type fatty acid binding protein - L-FABP)

До проведения литотрипсии концентрация маркера 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), (табл. 10 и рис. 14).

Таблица 10. Анализ динамики L-FABP

Этапы наблюдения						p
L-FABP исходный		L-FABP 45 мин		L-FABP 24 часа		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
3,67 (n=54)	2,45 – 6,68	9,68 (n=54)	0,00 – 17,60	2,92 (n=54)	1,99 – 6,82	=0,003 $p_{L\text{-}FABP\ исходный – L\text{-}FABP\ 45\ мин}$ =0,003 $p_{L\text{-}FABP\ исходный – L\text{-}FABP\ 24\ часа}$ =0,038 $p_{L\text{-}FABP\ 45\ мин – L\text{-}FABP\ 24\ часа}$ =0,005

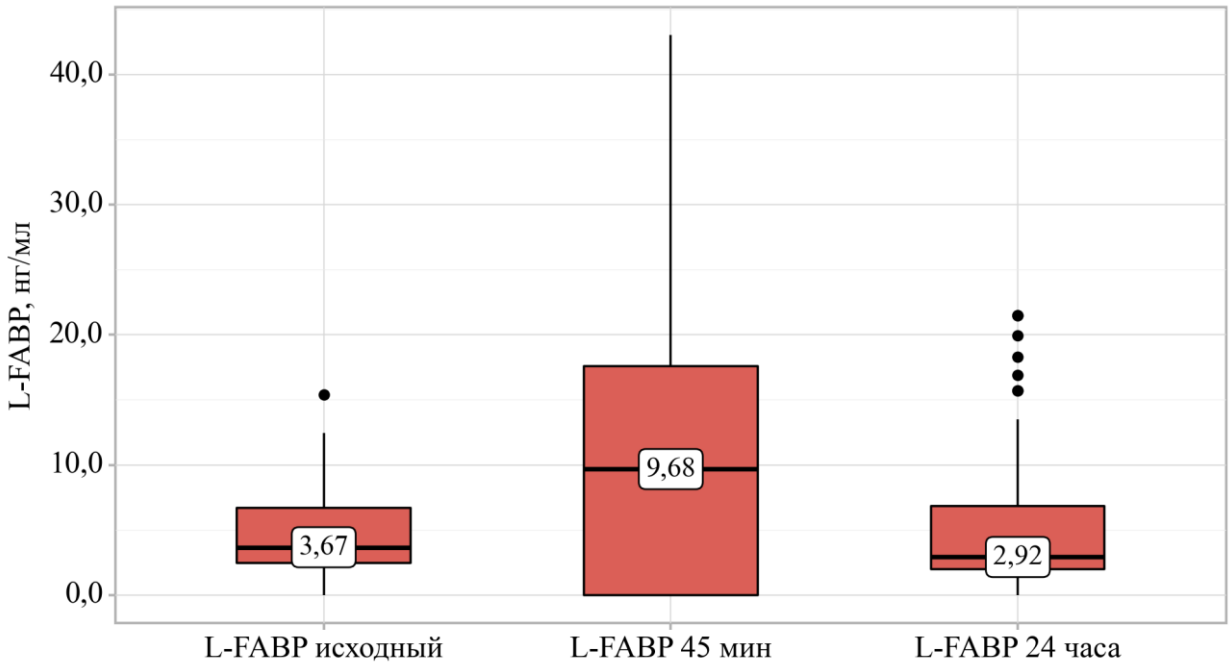


Рисунок 14. Влияние ДУВЛ на концентрацию L-FABP в моче. Данные представлены в медианы, (*p*=0,003)

3.1.3 Тканевой ингибитор металлопротеиназы -2 (TIMP-2)

Медиана концентрации TIMP-2 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). Через 24 часа после

операции 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 $p<0,001$ (табл. 11 и рис. 15).

Таблица 11. Анализ динамики TIMP-2

Этапы наблюдения						p
TIMP-2 исходный		TIMP-2 45 мин		TIMP-2 24 часа		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
5,244 (n=54)	2,960 – 7,907	12,304 (n=54)	9,232 – 20,224	2,661 (n=54)	1,244 – 3,908	<0,001 $p_{TIMP-2 исходный – TIMP-2 45 мин}$ <0,001 $p_{TIMP-2 исходный – TIMP-2 24 часа}$ <0,001 $p_{TIMP-2 45 мин – TIMP-2 24 часа}$ <0,001

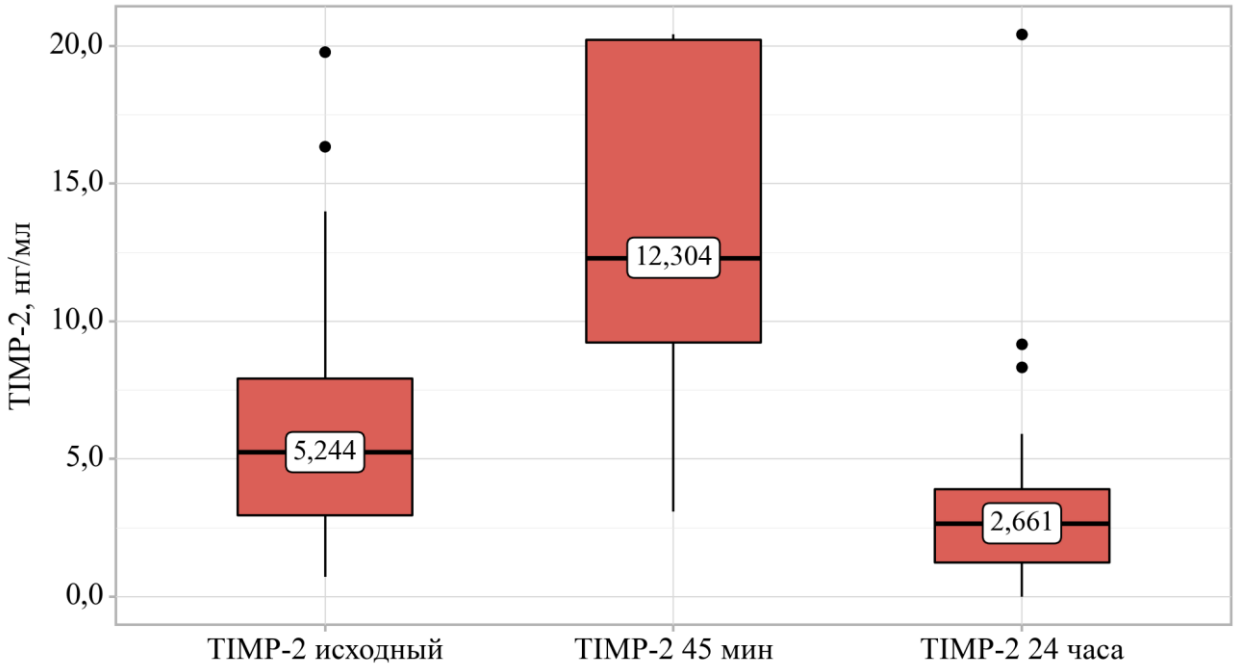


Рисунок 15. Влияние ДУВЛ на концентрацию TIMP-2 в моче. Данные представлены в виде медианы, ($p<0,001$)

3.1.4 Кальбиндин-D (Calbindin-D)

Уровень маркера в моче через 45 минут после литотрипсии увеличился в сравнении с дооперационным уровнем: с 3,69 нг/мл (2,68 - 4,55) до 4,39 нг/мл (2,91 - 13,44). Спустя 24 часа после операции концентрация показателя снизилась до базальных значений - 3,38 нг/мл (3,01 - 4,47). Изменение концентраций кальбиндина-D внутри группы были 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 (табл. 12 и рис. 16).

Таблица 12. Анализ динамики кальбиндина-D

Этапы наблюдения						p
Кальбиндин-D исходный		Кальбиндин-D 45 мин.		Кальбиндин-D 24 часа		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
3,69 (n=54)	2,68 – 4,55	4,39 (n=54)	2,91 – 13,44	3,38 (n=54)	3,01 – 4,47	0,002 $p_{\text{Кальбиндин-D исходный – Кальбиндин-D 45 мин.}}$ =0,002 $p_{\text{Кальбиндин-D исходный – Кальбиндин-D 24 часа}}$ =0,004 $p_{\text{Кальбиндин-D 45 мин. – Кальбиндин-D 24 часа}}$ =0,009

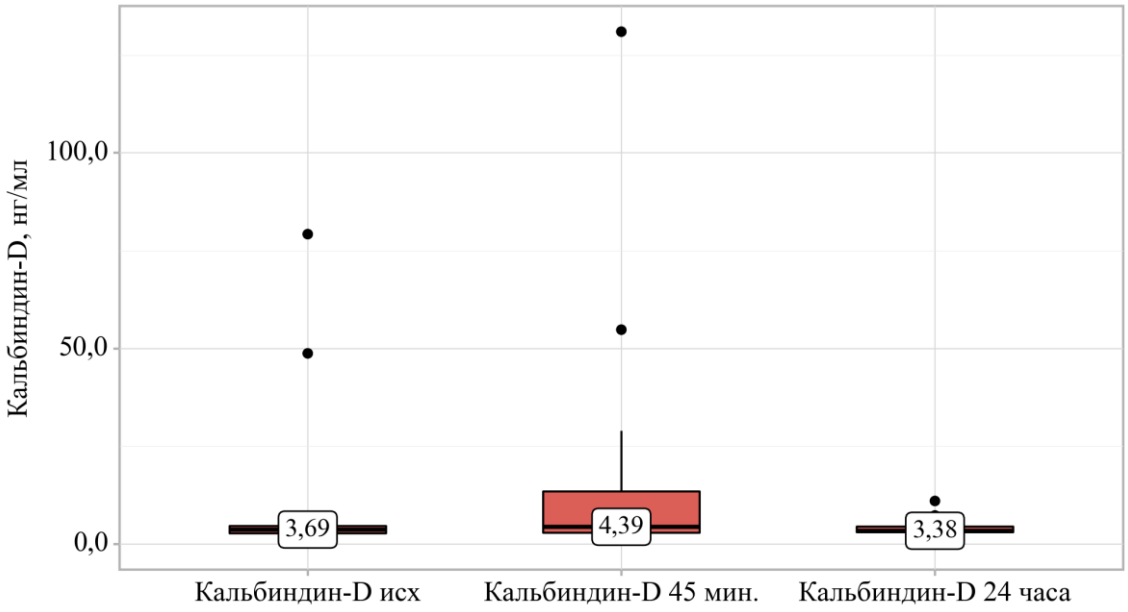


Рисунок 16. Влияние ДУВЛ на концентрацию кальбиндина-D в моче. Данные представлены в виде медианы, (*p*=0,002)

3.1.5 Молекула повреждения почек -1 (kidney injury molecule-1 - KIM-1)

Уровень биомаркера 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 $p<0,001$ (табл. 13 и рис. 17).

Таблица 13. Анализ динамики KIM-1

Этапы наблюдения						p
KIM-1 исходный		KIM-1 45 мин		KIM-1 24 часа		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
0,494 (n=53)	0,299 – 0,796	0,570 (n=53)	0,445 – 0,703	0,247 (n=53)	0,181 – 0,667	<0,001 $p_{KIM-1\ исходный – KIM-1\ 45\ мин}$ <0,001 $p_{KIM-1\ исходный – KIM-1\ 24\ часа}$ <0,001 $p_{KIM-1\ 45\ мин – KIM-1\ 24\ часа}$ <0,001

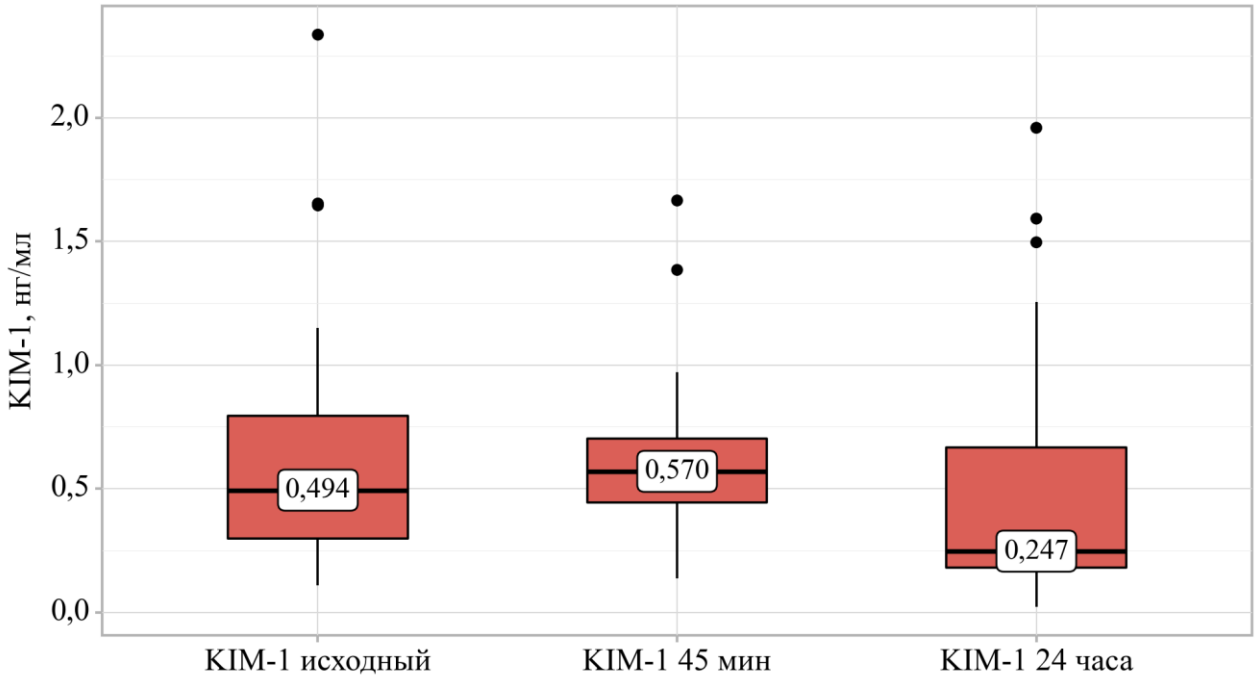


Рисунок 17. Влияние ДУВЛ на концентрацию KIM-1 в моче. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

Исследование динамики биомаркеров в сыворотке крови дало следующие данные:

3.1.6 Интерлейкин-18 (interleukin-18 - IL-18)

Концентрация провоспалительного цитокина IL-18 в сыворотке крови значимо увеличивались после операции. Медиана концентрации биомаркера 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 (таб. 14 и рис. 18).

Таблица 14. Анализ динамики IL-18

Этапы наблюдения						p
IL-18 исходный		IL-18 45 мин		IL-18 24 часа		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
148,52 (n=53)	110,70 – 233,90	161,74 (n=53)	98,25 – 205,82	164,68 (n=53)	113,73 – 217,08	0,009 $p_{Il\text{-}18\ исходный – Il\text{-}18\ 45\ мин}$ =0,037 $p_{Il\text{-}18\ исходный – Il\text{-}18\ 24\ часа}$ =0,009 $p_{Il\text{-}18\ 45\ мин – Il\text{-}18\ 24\ часа}$ =0,045

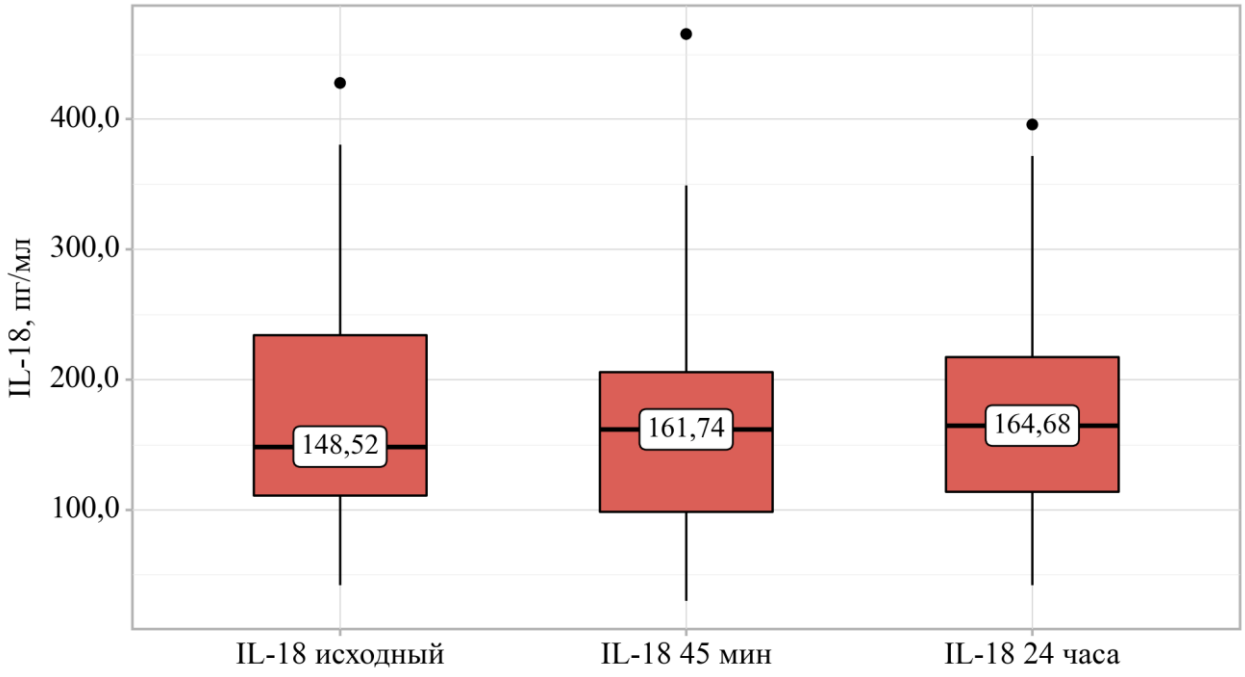


Рисунок 18. Влияние ДУВЛ на концентрацию IL-18 в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (p<0,009)

3.1.7 Фактор некроза опухоли -α (TNF-α)

Базальный уровень TNF-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) (табл. 15 и рис. 19).

Таблица 15. Анализ динамики TNF-α

Этапы наблюдения						p
TNF-α исходный		TNF-α 45 мин.		TNF-α 24 часа		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
0,32 (n=54)	0,10 – 0,69	0,22 (n=54)	0,00 – 0,49	0,47 (n=54)	0,10 – 0,78	<0,001* $p_{TNF-α\ исходный – TNF-α\ 45\ мин.}$ =0,019 $p_{TNF-α\ исходный – TNF-α\ 24\ часа}$ =0,003 $p_{TNF-α\ 45\ мин. – TNF-α\ 24\ часа}$ <0,001

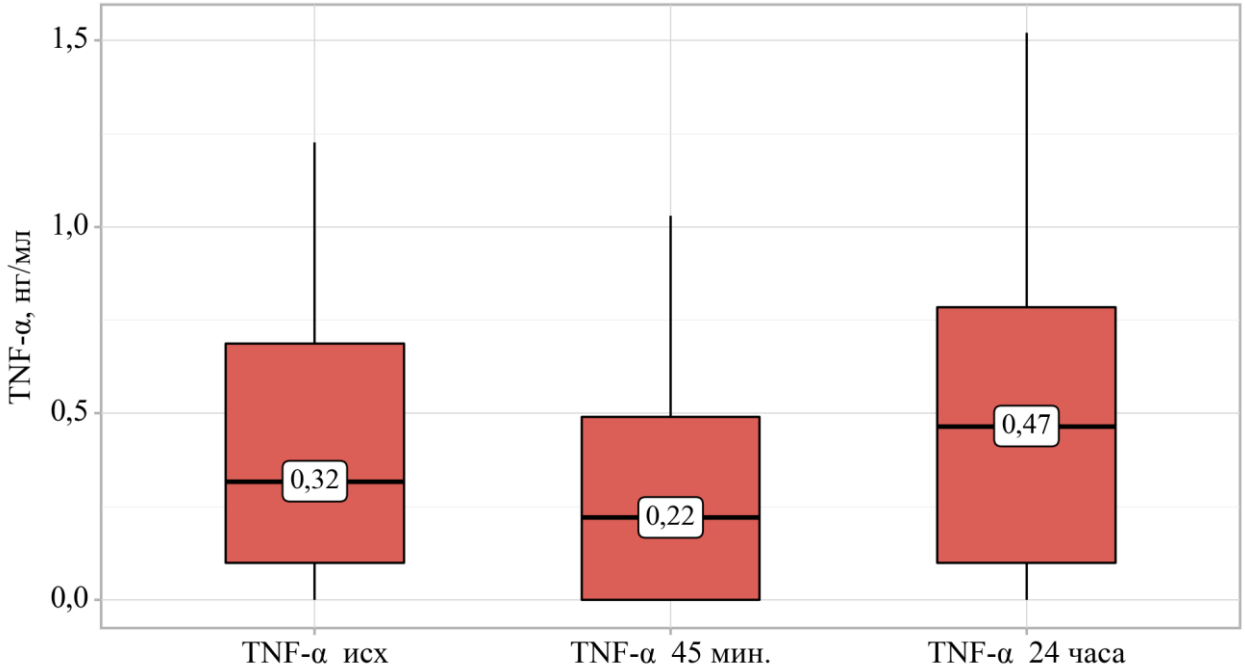


Рисунок 19. Влияние ДУВЛ на концентрацию TNF-α в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

3.1.8 Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 (Insulin-like growth factor-binding protein 7 - IGFBP-7)

Базальная концентрация IGFBP-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), (табл. 16 и рис. 20).

Таблица 16. Анализ динамики IGFBP-7

Этапы наблюдения						p
IGFBP-7 исходный		IGFBP-7 45 мин.		IGFBP-7 24 часа		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
20,39 (n=54)	13,32 – 38,92	21,81 (n=54)	14,26 – 31,29	19,92 (n=54)	0,00 – 41,78	0,724

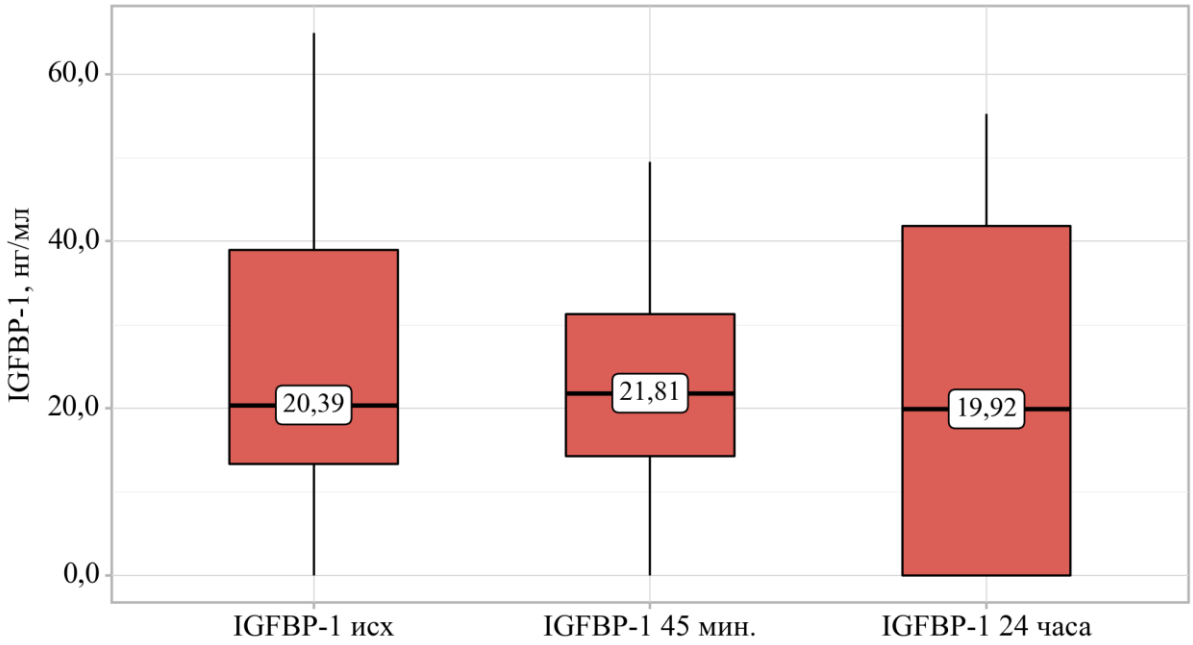


Рисунок 20. Влияние ДУВЛ на концентрацию IGFBP-7 в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (p=0,724)

3.1.9 Цистатин-С

Уровень биомаркера 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) (табл. 17 и рис. 21).

Таблица 17. Анализ динамики Цистатин-С

Этапы наблюдения						p
Цистатин-С исходный		Цистатин-С 45 мин.		Цистатин-С 24 часа		
Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
1,09 (n=54)	1,01 – 1,31	1,00 (n=54)	0,78 – 1,12	1,06 (n=54)	0,82 – 1,16	<0,001 $p_{Цистатин-С\ исходный – Цистатин-С\ 45\ мин.}$ <0,001 $p_{Цистатин-С\ исходный – Цистатин-С\ 24\ часа}$ =0,017 $p_{Цистатин-С\ 45\ мин. – Цистатин-С\ 24\ часа}$ =0,002

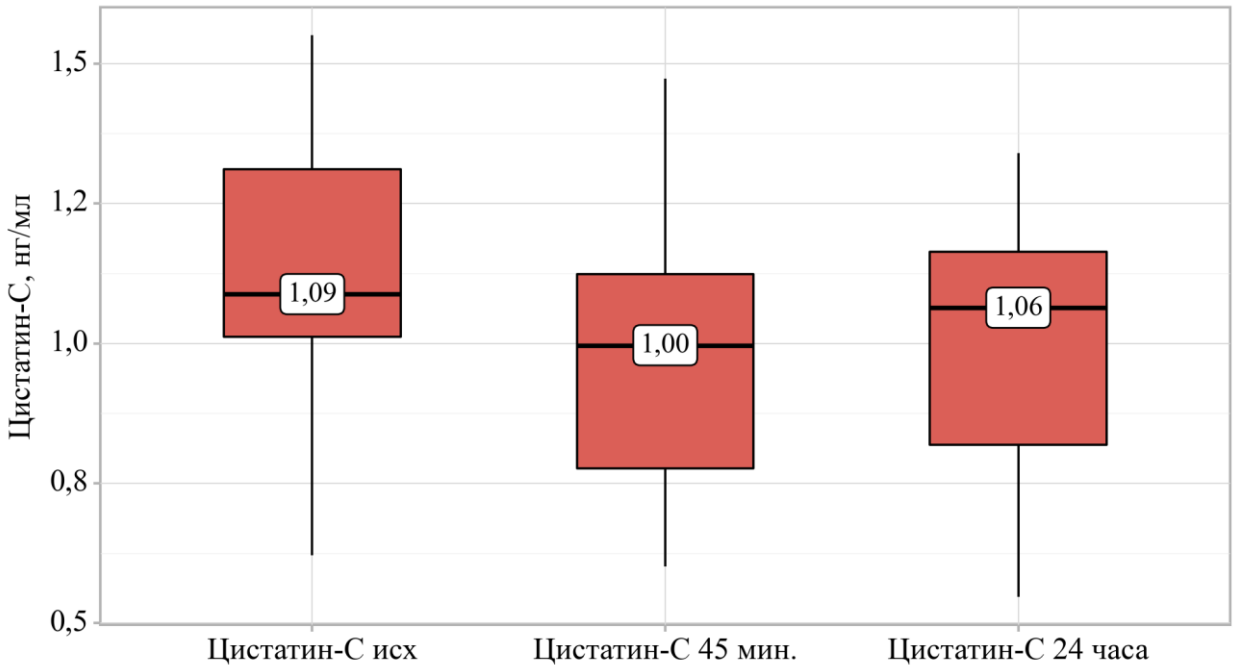


Рисунок 21. Влияние ДУВЛ на концентрацию Цистатина-С в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (p<0,001)

Осложнения отмечались у 5 пациентов (9,3%) после проведения ДУВЛ. В 3 (5,6%) случаях отмечалась умеренная гематурия длительностью до 3-4 дней (1 степень по классификации осложнений Clavien-Dindo). Обострение пиелонефрита (2 степень по классификации осложнений Clavien-Dindo) наблюдалось у 1 (1,9%) пациентов и купировалось на фоне смены антибактериальной терапии. В 1 (1,9%) случае на фоне длительного нахождения резидуального конкремента в нижней трети мочеточника, сопровождающегося обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента без клинических проявлений был установлен низкий мочеточниковый стент (3 степень по классификации осложнений Clavien-Dindo).

3.2 Отбор оптимальных биомаркеров для оценки ДУВЛ индуцированного повреждения почек

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что ударная волна, создаваемая при дистанционной ударно-волновой литотрипсии, имеет повреждающее воздействие на почечную ткань и мы в настоящее время

можем оценивать ее пагубное влияние при оценке 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 статистически значимое 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.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ СТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ У ДЕТЕЙ.

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственной статье [4].

Учитывая сложившуюся в современной хирургии тенденцию к максимальному снижению степени интраоперационного повреждения, актуальной проблемой является дальнейшая оптимизация метода дистанционной литотрипсии путем модификации подходов по назначению медикаментозной терапии, направленной на снижение степени повреждения почечной паренхимы. На настоящий момент, как в отечественных, так и в зарубежных изданиях отсутствуют рекомендации по применению каких-либо мер, направленных на снижение патологического воздействия ударно-волнового импульса на почечную паренхиму при проведении дистанционной литотрипсии. Это подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических стратегий для защиты почечной ткани.

Учитывая это, нами был проведен поиск возможных способов терапии для предотвращения или уменьшения степени выраженности этого повреждения, в итоге которого глюкокортикоиды (в частности, преднизолон) зарекомендовали себя как наиболее перспективную группу препаратов, в связи со способностью к предотвращению стойких изменений почечной паренхимы за счет уменьшения интерстициальной инфильтрации макрофагами и лимфоцитами, продуцирующими цитокины, которые стимулируют пролиферацию фибробластов, участвующих в формировании фиброза [57, 58, 64, 130].

В данной главе диссертационной работы проведена оценка эффективности преднизолона в отношении снижения степени повреждения почечной паренхимы при дистанционной литотрипсии.

4.1 Описательная статистика и анализ динамики уровней концентрации между различными точками исследования биомаркеров острого повреждения почек

По аналогии с 1 этапом мы вновь приводим данные описательной статистики изменений концентраций биомаркеров группы пациентов, получавших стероидную терапию (табл. 18)

Таблица 18. Описательная статистика концентраций биомаркеров

Показатели	Me	$Q_1 – Q_3$	n	min	max
NGAL исходный (нг/мл)	23,8	12,9 – 60,1	54	4,7	370,2
NGAL 45 мин (нг/мл)	28,4	16,0 – 71,8	54	0,0	470,9
NGAL 24 часа (нг/мл)	18,6	9,0 – 36,2	54	2,4	398,7
KIM-1 исходный (нг/мл)	0,476	0,297 – 0,700	54	0,042	1,448
KIM-1 45 мин (нг/мл)	0,479	0,249 – 0,909	54	0,042	3,033
KIM-1 24 часа (нг/мл)	0,288	0,177 – 0,564	54	0,050	1,421
TIMP-2 исходный (нг/мл)	5,098	2,956 – 8,917	54	0,789	18,140
TIMP-2 45 мин (нг/мл)	6,749	5,225 – 12,129	54	0,559	23,914
TIMP-2 24 часа (нг/мл)	2,604	1,154 – 5,651	54	0,140	17,995
L-FABP исходный (нг/мл)	15,86	5,21 – 26,67	54	1,16	45,84
L-FABP 45 мин (нг/мл)	18,49	5,80 – 29,72	54	0,00	52,27
L-FABP 24 часа (нг/мл)	6,15	1,66 – 12,75	54	0,00	22,46
IL-18 исходный (пг/мл)	125,56	89,87 – 187,47	54	31,00	314,40
IL-18 45 мин (пг/мл)	127,52	83,27 – 173,95	54	32,68	449,11
IL-18 24 часа (пг/мл)	130,27	89,69 – 186,14	54	34,00	343,40

Так же, как и на 1 этапе, в ответ на дистанционную литотрипсию происходит изменения концентрации отобранных биомаркеров. Однако рост концентрации всех показателей наблюдается в меньшей степени.

Ниже представлены данные анализа динамики концентрации биомаркеров в зависимости от точки исследования.

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

4.1.1 Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase–associated lipocalin - NGAL)

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) (табл. 19 и рис. 22).

Таблица 19. Анализ динамики NGAL

Лечение	Этапы наблюдения						p
	NGAL исходный		NGAL 45 мин		NGAL 24 часа		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
Группа 2	23,8 (n=54)	12,9 – 60,1	28,4 (n=54)	16,0 – 71,8	18,6 (n=54)	9,0 – 36,2	0,002 $p_{NGAL\ исходный – NGAL\ 45\ мин}$ =0,003 $p_{NGAL\ исходный – NGAL\ 24\ часа}$ =0,047 $p_{NGAL\ 45\ мин – NGAL\ 24\ часа}$ =0,002

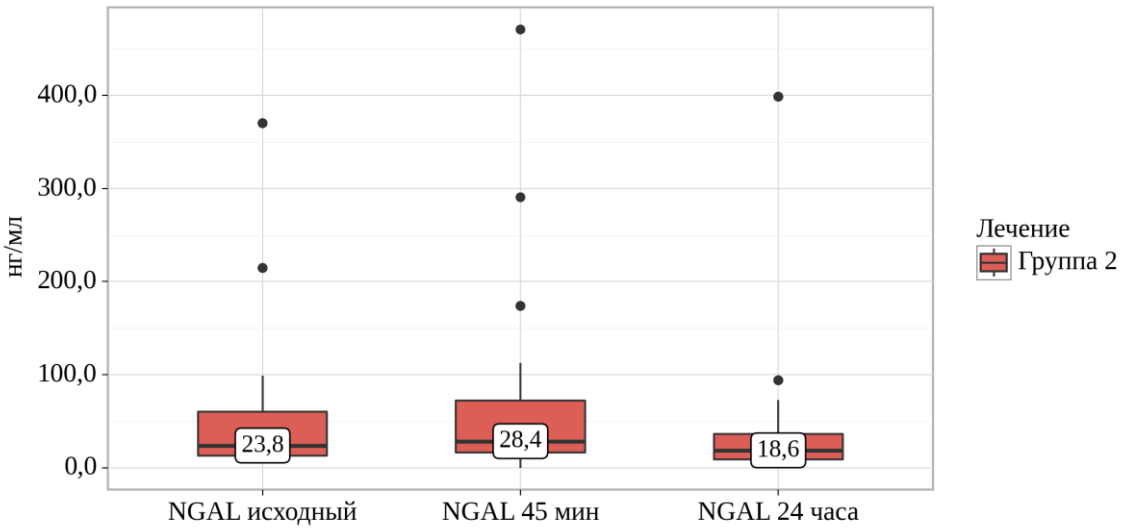


Рисунок 22. Влияние ДУВЛ на концентрацию NGAL в моче. Данные представлены в виде медианы, (*p*=0,002)

4.1.2 Тканевой ингибитор металлопротеиназы -2 (TIMP-2)

Дооперационная концентрации биомаркера 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) (табл. 20 и рис. 23).

Таблица 20. Анализ динамики TIMP-2

Лечение	Этапы наблюдения						p
	TIMP-2 исходный		TIMP-2 45 мин		TIMP-2 24 часа		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
Группа 2	5,098 (n=54)	2,956 – 8,917	6,749 (n=54)	5,225 – 12,129	2,604 (n=54)	1,154 – 5,651	<0,001 $p_{TIMP-2\ исходный – TIMP-2\ 45\ мин}$ =0,003 $p_{TIMP-2\ исходный – TIMP-2\ 24\ часа}$ =0,003 $p_{TIMP-2\ 45\ мин – TIMP-2\ 24\ часа}$ <0,001

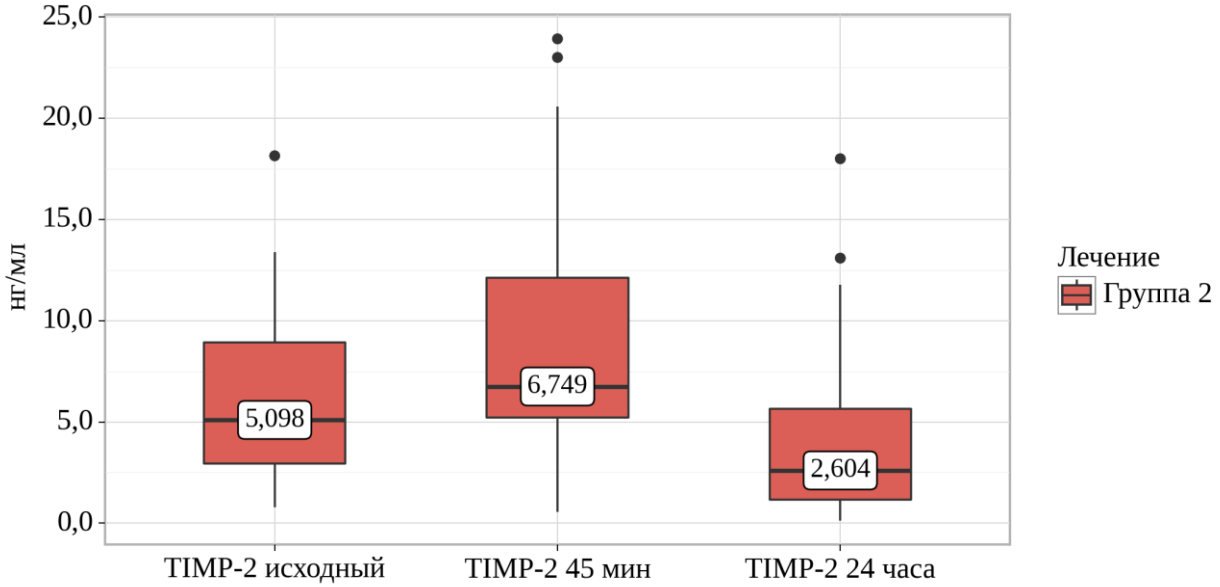


Рисунок 23. Влияние ДУВЛ на концентрацию TIMP-2 в моче. Данные представлены в виде медианы, (*p*<0,001)

4.1.3 Молекула повреждения почек -1 (kidney injury molecule-1 - KIM-1)

Медианы концентраций биомаркера 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), (табл. 21 и рис. 24).

Таблица 21. Анализ динамики KIM-1

Лечение	Этапы наблюдения						p
	KIM-1 исходный		KIM-1 45 мин		KIM-1 24 часа		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
Группа 2	0,476 (n=54)	0,297 – 0,700	0,479 (n=54)	0,249 – 0,909	0,288 (n=54)	0,177 – 0,564	0,448

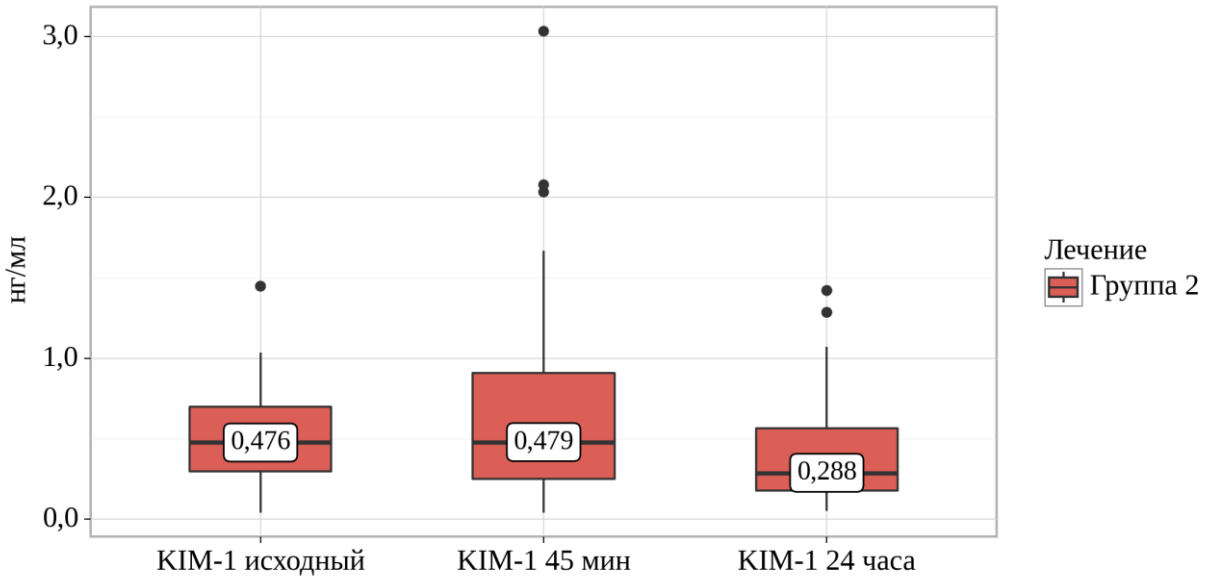


Рисунок 24. Влияние ДУВЛ на концентрацию KIM-1 в моче. Данные представлены в виде медианы, (*p*=0,448)

Исследование динамики биомаркеров в сыворотке крови дало следующие данные:

4.1.4 Интерлейкин-18 (interleukin-18 - IL-18)

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), (таб. 22 и рис. 25).

Таблица 22. Анализ динамики IL-18

Лечение	Этапы наблюдения						p
	IL-18 исходный		IL-18 45 мин		IL-18 24 часа		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
Группа 2	125,56 (n=54)	89,87 – 187,47	127,52 (n=54)	83,27 – 173,95	130,27 (n=54)	89,69 – 186,14	0,152

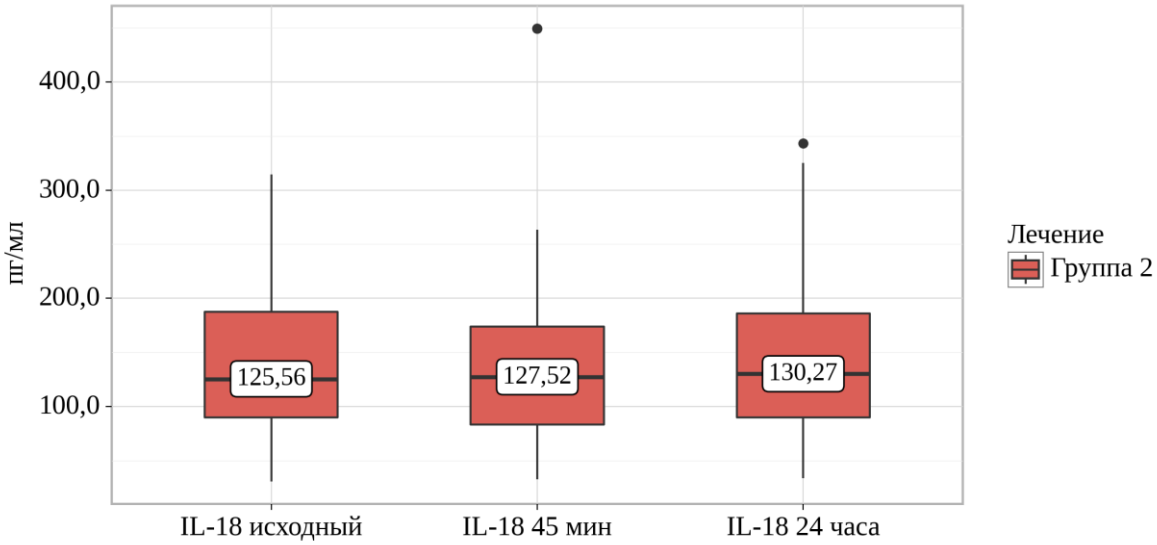


Рисунок 25. Влияние ДУВЛ на концентрацию IL-18 в сыворотке крови. Данные представлены в виде медианы, (*p*=0,152)

Осложнения отмечались после у 4 пациентов (7,4%) после проведенния ДУВЛ. В 2 (3,7%) случаях отмечалась умеренная гематурия длительностью до 3-4 дней (1 степень по классификации осложнений Clavien-Dindo). Стоит отметить отсутствие роста инфекционных осложнений в группе превентивной терапии, относительно группы контроля. Обострение пиелонефрита (2 степень по классификации осложнений Clavien-Dindo) наблюдалось у 1 (1,9%) пациентов и купировалось на фоне смены антибактериальной терапии. В таблице 23 представлено распределение осложнений между участниками обеих групп.

Таблица 23. Распределение послеоперационных осложнений между группами контроля и превентивной стероидной терапии

Осложнение	1 группа (n=54)	2 группа (n=54)
Гематурия в течении 3-4 суток	3	2
Острый пиелонефрит	1	1
Обструкция мочеточника	1	0

4.2 Сравнительный анализ результатов изменения концентрации биомаркеров в группе контроля и группе превентивной стероидной терапии

Сравнение уровней биомаркеров в моче показали нам следующие результаты:

4.2.1 Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase–associated lipocalin - NGAL)

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) (табл. 24 и рис. 26).

Таблица 24. Анализ динамики NGAL в группах контроля и превентивной стероидной терапии

Лечение	Этапы наблюдения						p
	NGAL исходный		NGAL 45 мин		NGAL 24 часа		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
Группа 1	32,1 (n=54)	11,5 – 89,7	48,3 (n=54)	24,5 – 117,0	21,5 (n=54)	8,0 – 74,1	<0,001 $p_{NGAL\ исходный – NGAL\ 45\ мин}$ <0,001 $p_{NGAL\ исходный – NGAL\ 24\ часа}$ =0,044 $p_{NGAL\ 45\ мин – NGAL\ 24\ часа}$ = 0,026
Группа 2	23,8 (n=54)	12,9 – 60,1	28,4 (n=54)	16,0 – 71,8	18,6 (n=54)	9,0 – 36,2	0,002 $p_{NGAL\ исходный – NGAL\ 45\ мин}$ =0,003 $p_{NGAL\ исходный – NGAL\ 24\ часа}$ =0,047 $p_{NGAL\ 45\ мин – NGAL\ 24\ часа}$ =0,002
p	0,269		0,044*		0,291		–

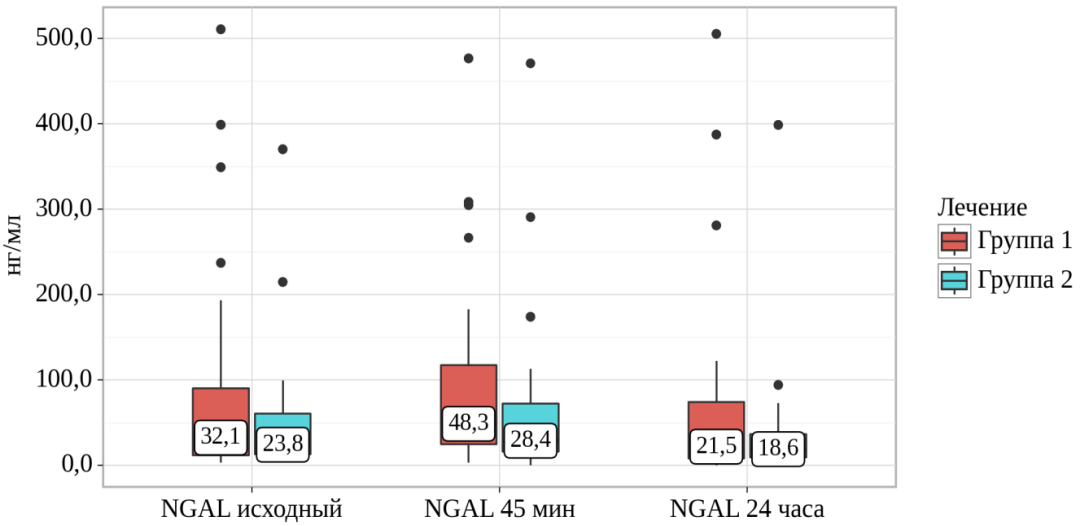


Рисунок 26. Влияние ДУВЛ на концентрацию NGAL в группах контроля (красный) и превентивной стероидной терапии (голубой). Данные представлены в виде медианы

4.2.2 Молекула повреждения почек -1 (kidney injury molecule-1 - KIM-1)

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), (табл. 25 и рис. 27).

Таблица 25. Анализ динамики KIM-1 в группах контроля и превентивной стероидной терапии

Лечение	Этапы наблюдения						p
	KIM-1 исходный		KIM-1 45 мин		KIM-1 24 часа		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
Группа 1	0,494 (n=54)	0,299 – 0,796	0,570 (n=54)	0,445 – 0,703	0,247 (n=54)	0,181 – 0,667	<0,001 $p_{KIM-1\ исходный – KIM-1\ 45\ мин}$ <0,001 $p_{KIM-1\ исходный – KIM-1\ 24\ часа}$ <0,001 $p_{KIM-1\ 45\ мин – KIM-1\ 24\ часа}$ <0,001
Группа 2	0,476 (n=54)	0,297 – 0,700	0,479 (n=54)	0,249 – 0,909	0,288 (n=54)	0,177 – 0,564	0,448
p	0,614		0,334		0,818		–

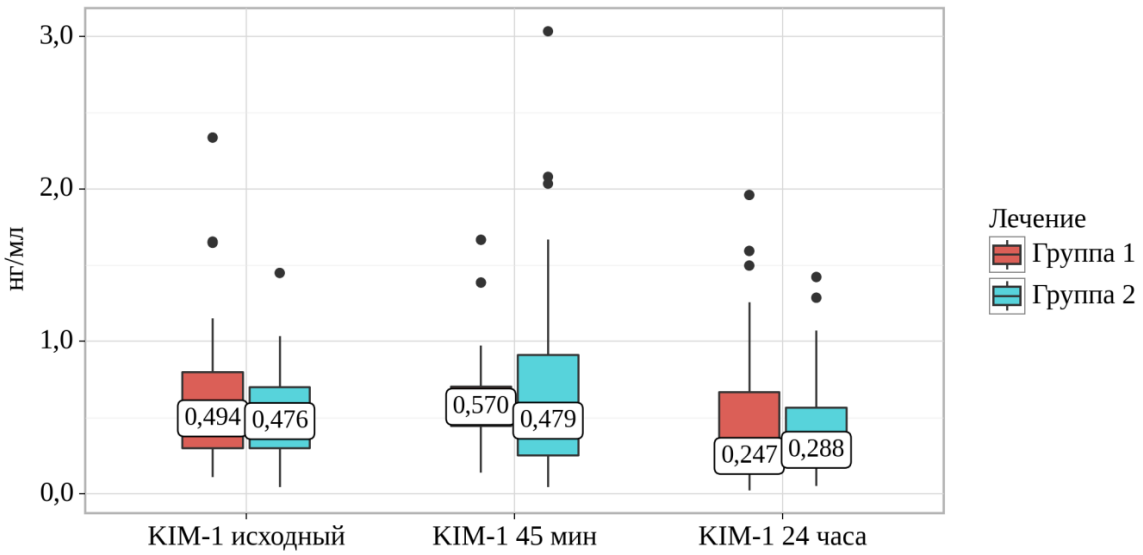


Рисунок 27. Влияние ДУВЛ на концентрацию KIM-1 в группах контроля (красный) и превентивной стероидной терапии (голубой). Данные представлены в виде медианы

4.2.3 Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases 2 - TIMP-2)

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), (табл. 26 и рис. 28).

Таблица 26. Анализ динамики TIMP-2 в группах контроля и превентивной стероидной терапии

Лечение	Этапы наблюдения						p
	TIMP-2 исходный		TIMP-2 45 мин		TIMP-2 24 часа		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
Группа 1	5,244 (n=54)	2,960 – 7,907	12,304 (n=54)	9,232 – 20,224	2,661 (n=54)	1,244 – 3,908	<0,001 $p_{TIMP-2\ исходный – TIMP-2\ 45\ мин}$ <0,001 $p_{TIMP-2\ исходный – TIMP-2\ 24\ часа}$ <0,001 $p_{TIMP-2\ 45\ мин – TIMP-2\ 24\ часа}$ <0,001
Группа 2	5,098 (n=54)	2,956 – 8,917	6,749 (n=54)	5,225 – 12,129	2,604 (n=54)	1,154 – 5,651	<0,001 $p_{TIMP-2\ исходный – TIMP-2\ 45\ мин}$ =0,003 $p_{TIMP-2\ исходный – TIMP-2\ 24\ часа}$ =0,003 $p_{TIMP-2\ 45\ мин – TIMP-2\ 24\ часа}$ <0,001
p	0,912		<0,001*		0,224		–

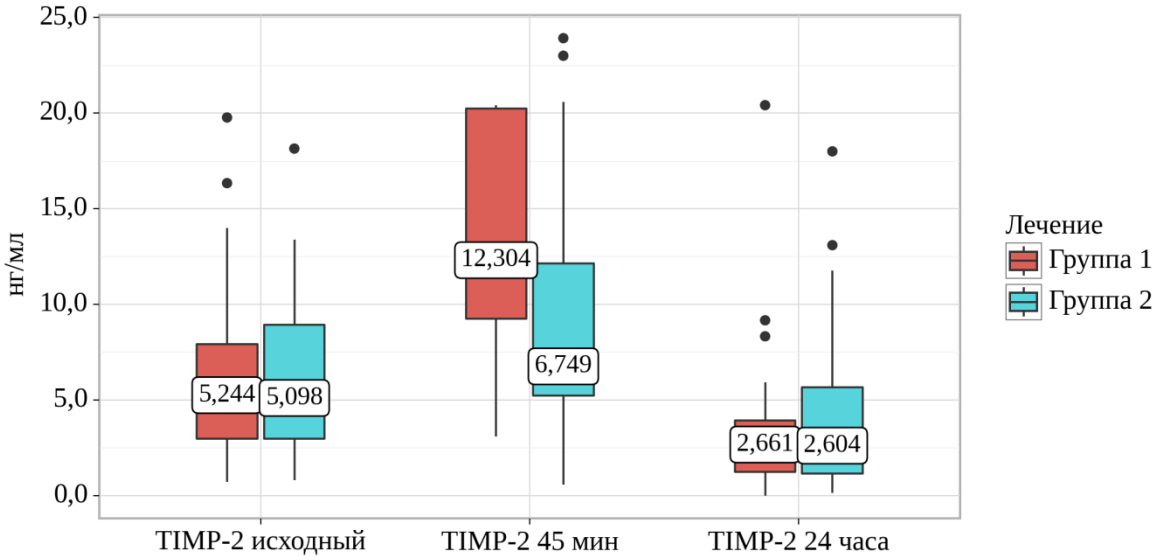


Рисунок 28. Влияние ДУВЛ на концентрацию TIMP-2 в группах контроля (красный) и превентивной стероидной терапии (голубой). Данные представлены в виде медианы

Исследование уровня биомаркера воспаления в сыворотке крови дало следующие результаты:

4.2.4 Интерлейкин-18 (interleukin-18 - IL-18)

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), (табл. 27 и рис. 29).

Таблица 27. Анализ динамики IL-18 в группах контроля и превентивной стероидной терапии

Лечение	Этапы наблюдения						p
	IL-18 исходный		IL-18 45 мин		IL-18 24 часа		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
Группа 1	148,52 (n=54)	110,70 – 233,90	161,74 (n=54)	98,25 – 205,82	164,68 (n=54)	113,73 – 217,08	0,009 $p_{Il\text{-}18\ исходный – Il\text{-}18\ 45\ мин}$ =0,037 $p_{Il\text{-}18\ исходный – Il\text{-}18\ 24\ часа}$ =0,009 $p_{Il\text{-}18\ 45\ мин – Il\text{-}18\ 24\ часа}$ =0,045
Группа 2	125,56 (n=54)	89,87 – 187,47	127,52 (n=54)	83,27 – 173,95	130,27 (n=54)	89,69 – 186,14	0,152
P	0,057		0,075		0,042*		–

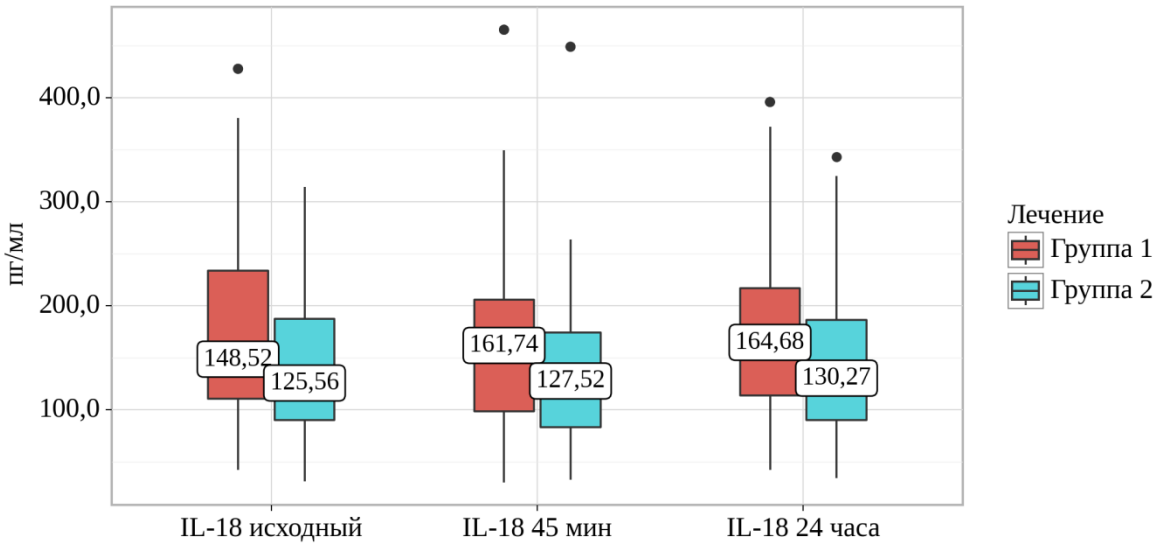


Рисунок 29. Влияние ДУВЛ на концентрацию IL-18 в группах контроля (красный) и превентивной стероидной терапии (голубой). Данные представлены в виде медианы

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. Еще у 2 биомаркеров мочи (NGAL и TIMP-2) статистически значимо снижался рост концентрации после операции в сравнении с базальным уровнем.

Оптимистичный 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).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение мочекаменной болезни в течении многих лет остается сложной и актуальной задачей детской урологии-андрологии. Неуклонный рост количества детей всех возрастных групп, страдающих уролитиазом, ставит перед профильными специалистами задачу о постоянной оптимизации методов лечения данной патологии. Методы открытого и лапароскопического удаления конкрементов уступили приоритетное положение минимально инвазивной хирургии, различные варианты которой в настоящий момент являются методами первой линии выбора при любой локализации, количестве, размере и плотности конкрементов.

Лидирующую позицию в устранении конкрементов верхних мочевыводящих путей в течении нескольких десятков лет занимает дистанционная ударно-волновая литотрипсия, получившая широкое распространение за счет своей доказанной высокой эффективности в совокупности с минимальной инвазией, даже на фоне конкурирующих методов, таких как ретроградная уретероскопия и перкутанная нефролитотрипсия.

Ударно-волновой импульс, за счет которого происходит фрагментация конкремента, также оказывает патологическое воздействие на паренхиму почки, вызывая ее повреждение. К сожалению, данные, касающиеся степени почечного повреждения, индуцированного дистанционной литотрипсией довольно ограничены, что прежде всего связано с неспецифичностью традиционных показателей, исследуемых в биохимическом анализе крови.

В связи с этим большой процент исследований, посвященных оценке именно ДУВЛ индуцированного повреждения почечной паренхимы базировался на основании методов визуализации, таких как УЗИ, или на основе изменения гистологической картины [53, 145, 170].

В ситуациях, когда необходимо достоверно оценить степень повреждения почек различной этиологии, особенно на его начальных этапах, с недавних пор стали успешно применять новые лабораторные показатели,

именуемые в литературных источниках как биомаркеры острого повреждения почек. Как правило, они базируются на ограниченном количестве биомаркеров, к которым относятся цистатин-С, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, интерлейкин-18 и фактор некроза опухоли-α [41, 75, 161]. Также обращает на себя внимание, что данные работы в большинстве случаев являются экспериментальными, либо проведены в клинических условиях, но у пациентов взрослого профиля.

Однако данная выборка показателей недостаточна для информативного определения повреждения и на ранних сроках, и для последующей оценки динамики изменений, особенно в случае пациентов детского возраста. Учитывая это, актуальной задачей является поиск новых биомаркеров острого повреждения почек, показавшими высокоинформативные результаты в оценке ОПП различной этиологии. В результате нами были определены как перспективные показатели повреждения почек, индуцированного дистанционной литотрипсией, следующие биомаркеры: печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, кальбиндин-D, молекула повреждения почек-1, ингибитор матриксной металлпротеиназы-2, белок связывающий инсулиноподобный фактор роста-7, которые продемонстрировали высокую эффективность в определении повреждения почек при сепсисе, токсическом воздействии лекарственных препаратов, оперативных вмешательств на почках и кардиоторакальных операциях [65, 69, 94, 119, 181].

Учитывая тот факт, что мочекаменная болезнь зачастую отличается рецидивирующим течением, что является показанием для проведения повторных многократных сеансов литотрипсии, важнейшей задачей является поиск стратегии для предотвращения или снижения повреждения почек при ДУВЛ. На настоящий момент с этой целью широкое распространение получил ряд технических рекомендаций, направленные на оптимизацию воздействия ударной волны на конкремент для его фрагментации [22, 47, 87, 150].

Однако, даже при использовании этих рекомендаций, воздействие ударно-волнового импульса приводит к ДУВЛ индуцированному повреждению почек, снизить степень которого возможно при взаимодействии на одно из звеньев его патогенеза. Исходом этого повреждения может стать формирование фиброза почечной паренхимы, основной механизм возникновения которого при дистанционной литотрипсии заключается в инфильтрации интерстиция почек макрофагами и лейкоцитами [54].

Группой лекарственных препаратов, снижающих степень инфильтрации почечной интерстициальной ткани паренхимы почек, являются глюкокортикоиды [57, 58, 64, 130].

Наша работа основана на опыте лечения методом дистанционной ударно-волновой литотрипсии 108 детей с МКБ в период с 2021 по 2023 годы. Показаниями для использования метода дистанционной литотрипсии были прописанные в клинических рекомендациях по лечению мочекаменной болезни требования: локализация, размер и плотность конкремента. Таким образом, критериями включения в исследование стали: возраст от 2 до 18 лет; подтвержденный диагноз МКБ с локализацией конкремента в чашечно-лоханочной системе; одностороннее расположение конкремента; размер конкремента от 5 до 20 мм; плотность конкремента до 1500 HU; отсутствие обструкции ниже конкремента; отсутствие микробно-воспалительного процесса или его ремиссия.

Для осуществления поставленной цели и задач, у каждого пациента проходил трехкратный забор биологического материала с последующем определением динамики концентрации биомаркеров острого повреждения почек в ответ на проведенную операцию.

В соответствии с дизайном исследования (рис.1) работа поделена на два последующих этапа. Первый этап проводился с декабря 2021 года по март 2023 года. В ходе этой части исследования мы поставили перед собой цель определить степень повреждения почек с помощью оценки изменения

концентраций отобранных биомаркеров ОПП, выявить из них наиболее чувствительные и специфичные, именно в случае индуцированного ударной волной, возникающей при дистанционной литотрипсии, повреждения. Для этого было отобрано 54 пациента (n=54), которым до проведения сеанса дистанционной литотрипсии проводился стандартный протокол предоперационной подготовки, заключающийся в инфузионной поддержке с гидратационной целью и назначении антибактериальной терапии с учетом бактериологического анализа мочи. У каждого участника проводился трехкратный забор биологического материала (моча и сыворотка крови) непосредственно до ДУВЛ (1 точка исследования), через 45 минут (2 точка исследования) и через 24 часа после операции (3 точка исследования) с дальнейшей подготовкой биоматериала к хранению. Далее в условиях лаборатории методом твердофазного иммуноферментного анализа проводилось определение концентраций биомаркеров острого повреждения почек.

На данном этапе работы был проведен анализ 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).

Стоит отметить несколько закономерностей, прослеживаемых в ходе анализа полученных результатов. У всех исследуемых биомаркеров в моче отмечалось значимое повышение концентрации через 45 минут после операции, что говорит о их несомненно высокой диагностической ценности за счет способности к раннему выявлению степени почечного повреждения.

Через 24 часа после операции уровень показателей в моче опускался ниже базальных значений, что можно объяснить проведением инфузионной терапии в совокупности с обильным питьевым режимом, способствующим

увеличению образования мочи и, тем самым, выраженному снижению содержания в ней исследуемых нами показателей.

Биомаркеры, исследуемые в сыворотке крови не показали такой четкой закономерности, как показатели мочи. Наиболее прогнозируемый рост демонстрировал интерлейкин-18, концентрация которого статистически значимо увеличивалась по ходу исследования и была максимальной через 24 часа после операции. Концентрация TNF-α снижалась на 2 точке исследования, но имела тенденцию к выраженному росту на 3 точке исследования. Напротив, максимальная концентрация IGFBP-7 была достигнута через 45 минут после ДУВЛ. Однако изменения уровня маркера внутри группы были статистически не значимы.

Из всех изученных биомаркеров как в моче, так и в сыворотке крови, концентрация которого не увеличилась в ответ на операцию стал цистатин-С. По-видимому, это связано с тем, что для значимого увеличения содержания данного маркера необходимо вовлечение довольно большого процента нефронов, что роднит его с традиционными биохимическими показателями азотистого обмена.

Учитывая, что все показатели мочи продемонстрировали выраженное повышение концентрации в ответ на операцию, для проведения второго этапа исследования, были отобраны 3: **(NGAL, TIMP-2, KIM-1).**

Среди показателей, оцениваемых в сыворотке крови, наиболее информативным и демонстрировавшим высокий рост как на 2, так и на 3 точке исследования стал **IL-18**, что способствовало выбору этого маркера среди прочих для второго этапа диссертационной работы, целью которого стала оценка эффективности применения глюкокортикостероидной терапии, а именно преднизолона, с нефропротективной целью при дистанционной литотрипсии у детей.

Для этого в период с апреля по ноябрь 2023 года были отобраны 54 пациента (n=54), сформировавших группу детей, получавших превентивную стероидную терапию. Каждый участник этой группы в предоперационном

периоде, помимо стандартного протокола лечения, получал преднизолонон 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. У всех участников этой группы проводился забор мочи и сыворотки крови в тех же точках исследования, что и у пациентов на 1 этапе - непосредственно перед сеансом литотрипсии (1 точка исследования), через 45 минут (2 точка исследования) и через 24 часа после ДУВЛ (3 точка исследования). После завершения набора группы путем проведения ИФА была определена концентрация биомаркеров, отобранных в результате 1 этапа исследования. За группу контроля были взяты результаты участников 1 этапа, так как они проходили лечение согласно стандартному протоколу предоперационной подготовки. В дальнейшем было проведено сравнение полученных результатов между двумя группами.

В группе превентивной стероидной терапии у всех 5 исследуемых биомаркеров наблюдалось достоверное снижение их уровней в ответ на сеанс ДУВЛ. Так, концентрация KIM-1 в группе стероидной терапии не изменялась после операции 0,479 нг/мл (0,249 - 0,909) относительно исходной 0,476 нг/мл (0,297 - 0,700), однако в группе контроля через 45 минут после операции статистически значимо увеличивалась 0,570 нг/мл (0,445 - 0,703) относительно базальной 0,494 нг/мл (0,299 - 0,796). В итоге в группе контроля получена статистически значимая разница (p<0,001), в отличие от группы преднизолона (p<0,448). В случае липокалина-2 в контрольной группе уровни маркера на 1 и 2 точке исследования составили 32,1 нг/мл (11,5 - 89,7) и 48,3 нг/мл (24,5 - 117,0), а в группе стероидной терапии на тех же точках 23,8 нг/мл (12,9- 60,1) и 28,4 нг/мл (16,0 - 71,8) соответственно. Если в 1 группе концентрация маркера увеличилась на 48%, то во 2 группе только на 19%. Разница концентраций маркера на 2 точке между двумя группами была статистически значима (p=0,044). Схожую картину показало сравнение между двумя группами маркера TIMP-2. В контрольной наблюдался более чем двукратный рост через 45 минут после

ДЛТ 12,304 нг/мл (9,232 - 20,224), относительно дооперационного уровня 5,244 нг/мл (2,960 - 7,907). В группе преднизолона концентрация показателя в ответ на операцию увеличилась примерно на 1/3 - с 5,098 нг/мл (2,956 - 8,917) до 6,749 нг/мл (5,225 - 12,129). Разница уровней маркера через 45 минут после литотрипсии между 1 и 2 группами была статистически значима (p<0,001).

Оцениваемый в сыворотке крови интерлейкин-18 в обеих группах демонстрировал увеличение концентрации после сеанса литотрипсии. Для группы контроля значения уровней маркера составили 148,52 пг/мл (110,7 - 233,9) на 1, 161,74 пг/мл (98,25 - 205,82) на 2 и 164,68 пг/мл (113,73 - 217,08) на 3 точке. В группе стероидной терапии рост концентрации так же прослеживался, но в значительно меньшей степени - 125,56 пг/мл (89,87 - 187,47) на 1, 127,52 пг/мл (83,27 - 173,95) на 2 и 130,27 пг/мл (89,69 - 186,14) на 3 точке исследования соответственно. Учитывая небольшую степень роста концентрации маркера внутри 2 группы, изменения были ожидаемо статистически не значимы (p=0,152). Напротив, в первой группе наблюдалась статистически значимая разница (p=0,009).

Таким образом, подводя итог нашему исследованию, хотелось бы отметить, что несмотря на высокую конкуренцию со стороны других малоинвазивных методов лечения уролитиаза, дистанционная литотрипсия и по сей день является операцией выбора при расположении камня в чашечно-лоханочной системе, особенно у пациентов детского возраста. Безусловно, сеанс литотрипсии должен проводиться по строгим показаниям и с учетом того, что энергия ударно-волнового импульса ведет к травматизации паренхимы почки, что было подтверждено в ходе первого этапа нашего исследования. Используемые для этой цели лабораторные показатели показали высокую чувствительность и информативность для оценки степени этого повреждения.

Для снижения степени его повреждающего воздействия нами была исследована защитная активность стероидной терапии. Подводя итог

полученных данных анализа динамики концентраций сравниваемых биомаркеров острого повреждения почек, можно утверждать, что разработанная нами терапевтическая стратегия значимо снижает степень индуцированного дистанционной литотрипсией повреждения почечной паренхимы. Наравне с доказанной эффективностью выбранного нами варианта терапии, также стоит отметить ее безопасность. Об этом свидетельствует отсутствие увеличения частоты возникновения послеоперационных осложнений. Учитывая тот факт, что одним из эффектов применения препаратов группы глюкокортикостероидов является иммуносупрессия, хочется отдельно отметить то, что у пациентов группы с превентивной стероидной терапией не было отмечено увеличения количества инфекционных осложнений, относительно группы контроля. Внедрение в последующем в протокол предоперационной подготовки превентивной терапии преднизолоном позволит снизить степень повреждения почечной ткани у пациентов, функция почек которых должна находиться под особым контролем при лечении детей с установленным диагнозом мочекаменной болезни.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаджиев Н., Просянников М., Малхасян В., Акопян Г., Сомани Б., Сивков А. Распространенность мочекаменной болезни в Российской Федерации: анализ тенденций за 15-летний период. World J Urol. 2021;39(10):3939-3941.
2. Зоркин С.Н., Акопян А.В. Уролитиаз у детей. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(2):41-44.
3. Зоркин С.Н., Акопян А.В., Воробьева Л.Е., Зеликович Е.И., Шахновский Д.С., Мазо А.М. Предикторы эффективности ДЛТ с использованием современных методов КТ. Журнал Педиатрия. 2014;93(2):49-52.
4. Зоркин С. Н., Никулин О.Д., Семикина Е.Л., Сновская М.А., Шахновский Д.С., Баязитов Р.Р. Оценка динамики концентрации биомаркеров острого повреждения почек при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Детская хирургия. 2023;27(6): 401–413. 2023.
5. 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 стероидной терапии с помощью анализа концентрации новых маркеров почечного повреждения при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей. Детская хирургия. 2024; 2(28): 158–169.
6. Зоркин С.Н., Никулин О.Д., Шахновский Д.С. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни у детей: виды и возможности. Детская хирургия. 2022;26(6):321-326.
7. Казаченко А.В., Войтко Д.А., Просянников М.Ю., Константинова О.В., Анохин Н.В., Аполихин О.И. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике. Экспериментальная и клиническая урология. 2023;16(1):174-187.
8. Клюка И.В., Сизонов В.В., Шалденко О.А., Лукаш Ю.В., Чибичян М.Б., Коган М.И. Эффективность дистанционной ударно волновой

литотрипсии при камнях нижней чашечки у детей. Вестник урологии. 2021;9(2):56-63.

9. Лопаткин Н.А., Шокуров М.М., Голубчиков В.А., Даренков А.Ф., Уваров В.А., Симонов В.Я. Экстракорпоральное дробление камней почек ударными волнами. Урология и нефрология. 1987;6:8-12
10. Маликов Ш.Г., Зоркин С.Н., Акопян А.В., Шахновский Д.С. Современный взгляд на проблему лечения уролитиаза у детей. Детская хирургия. 2017;21(3):157-162.
11. Маликов Ш.Г., Зоркин С.Н., Акопян А.В., Шахновский Д.С., Губарев В.И. Оценка процесса дезинтеграции конкрементов при дистанционной литотрипсии у детей по данным ультрасонографии. Педиатрия. 2017;96(5):156-159.
12. Мельник А.А. Диагностическая роль n-ацетил-b-d-глюкозаминидазы как раннего маркера повреждения почек. Почки. 2016;4(18):37-47.
13. Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Пьяникин С.С., Аревин А.Г., Калинина Д.В. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. Экспериментальная и клиническая урология. 2018;4:114-121.
14. Назаров Т.Х., Комяков Б.К., Рычков И.В., Трубникова К.Е., Турсунов А.И. Роль маркеров острого повреждения почек при проведении литотрипсии конкрементов высокой плотности. Урология. 2019;1:23-27.
15. 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; 5 (102): 181–190.
16. Пенюкова И.В., Мартов А.Г., Москаленко С.А., Пенюков В.Г., Пенюков Д.В. Зависимость эффективности дистанционной литотрипсии почечных камней нижней группы чашечек от индивидуальных особенностей архитектоники мочевых путей пациента. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;138-144.

17. Шалденко О.А., Клюка И.В., Сизонов В.В., Горишняя Е.Е., Орлов В.М. Результаты дистанционной литотрипсии крупных конкрементов почек у детей. Вестник урологии. 2019;7(2):74-84.
18. Adler C., Heller T., Schregel F., Hagmann H., Hellmich M., Adler J. TIMP-2/IGFBP7 predicts acute kidney injury in out-of-hospital cardiac arrest survivors. Crit Care. 12 декабрь 2018;22(1):126.
19. Agrawal V., Bajaj J., Acharya H., Chanchalani R., Raina V.K., Sharma D. Laparoscopic management of pediatric renal and ureteric stones. J Pediatr Urol. апрель 2013;9(2):230-233.
20. Al-Awadi K.A., Kehinde E.O., Loutfi I., Mojiminiyi O.A., Al-Hunayan A., Abdul-Halim H. Treatment of renal calculi by lithotripsy: minimizing short-term shock wave induced renal damage by using antioxidants. Urol Res. 2008;36(1):51-60.
21. Albert C., Haase M., Albert A., Zapf A., Braun-Dullaeus R.C., Haase-Fielitz A. Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? Ann Lab Med. 2021;41(1):1-15.
22. Al-Dessoukey A.A., ElSheemy M.S., Abdallah M., Moussa A.S., Sayed O., Abdallah R. Ultraslow full-power shock wave lithotripsy protocol in the management of high attenuation value upper ureteric stones: A randomized comparative study. Int J Urol. 2021;28(1):33-39.
23. Alsagheer G., Abdel-Kader M.S., Hasan A.M., Mahmoud O., Mohamed O., Fathi A. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) monotherapy in children: Predictors of successful outcome. J Pediatr Urol. 2017;13(5):515.e1-515.e5.
24. Alsmadi J.K. Shock Wave Lithotripsy Outcomes for Upper and Lower Ureteral Stones in Non-obese and Non-Pre-stented Adults: Is One Session Sufficient? Cureus. 2022;14(9):e29592.
25. Andolfi C., Kumar R., Boysen W.R., Gundeti M.S. Current Status of Robotic Surgery in Pediatric Urology. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019;29(2):159-166.

26. Annamalai S.K., Kapur N.K. Contrast induced nephropathy after coronary or vascular intervention: More biomarkers than answers. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2018;91(7):1192-1193.
27. Armaly Z., Artol S., Jabbour A.R., Saffouri A., Habashi N., Abd Elkadir A., Farah R., Kinaneh S., Nseir W. Impact of pretreatment with carnitine and tadalafil on contrast-induced nephropathy in CKD patients. Ren Fail. 2019;41(1):976-986.
28. Assimos D., Krambeck A., Miller N.L., Monga M., Murad M.H., Nelson C.P., Pace K.T., Pais V.M. Jr, Pearle M.S., Preminger G.M., Razvi H., Shah O., Matlaga B.R. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. J Urol. 2016;196(4):1153-1160.
29. Auge B.K., Dahm P., Wu N.Z., Preminger G.M. Ureteroscopic management of lower-pole renal calculi: technique of calculus displacement. J Endourol. 2001;15(8):835-838.
30. Bantis A., Tsakaldimis G., Zissimopoulos A., Kalaitzis C., Gianakopoulos S., Pitiakoudis M., Polichronidis A., Touloupidis S. Can tumor necrosis factor a (TNF-a) and interleukin 6 (IL-6) be used as prognostic markers of infection following ureteroscopic lithrotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral stones? Hell J Nucl Med. 2015;18:103-108.
31. Becker G. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Kidney stones: uric acid stones. Nephrology (Carlton). 2007;12(1):21-25.
32. Bhojani N., Mandeville J.A., Hameed T.A., Soergel T.M., McAteer J.A., Williams J.C., Krambeck A.E., Lingeman J.E. Lithotripter outcomes in a community practice setting: comparison of an electromagnetic and an electrohydraulic lithotripter. J Urol. 2015;193(3):875-879.
33. Breglia A, Godi I, Virzì GM, Guglielmetti G, Iannucci G, De Cal M, и др. Subclinical Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cerebral Computed Tomography. Cardiorenal Med. 2020 г.;10(2):125–36.

34. Lucena L.B., Bautista B.F., Hernández A.P., Rodríguez R.O., Madero J.M. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy and Combined Therapy in Children: Efficacy and Long-Term Results. Front Pediatr. 2021;9:609-664.
35. Chaussy C., Brendel W., Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet. 1980;2(8207):1265-1268.
36. Chen H., Pan Y., Xiao M., Yang J., Wei Y. The Outcomes of Pre-Stenting on Renal and Ureteral Stones: A Meta-Analysis. Urol Int. 2022;106(5):495-503.
37. Choi H.M., Jo S.K., Kim S.H., Lee J.W., Cho E., Hyun Y.Y., Cha J.J., Kang Y.S., Cha D.R., Cho W.Y., Kim H.K. Glucocorticoids attenuate septic acute kidney injury. Biochem Biophys Res Commun. 2013;435(4):678-684.
38. Clark D.L., Connors B.A., Evan A.P., Handa R.K., Gao S. Effect of shock wave number on renal oxidative stress and inflammation. BJU Int. 2011;107(2):318-322.
39. Clark D.L., Connors B.A., Evan A.P., Willis L.R., Handa R.K., Gao S. Localization of renal oxidative stress and inflammatory response after lithotripsy. BJU Int. 2009;103(11):1562-1568.
40. Codorniu A., Lemasle L., Legrand M., Blet A., Mebazaa A., Gayat E. Methods used to assess the performance of biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Biomarkers. 2018;23(8):766-772.
41. Colakerol A., Suzan S., Temiz M.Z., Gonultas S., Aykan S., Ozsoy S., Kucuk S.H., Yuruk E., Kandırali E., Semercioz A. Tissue neutrophil elastase contributes to extracorporeal shock wave lithotripsy-induced kidney damage and the neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, attenuates kidney damage with gratifying immunohistopathological and biochemical findings: an experimental study. Urolithiasis. 2022;50(1):103-112.
42. Corbo J., Wang J. Kidney and Ureteral Stones. Emerg Med Clin North Am. 2019;37(4):637-648.

43. Dai J.C., Bailey M.R., Sorensen M.D., Harper J.D. Innovations in Ultrasound Technology in the Management of Kidney Stones. Urol Clin North Am. 2019;46(2):273-285.
44. Dalton R.N. Serum creatinine and glomerular filtration rate: perception and reality. Clin Chem. 2010;56(5):687-689.
45. Danisoglu M.E., Aytac B., Kilicaslan H., Dogan S., Vuruskan H. Reduction of shock wave lithotripsy-induced renal tubular injury by tadalafil. Bratislava Medical Journal. 2013;114(11):616-620.
46. Dellabella M., Milanese G., Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. J Urol. 2005;174(1):167-172.
47. Demirci D., Sofikerim M., Yalçin E., Ekmekçioğlu O., Gülmez I., Karacagil M. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. J Endourol. 2007;21(12):1407-1410.
48. Demoulin N., Aydin S., Gillion V., Morelle J., Jadoul M. Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. Am J Kidney Dis. 2022;79(5):717-727.
49. Dzięgała M., Krajewski W., Kołodziej A., Dembowski J., Zdrojowy R. Evaluation and physiopathology of minor transient shock wave lithotripsy - induced renal injury based on urinary biomarkers levels. Cent European J Urol. 2018;71(2):214-220.
50. Elsawy A.A., Elshal A.M., El-Nahas A.R., Elbaset M.A., Farag H., Shokeir A.A. Can We Predict the Outcome of Oral Dissolution Therapy for Radiolucent Renal Calculi? A Prospective Study. J Urol. 2019;201(2):350-357.
51. Emlet D.R., Pastor-Soler N., Marciszyn A., Wen X., Gomez H., Humphries W.H., Morrisroe S., Volpe J.K., Kellum J.A. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: differential expression and secretion in human kidney tubule cells. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2017;312(2):284-296.

52. Esposito C., Masieri L., Blanc T., Lendvay T., Escolino M. Robot-assisted laparoscopic surgery for treatment of urinary tract stones in children: report of a multicenter international experience. Urolithiasis. 2021;49(6):575-583.
53. Evan A.P., Willis L.R., Connors B., Reed G., McAteer J.A., Lingeman J.E. Shock wave lithotripsy-induced renal injury. Am J Kidney Dis. 1991;17(4):445-450.
54. Evan A.P., Willis L.R., Lingeman J.E., McAteer J.A. Renal trauma and the risk of long-term complications in shock wave lithotripsy. Nephron. 1998;78(1):1-8.
55. Fazel M., Sarveazad A., Mohamed A.K., Yousefifard M., Hosseini M.. Accuracy of Urine Kidney Injury Molecule-1 in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e44.
56. Ferraro P.M., Bargagli M., Trinchieri A., Gambaro G. Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian-Vegan Diets. Nutrients. 2020;12(3):799.
57. Fontana J., Vogt A., Hohenstein A., Vettermann U., Doroshenko E., Lammer E., Yard B.A., Hoeger S. Impact of Steroids on the Inflammatory Response after Ischemic Acute Kidney Injury in Rats. Indian J Nephrol. 2017;27(5):365-371.
58. Friedewald J.J., Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. Kidney Int. 2004;66(2):486-491.
59. Fu Q., Xie L., Diao C., Aizezi X., Liu X., Liu C. The impacts of metabolic syndrome on the risk of severe urolithiasis. Urolithiasis. 2022;50(4):423-430.
60. Gao X., Hu X., Wang W., Chen J., Wei T., Wei X. Mini-percutaneous nephrolithotomy versus shock wave lithotripsy for the medium-sized renal stones. Minerva urology and nephrology. 2021;73(2):187-195.
61. Gasanov F., Aytac B., Vuruskan H. The effects of tadalafil on renal ischemia reperfusion injury: an experimental study. Bosn J Basic Med Sci. 2011;11(3):158-162.

62. George B., Szilagyi J.T., Joy M.S., Aleksunes L.M. Regulation of renal calbindin expression during cisplatin-induced kidney injury. J Biochem Mol Toxicol. |2022;36(7):e23068.
63. Goktas C., Coskun A., Bicik Z., Horuz R., Unsal I., Serteser M., Albayrak S., Sarıca K. Evaluating ESWL-induced renal injury based on urinary TNF-α, IL-1α, and IL-6 levels. Urol Res. 2012;40(5):569-573.
64. González E., Gutiérrez E., Galeano C., Chevia C., de Sequera P., Bernis C., Parra E.G., Delgado R., Sanz M., Ortiz M., Goicoechea M., Quereda C., Olea T., Bouarich H., Hernández Y., Segovia B., Praga M. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int. 2008;73(8):940-946.
65. Griffin B.R., Faubel S., Edelstein C.L. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. Ther Drug Monit. 2019;41(2):213-226.
66. Grivas N., Thomas K., Drake T., Donaldson J., Neisius A., Petřík A., Ruhayel Y., Seitz C., Türk C., Skolarikos A. Imaging modalities and treatment of paediatric upper tract urolithiasis: A systematic review and update on behalf of the EAU urolithiasis guidelines panel. J Pediatr Urol. 2020;16(5):612-624.
67. Gunnerson K.J., Shaw A.D., Chawla L.S., Bihorac A., Al-Khafaji A., Kashani K.. TIMP2•IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. февраль 2016 г.;80(2):243-249.
68. Guzeloglu M., Yalcinkaya F., Atmaca S., Bagriyanik A., Oktar S., Yuksel O., Fansa I., Hazan E.. The beneficial effects of tadalafil on renal ischemia-reperfusion injury in rats. Urol Int. 2011;86(2):197-203.
69. Guzzi L.M., Bergler T., Binnall B., Engelman D.T., Forni L., Germain M.J., Gluck E., Göcze I., Joannidis M., Koyner J.L., Reddy V.S., Rimmelé T., Ronco C., Textoris J., Zarbock A., Kellum J.A. Clinical use of [TIMP-2]•[IGFBP7] biomarker testing to assess risk of acute kidney injury in critical care: guidance from an expert panel. Crit Care. 2019;23(1):225.

70. Hall R.I., Smith M.S., Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. Anesth Analg. 1997;85(4):766-782.
71. Han W.K., Bailly V., Abichandani R., Thadhani R., Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int. 2002;62(1):237-244.
72. Handa R.K., McAteer J.A., Connors B.A., Liu Z., Lingeman J.E., Evan A.P. Optimising an escalating shockwave amplitude treatment strategy to protect the kidney from injury during shockwave lithotripsy. BJU Int. 2012;110(11c):e1041-1047.
73. Heybeli C., Canaslan K., Oktan M.A., Yıldız S., Arda H.Ü., Çavdar C., Çelik A., Gökmen N., Cömert B. Acute kidney injury following colistin treatment in critically-ill patients: may glucocorticoids protect? Journal of Chemotherapy. 2021;33(2):85-94.
74. Horak E., Hopfer S.M., Sunderman F.W. Spectrophotometric assay for urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity. Clin Chem. 1981;27(7):1180-1185.
75. Hughes S.F., Jones N., Thomas-Wright S.J., Banwell J., Moyes A.J., Shergill I. Shock wave lithotripsy, for the treatment of kidney stones, results in changes to routine blood tests and novel biomarkers: a prospective clinical pilot-study. Eur J Med Res. 2020;25(1):18.
76. Ignarski M., Islam R., Müller R.U. Long Non-Coding RNAs in Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3276.
77. Iida T., Fujinaka H., Xu B., Zhang Y., Magdeldin S., Nameta M., Liu Z., Yoshida Y., Yaoita E., Tomizawa S., Saito A., Yamamoto T. Decreased urinary calbindin 1 levels in proteinuric rats and humans with distal nephron segment injuries. Clin Exp Nephrol.2014;18(3):432-443.
78. Johnson A.C., Zager R.A. Mechanisms Underlying Increased TIMP2 and IGFBP7 Urinary Excretion in Experimental AKI. Journal of the American Society of Nephrology. 2018;29(8):2157-2167.

79. Jones P., Beisland C., Ulvik Ø. Current status of thulium fibre laser lithotripsy: an up-to-date review. BJU Int. 2021;128(5):531-538.
80. Jones P., Rob S., Griffin S., Somani B.K. Outcomes of ureteroscopy (URS) for stone disease in the paediatric population: results of over 100 URS procedures from a UK tertiary centre. World J Urol. 2020;38(1):213-218.
81. Juliebø-Jones P., Keller E.X., Tzelves L., Beisland C., Somani B.K., Gjengstø P., и др. Paediatric kidney stone surgery: state-of-the-art review. Ther Adv Urol. 2023;15:17.
82. Jung H.D., Cho K.S., Jun D.Y., Jeong J.Y., Moon Y.J., Chung D.Y., Kang D.H., Cho S., Lee J.Y. Silodosin versus Tamsulosin for Medical Expulsive Therapy of Ureteral Stones: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicina (Kaunas). 2022;58(12):1794.
83. Kachko A., Costafreda M.I., Zubkova I., Jacques J., Takeda K., Wells F., Kaplan G., Major M.E. Determinants in the Ig Variable Domain of Human HAVCR1 (TIM-1) Are Required To Enhance Hepatitis C Virus Entry. J Virol. 2018;92(6): e01742-17.
84. Kahraman O., Dogan H.S., Asci A., Asi T., Haberal H.B., Tekgul S. Factors associated with the stone-free status after retrograde intrarenal surgery in children. Int J Clin Pract. 2021;75(10):e14667.
85. Kamijo A., Kimura K., Sugaya T., Yamanouchi M., Hikawa A., Hirano N., Hirata Y., Goto A., Omata M. Urinary fatty acid–binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 2004;143(1):23-30.
86. Kamijo A., Sugaya T., Hikawa A., Yamanouchi M., Hirata Y., Ishimitsu T., Numabe A., Takagi M., Hayakawa H., Tabei F., Sugimoto T., Mise N., Omata M., Kimura K. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. Mol Cell Biochem. 2006;284(1-2):175-182.

87. Kang D.H., Cho K.S., Ham W.S., Lee H., Kwon J.K., Choi Y.D., Lee J.Y. Comparison of High, Intermediate, and Low Frequency Shock Wave Lithotripsy for Urinary Tract Stone Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158661.
88. Kardakos I.S., Volanis D.I., Kalikaki A., Tzortzis V.P., Serafetinides E.N., Melekos M.D., Delakas D.S. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, and cystatin C as molecular markers before and after unilateral shock wave lithotripsy. Urology. 2014;84(4):783-788.
89. Katagiri D., Doi K., Honda K., Negishi K., Fujita T., Hisagi M., Ono M, Matsubara T., Yahagi N., Iwagami M., Ohtake T., Kobayashi S., Sugaya T., Noiri E. Combination of Two Urinary Biomarkers Predicts Acute Kidney Injury After Adult Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg. 2012;93(2):577-583.
90. Kaude J.V., Williams C.M., Millner M.R., Scott K.N., Finlayson B. Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock-wave lithotripsy. AJR Am J Roentgenol. 1985;145(2):305-313.
91. Kawamura T., Inada K., Nara N., Wakusawa R., Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. Crit Care Med. 1999;27(3):545-548.
92. Kızılay F., Özdemir T., Turna B., Karaca N., Şimşir A., Alper I., Nazlı O. Factors affecting the success of pediatric extracorporeal shock wave lithotripsy therapy: 26-year experience at a single institution. Turk J Pediatr. 2020;62(1):68-79.
93. Krambeck A.E., Gettman M.T., Rohlinger A.L., Lohse C.M., Patterson D.E., Segura J.W. Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of followup. J Urol. 2006;175(5):1742-1747.
94. Lane B.R., Babitz S.K., Vlasakova K., Wong A., Noyes S.L., Boshoven W., Grady P., Zimmerman C., Engerman S., Gebben M., Tanen M., Glaab W.E., Sistare F.D. Evaluation of Urinary Renal Biomarkers for Early Prediction of

Acute Kidney Injury Following Partial Nephrectomy: A Feasibility Study. Eur Urol Focus. 2020;6(6):1240-1247.

95. Law Y.X., Teoh J.Y., Castellani D., Lim E.J., Chan E.O., Wroclawski M., Pirola G.M., Giulioni C., Rubilotta E., Gubbioti M., Scarcella S., Chew B.H., Traxer O., Somani B.K., Gauhar V. Role of pre-operative ureteral stent on outcomes of retrograde intra-renal surgery (RIRS): systematic review and meta-analysis of 3831 patients and comparison of Asian and non-Asian cohorts. World J Urol. 2022;40(6):1377-1389.

96. Lee C.C., Lin W.R., Hsu J.M., Chow Y.C., Tsai W.K., Chiang P.K. Comparison of electrohydraulic and electromagnetic extracorporeal shock wave lithotriptors for upper urinary tract stones in a single center. World J Urol. 2019;37(5):931-935.

97. Lee S.M., Collin N., Wiseman H., Philip J. Optimisation of shock wave lithotripsy: a systematic review of technical aspects to improve outcomes. Transl Androl Urol. 2019;8(4):389-397.

98. Leedahl D.D., Frazee E.N., Schramm G.E., Dierkhising R.A., Bergstralh E.J., Chawla L.S., Kashani K.B. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(7):1168-1174.

99. Li X., Long Q., Cheng X., He D.. Shock Wave Induces Biological Renal Damage by Activating Excessive Inflammatory Responses in Rat Model. Inflammation.2014;37(4):1317-1325.

100. Li Y., Ren D., Xu G. Long noncoding RNA MALAT1 mediates high glucose-induced glomerular endothelial cell injury by epigenetically inhibiting klotho via methyltransferase G9a. IUBMB Life. 2019;71(7):873-881.

101. Liangos O., Perianayagam M.C., Vaidya V.S., Han W.K., Wald R., Tighiouart H., MacKinnon R.W., Li L., Balakrishnan V.S., Pereira B.J., Bonventre J.V., Jaber B.L. Urinary N-Acetyl-β-(D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute

Renal Failure. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(3):904-912.

102. Lim E.J., Traxer O., Madarriaga Y.Q., Castellani D., Fong K.Y., Chan V.W., Tur A.B., Pietropaolo A., Ragoori D., Shrestha A., Vaddi C.M., Bhatia T.P., Mani M., Juliebø-Jones P., Griffin S., García E., Corrales M., Sekerci C.A., Tanidir Y., Teoh J.Y., Gauhar V., Somani B.K. Outcomes and lessons learnt from practice of retrograde intrarenal surgery (RIRS) in a paediatric setting of various age groups: a global study across 8 centres. World J Urol. 2022;40(5):1223-1229.
103. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. J Nephrol. 2015;28(1):7-16.
104. Liu L.R., Li Q.J., Wei Q., Liu Z.H., Xu Y. Percussion, diuresis, and inversion therapy for the passage of lower pole kidney stones following shock wave lithotripsy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD008569.
105. Liu X., Guan Y., Xu S., Li Q., Sun Y., Han R., Jiang C. Early Predictors of Acute Kidney Injury: A Narrative Review. Kidney Blood Press Res. 2016;41(5):680-700.
106. Mahmood S.N., Falah B., Ahmed C., Fakhralddin S., Tawfeeq H. Is Mini Percutaneous Nephrolithotomy a Game Changer for the Treatment of Renal Stones in Children? Eur Urol Open Sci. 2022;37:45-49.
107. Makris K., Spanou L. Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies. Clin Biochem Rev. 2016;37(4):153-175.
108. Martens-Uzunova E.S., Böttcher R., Croce C.M., Jenster G., Visakorpi T., Calin G.A. Long Noncoding RNA in Prostate, Bladder, and Kidney Cancer. Eur Urol. 2014;65(6):1140-1151.
109. Matlaga B.R., McAteer J.A., Connors B.A., Handa R.K., Evan A.P., Williams J.C., Lingeman J.E., Willis L.R. Potential for cavitation-mediated tissue damage in shockwave lithotripsy. J Endourol. 2008;22(1):121-126.

110. McAteer J.A., Evan A.P. The acute and long-term adverse effects of shock wave lithotripsy. Semin Nephrol. 2008;28(2):200-213.
111. Mesar I., Bašić-Jukić N. Proteomics in nephrology. Acta Med Croatica. 2014;68(2):233-237.
112. Milišić E., Alić J., Zvizdić Z., Lepara O., Jonuzi A., Milišić L.. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin level as a biomarker of acute kidney injury following extracorporeal shock wave lithotripsy. Cent European J Urol. 2021;74(4):579-587.
113. Milišić E., Zvizdić Z., Jonuzi A., Begić E., Milišić L., Mešić A. Short-term changes in renal function in children and adolescents undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. Med Glas (Zenica). 2019;16(2).
114. Mosquera L., Pietropaolo A., Madarriaga Y.Q., de Knecht E.L., Jones P., Tur A.B., Griffin S., Somani B.K. Is Flexible Ureteroscopy and Laser Lithotripsy the New Gold Standard for Pediatric Lower Pole Stones? Outcomes from Two Large European Tertiary Pediatric Endourology Centers. J Endourol. 2021;35(10):1479-1482.
115. Nasseh H., Abdi S., Roshani A., Kazemnezhad E. Urinary Beta-2Microglobulin: An Indicator of Renal Tubular Damage after Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. Urol J. 2016;13(6):2911-2915.
116. Ng C.F., Lo A.K., Lee K.W., Wong K.T., Chung W., Gohel D. A prospective, Randomized Study of the Clinical Effects of Shock Wave Delivery for Unilateral Kidney Stones: 60 Versus 120 Shocks per Minute. Journal of Urology. 2012;188(3):837-842.
117. Nielsen T.L., Plesner L.L., Warming P.E., Pallisgaard J.L., Dalsgaard M., Schou M., Høst U., Rydahl C., Brandi L., Køber L., Johansen J.S., Kastrup J., Iversen K.K. YKL-40 in patients with end-stage renal disease receiving haemodialysis. Biomarkers. 2018;23(4):357-363.
118. Oh D.J. A long journey for acute kidney injury biomarkers. Ren Fail. 2020;42(1):154-165.

119. Okuda H., Obata Y., Kamijo-Ikemori A., Inoue S. Quantitative and qualitative analyses of urinary L-FABP for predicting acute kidney injury after emergency laparotomy. J Anesth. 2022;36(1):38-45.
120. Ortega L.M., Heung M. The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin? Nefrología. 2018;38(4):361-367.
121. Ozmerdiven G., Vuruskan B.A., Kaygisiz O., Vuruskan H. Protective effects of diltiazem and tadalafil on shock wave-induced kidney injury in rats. Bratislava Medical Journal. 2017;118(04):228-232.
122. Paraboschi I., Gnech M., De Marco E.A., Minoli D.G., Bebi C., Zanetti S.P., Manzoni G., Montanari E., Berrettini A. Pediatric Urolithiasis: Current Surgical Strategies and Future Perspectives. Front Pediatr. 2022;10:886425.
123. Parikh C.R., Jani A., Melnikov V.Y., Faubel S., Edelstein C.L. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. American Journal of Kidney Diseases. 2004;43(3):405-414.
124. Park H.K., Lee H.W., Lee K.S., Choi J.S., Jeong B.C., Kim H.H. Preventive effects of COX-2 inhibitor, celecoxib on renal tubular injury induced by shock wave lithotriptor. Urol Res. 2010;38(4):223-228.
125. Pathan S.A., Mitra B., Straney L.D., Afzal M.S., Anjum S., Shukla D., Morley K., Al Hilli S.A., Al Rumaihi K., Thomas S.H., Cameron P.A. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10032):1999-2007.
126. Pelit E.S., Atis G., Kati B., Akin Y., Çiftçi H., Culpan M., Yeni E., Caskurlu T. Comparison of Mini-percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery in Preschool-aged Children. Urology. 2017;101:21-25.
127. Perez Castro E, Osther P.J., Jinga V., Razvi H., Stravodimos K.G., Parikh K., Kural A.R., de la Rosette J.J. 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. Eur Urol. 2014;66(1):102-109.

128. Pevzner I.B., Brezgunova A.A., Popkov V.A., Sintsov M.Y., Andrianova N.V., Zorova L.D., Silachev D.N., Burov A.A., Podurovskaya Y.L., Zorov D.B., Plotnikov E.Y., Sukhikh G.T. The effects of antibiotic therapy on neonatal sepsis-associated acute kidney injury. Life Sci. 2024;338:122359.
129. Pishchalnikov Y.A., Neucks J.S., VonDerHaar R.J., Pishchalnikova I.V., Williams J.C., McAteer J.A. Air pockets trapped during routine coupling in dry head lithotripsy can significantly decrease the delivery of shock wave energy. J Urol. 2006;176(6)1:2706-2710.
130. Prendecki M., Tanna A., Salama A.D., Tam F.W., Cairns T., Taube D., Cook H.T., Ashby D., Duncan N.D., Pusey C.D. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. Clin Kidney J. 2017;10(2):233-239.
131. Rhee E., Santiago I., Park E., Lad P., Bellman G.C. Urinary IL-6 is elevated in patients with urolithiasis. J Urol. 1998;2284-2288.
132. Rizvi S.A., Sultan S., Zafar M.N., Ahmed B., Aba Umer S., Naqvi S.A. Paediatric urolithiasis in emerging economies. Int J Surg. 2016;36(Pt D):705-712.
133. Roberson N.P., Dillman J.R., O'Hara S.M., DeFoor W.R., Reddy P.P., Giordano R.M., Trout A.T. Comparison of ultrasound versus computed tomography for the detection of kidney stones in the pediatric population: a clinical effectiveness study. Pediatr Radiol. 2018;48(7):962-972.
134. Robinson C., Shenoy M., Hennayake S. No stone unturned: The epidemiology and outcomes of paediatric urolithiasis in Manchester, United Kingdom. J Pediatr Urol. 2020;16(3):372.e1-372.e7.
135. Ronco C., Bellomo R., Kellum J. Understanding renal functional reserve. Intensive Care Med. 2017;43(6):917-920.
136. Ruhayel Y., Tepeler A., Dabestani S., MacLennan S., Petřík A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A., Straub M., Türk C., Yuan Y., Knoll T. Tract Sizes in

Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. Eur Urol. 2017;72(2):220-235.

137. Samotyjek J., Jurkiewicz B., Krupa A. Surgical treatment methods of urolithiasis in the pediatric population. Dev Period Med. 2018;22(1):88-93.
138. 135. Schlomer B.J. Urologic treatment of nephrolithiasis. Curr Opin Pediatr. 2020;32(2):288-94.
139. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ott K.M. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. Acta Physiologica. 2017;219(3):556-574.
140. Scridon A., Somkereki C., Nicoară T.R., Oprica M., Demian L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin monitoring reveals persistent subclinical kidney injury following intraarterial administration of iodinated contrast agents. Sci Rep. 2022;12(1):19464.
141. Seçkiner İ., Baturu M., Bayrak Ö., Ecemiş O., Şen H. Comparison of the micro-percutaneous neprhrolithotomy results between adult and pediatric cases: Is it safe and effective for pediatric cases? Turk J Urol.2021;47(4):293-298.
142. Seitz C., Desai M., Häcker A., Hakenberg O.W., Liatsikos E., Nagele U., Tolley D. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. Eur Urol. 2012;61(1):146-158.
143. Sen S., Godwin Z.R., Palmieri T., Greenhalgh D., Steele A.N., Tran N.K. Whole blood neutrophil gelatinase–associated lipocalin predicts acute kidney injury in burn patients. Journal of Surgical Research. 2015;196(2):382-387.
144. Shang W., Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. Curr Protein Pept Sci. 2017;18(12).
145. Shao Y., Connors B.A., Evan A.P., Willis L.R., Lifshitz D.A., Lingeman J.E. Morphological changes induced in the pig kidney by extracorporeal shock wave lithotripsy: nephron injury. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003;275(1):979-989.

146. Sharifiaghdas F., Kashi A.H., Eshratkhah R. Evaluating percutaneous nephrolithotomy-induced kidney damage by measuring urinary concentrations of β2-microglobulin. Urol J. 2011;8(4):277-282.
147. Sharma A., Mucino M.J., Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2014;127(1-4):94-100.
148. Sheng B., He D., Zhao J., Chen X., Nan X. The protective effects of the traditional Chinese herbs against renal damage induced by extracorporeal shock wave lithotripsy: a clinical study. Urol Res. 2011;39(2):89-97.
149. Siener R. Nutrition and Kidney Stone Disease. Nutrients. 2021;13(6).
150. Skuginna V., Nguyen D.P., Seiler R., Kiss B., Thalmann G.N., Roth B. Does Stepwise Voltage Ramping Protect the Kidney from Injury During Extracorporeal Shockwave Lithotripsy? Results of a Prospective Randomized Trial. Eur Urol. 2016;69(2):267-273.
151. Spasojević-Dimitrijeva B., Kotur-Stevuljević J., Đukić M., Paripović D., Miloševski-Lomić G., Spasojević-Kalimanovska V., Pavićević P., Mitrović J., Kostić M. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Urinary Kidney Injury Molecule-1 as Potential Biomarkers of Subclinical Nephrotoxicity After Gadolinium-Based and Iodinated-Based Contrast Media Exposure in Pediatric Patients with Normal Kidney Function. Med Sci Monit. 2017;23:4299-4305.
152. Srivastava A., Dhayal I.R., Rai P. Laparoscopic Ureterolithotomy in Children: With and Without Stent - Initial Tertiary Care Center Experience with More Than 1-Year Follow-Up. Eur J Pediatr Surg. 2017;27(2):150-154.
153. Suliman A., Burki T., Garriboli M., Glass J., Taghizadeh A. Flexible ureterorenoscopy to treat upper urinary tract stones in children. Urolithiasis. 2020;48(1):57-61.
154. Sultan S., Aba Umer S., Ahmed B., Naqvi S.A., Rizvi S.A. Update on Surgical Management of Pediatric Urolithiasis. Front Pediatr. 2019;7:252.

155. Szumilas D., Owczarek A.J., Brzozowska A., Niemir Z.I., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. The Value of Urinary NGAL, KIM-1, and IL-18 Measurements in the Early Detection of Kidney Injury in Oncologic Patients Treated with Cisplatin-Based Chemotherapy. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1074.
156. Talso M., Tefik T., Mantica G., Socarras R.M., Goumas K.I, Somani B.K., Esperto F. Extracorporeal shockwave lithotripsy: current knowledge and future perspectives. Minerva Urologica e Nefrologica. 2019;71(4):365-372.
157. Tawfick A., Matboli M., Shamloul S., Agwa S.H., Saad M., Shaker H., Selim M.M., Salim M.S., Radwan A., Shorbagy A.A., Mousa W. Predictive urinary RNA biomarkers of kidney injury after extracorporeal shock wave lithotripsy. World J Urol. 2022;40(6):1561-1567.
158. Toledo-Pereyra L.H., Lin C.Y., Kundler H., Replogle R.L. Steroids in heart surgery: a clinical double-blind and randomized study. Am Surg. 1980;46(3):155-160.
159. Tzelves L., Geraghty R., Mourmouris P., Chatzikrachtis N., Karavitakis M., Somani B., Skolarikos A. Shockwave Lithotripsy Complications According to Modified Clavien-Dindo Grading System. A Systematic Review and Meta-regression Analysis in a Sample of 115 Randomized Controlled Trials. Eur Urol Focus. 2022;8(5):1452-1460.
160. Villányi K.K., Székely J.G., Farkas L.M., Jávor E., Pusztai C. Short-term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J Urol. 2001;166(1):222-224.
161. Vittori M., Baroni S., Ferraro P.M., Gambaro G., Morelli R., Bassi P., D'Addessi A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) value changes before and after shock wave lithotripsy. Urolithiasis. 2017;45(4):347-351.
162. Wagner CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. Arch Esp Urol. 2021;74(1):16-23.

163. Wales R., Munshi F., Penukonda S., Sanford D., Pareek G. The Surgical Management of Urolithiasis: A Review of the Literature. R I Med J (2013). 2023;106(11):36-40.
164. Wang S., Zhang Z., Wang J., Miao H. MiR-107 induces TNF-α secretion in endothelial cells causing tubular cell injury in patients with septic acute kidney injury. Biochem Biophys Res Commun. 2017;483(1):45-51.
165. Wang X., Xu Y., Zhu Y., Wang Y., Li J., Li X.Y., Ji T., Bai S.J. LncRNA NEAT1 promotes extracellular matrix accumulation and epithelial-to-mesenchymal transition by targeting miR-27b-3p and ZEB1 in diabetic nephropathy. J Cell Physiol. 2019;234(8):12926-12933.
166. Weis F., Beiras-Fernandez A., Schelling G., Briegel J., Lang P., Hauer D. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome. Crit Care Med. 2009;37(5):1685-1690.
167. Whitlock R.P., Young E., Noora J., Farrokhyar F., Blackall M., Teoh K.H. Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I. J Surg Res. 2006;132(2):188-194.
168. Willis L.R., Evan A.P., Connors B.A., Blomgren P., Fineberg N.S., Lingeman J.E. Relationship between kidney size, renal injury, and renal impairment induced by shock wave lithotripsy. J Am Soc Nephrol. 1999;10(8):1753-1762.
169. Willis L.R., Evan A.P., Connors B.A., Handa R.K., Blomgren P.M., Lingeman J.E. Prevention of lithotripsy-induced renal injury by pretreating kidneys with low-energy shock waves. J Am Soc Nephrol. 2006;17(3):663-673.
170. Willis L.R., Evan A.P., Connors B.A., Shao Y., Blomgren P.M., Pratt J.H., Fineberg N.S., Lingeman J.E. Shockwave lithotripsy: dose-related effects on renal structure, hemodynamics, and tubular function. J Endourol. 2005;19(1):90-101.
171. Wołyniec W., Ratkowski W., Renke J., Renke M. Changes in Novel AKI Biomarkers after Exercise. A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2020;21(16):5673.

172. Wu Q., Liang R., Huang Y., Tan C., Zhu G., Chen Y., Cao L., Zou B., Li X., Wang H., Wang X., Tang T., Wu T. Association between renal urolithiasis after extracorporeal shock wave lithotripsy therapy and new-onset hypertension: an updated meta-analysis. J Int Med Res. 2021;49(4):3000605211002003.
173. Wu YL, Li HF, Chen HH, Lin H. MicroRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets in Inflammation- and Ischemia-Reperfusion-Related Acute Renal Injury. Int J Mol Sci. 14 сентябрь 2020 г.;21(18):6738.
174. Xiang H., Zhu F., Xu Z., Xiong J. Role of Inflammasomes in Kidney Diseases via Both Canonical and Non-canonical Pathways. Front Cell Dev Biol. 2020;8:106.
175. Xiao J., Wang X., Li J., Wang M., Han T., Zhang C., Du Y., Hao G., Tian Y. Treatment of upper urinary tract stones with flexible ureteroscopy in children. Can Urol Assoc J. 2019;13(3):e78-82.
176. Yadav P., Madhavan K., Syal S., Farooq A., Srivastava A., Ansari M.S. Technique, complications, and outcomes of pediatric urolithiasis management at a tertiary care hospital: evolving paradigms over the last 15 years. J Pediatr Urol. 2019;15(6):665.e1-665.e7.
177. Yallappa S., Amer T., Jones P., Greco F., Tailly T., Somani B.K., Umez-Eronini N., Aboumarzouk O.M. Natural History of Conservatively Managed Ureteral Stones: Analysis of 6600 Patients. J Endourol. 2018;32(5):371-379.
178. Yang J., Lim S.Y., Kim M.G., Jung C.W., Cho W.Y., Jo S.K. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase and Insulin-like Growth Factor–7 as Early Biomarkers of Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2017;49(9):2050-2054.
179. Ying P., Yang C., Wu X., Cai Q., Xin W. Effect of hydrocortisone on the 28-day mortality of patients with septic acute kidney injury. Ren Fail. 2019;41(1):794-799.

180. Yoon J.H., Park S., Kim S.C., Park S., Moon K.H., Cheon S.H., Kwon T. Outcomes of extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral stones according to ESWL intensity. Transl Androl Urol. 2021;10(4):1588-1595.
181. Yuan S.M. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Risk Factors and Novel Biomarkers. Braz J Cardiovasc Surg. 2019;34(3):352-360.
182. Zhang Y.L., Qiao S.K., Wang R.Y., Guo X.N. NGAL attenuates renal ischemia/reperfusion injury through autophagy activation and apoptosis inhibition in rats. Chem Biol Interact. 2018;289:40-46.
183. Zhou Q., Chen W., Yu X. Long non-coding RNAs as novel diagnostic and therapeutic targets in kidney disease. Chronic Dis Transl Med. 2019;5(4):252-257.
184. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023.