

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-67-75>

# Новые биомаркеры повреждения почек и их использование при малоинвазивном лечении мочекаменной болезни

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Л.Е. Белый, В.В. Клочков, А.В. Клочков**

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; д. 42, ул. Льва Толстого, Ульяновск, 432017, Россия

**Контакт:** Белый Лев Евгеньевич, lbely@yandex.ru

## Аннотация:

**Введение.** Влияние различных методов малоинвазивного лечения мочекаменной болезни на функцию почки изучено недостаточно. Для оценки характера, тяжести и прогностической значимости повреждения почек при мочекаменной болезни и ее малоинвазивном лечении необходим поиск так называемых «биомаркеров повреждения», поскольку привычно используемые в рутинной клинической практике концентрация мочевины и креатинина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации изменяются на поздних стадиях заболевания и являются функциональными параметрами.

**Материалы и методы.** Поиск научных публикаций осуществлялся в базах PubMed, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам: «acute kidney injury», «KIM-1», «kidney injury molecule 1», «NGAL», «neutrophil gelatinase-associated lipocalin», «L-FABP», «liver-type fatty acid binding protein», «cystatin C», «retrograde intrarenal surgery», «percutaneous nephrolithotomy», «kidney injury urolithiasis», «kidney injury nephrolithiasis», а также в научной электронной библиотеке eLibrary.ru по ключевым словам «острое повреждение почек», «NGAL», «KIM-1», «цистатин С», «перкутанная нефролитолапаксия», «ретроградная интратрениальная хирургия»

**Результаты.** В настоящее время предложены новые биомаркеры, позволяющие выявлять повреждение почек на самых ранних этапах. Это липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), цистатин С, молекула повреждения почек-1 (KIM-1) и белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP). Уровень NGAL и KIM-1 увеличивается до повышения уровня креатинина в сыворотке крови и развития соответствующих гистологических изменений в почечной паренхиме. При перкутанной нефролитотомии множественные пункции и послеоперационные кровотечения являются независимыми факторами риска ухудшения функции почек в долгосрочной перспективе, а большие размеры и высокая плотность конкрементов, коралловидный нефролитиаз, большая продолжительность вмешательства в значительной степени связаны с развитием острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде. На повреждение почек в послеоперационном периоде оказывает влияние сопутствующая нефролитиазу обструктивная уропатия. Ликвидация обструкции приводит к снижению KIM-1 в моче уже в раннем послеоперационном периоде, несмотря на хирургическую травму. Динамика уровней биомаркеров позволяет высказать предположение, что перкутанная нефролитотомия наносит больший ущерб почкам, чем ретроградная интратрениальная хирургия (РИРХ).

**Заключение.** Любые малоинвазивные методы лечения мочекаменной болезни (МКБ) могут привести к повреждению почек, которое далеко не во всех случаях сопровождается нарушением функции. Механизмы повреждения почек при различных вариантах малоинвазивного лечения МКБ имеют специфические особенности, а краткосрочные и отдаленные последствия такого повреждения в настоящее время до конца не определены. Существует необходимость проведения дальнейших исследований, оценивающих влияние различных малоинвазивных способов лечения МКБ на состояние почечных канальцев с использованием современных биомаркеров.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь; повреждение почек; биомаркеры мочи; KIM-1; NGAL; перкутанная нефролитотомия; ретроградная интратрениальная хирургия.

**Для цитирования:** Белый Л.Е., Клочков В.В., Клочков А.В. Новые биомаркеры повреждения почек и их использование при малоинвазивном лечении мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(2):67-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-67-75>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-67-75>

# New biomarkers of kidney damage and their use in minimally invasive treatment of urolithiasis

LITERATURE REVIEW

**L.E. Belyi, V.V. Klochkov, A.V. Klochkov**

Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy str., Ulyanovsk, 432017, Russia

**Contacts:** Lev E. Belyi, lbely@yandex.ru

## Summary:

**Introduction.** The effect of various minimally invasive treatment for kidney stones on renal function has not been sufficiently studied. To assess the specificity, severity, and prognostic significance of renal injury of urolithiasis and its minimally invasive treatment, it is necessary to search

for «biomarkers of injury». The concentration of serum urea and creatinine used in routine clinical practice, the glomerular filtration rate change in the later stages of the disease and are functional parameters.

**Materials and methods.** The data were searched in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLibrary.ru using the following keywords: «acute kidney injury», «KIM-1», «kidney injury molecule 1», «NGAL», «neutrophil gelatinase-associated lipocalin», «L-FABP», «liver-type fatty acid binding protein», «cystatin C», «retrograde intrarenal surgery», «percutaneous nephrolithotomy», «kidney injury urolithiasis», «kidney injury nephrolithiasis».

**Results.** Today new biomarkers have been proposed to detect renal injury at the initial stages. These are neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C, kidney injury molecule-1 (KIM-1) and liver-type fatty acid binding protein (L-FABP). The level of NGAL and KIM-1 increases until the serum creatinine level increases and the corresponding histological changes in the renal parenchyma develop. In percutaneous nephrolithotomy, multiple punctures and postoperative bleeding are independent risk factors for deterioration of renal function in the long term, and the large size and high density of stones, staghorn stones, and long duration of intervention are largely associated with the development of acute renal injury in the early postoperative period. Obstructive uropathy affects kidney damage in the postoperative period. The elimination of obstruction leads to a decrease in KIM-1 in urine already in the early postoperative period. The dynamics of biomarker levels suggests that percutaneous nephrolithotomy causes more renal injury than retrograde intrarenal surgery (RIRS).

**Conclusion.** Any minimally invasive treatment for kidney stones may lead to renal injury, which is not always accompanied by impaired function. The mechanisms of renal injury in various variants of minimally invasive treatment for kidney stones have specific features, and the short-term and long-term consequences are currently not fully determined. Further research evaluating the effect of various minimally invasive methods of urolithiasis treatment on the condition of the renal tubules using modern biomarkers is needed.

**Key words:** urolithiasis; renal injury; urine biomarkers; KIM-1; NGAL; percutaneous nephrolithotomy; retrograde intrarenal surgery.

**For citation:** Belyi L.E., Klochkov V.V., Klochkov A.V. New biomarkers of kidney damage and their use in minimally invasive treatment of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(2):67-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-67-75>

## ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия в хирургическом лечении мочекаменной болезни (МКБ) был совершен очевидный прорыв вследствие технологического прогресса. На смену традиционным хирургическим вмешательствам пришли эндоурологические процедуры, несомненными преимуществами которых являются низкая частота послеоперационных осложнений, высокая эффективность и сокращение сроков пребывания в стационаре. Однако нельзя не согласиться с мнением I. Mykoniatis и соавт., что исследования последних лет в большей степени были сосредоточены на сравнительном анализе эффективности малоинвазивных методов в достижении состояния, свободного от камней («stone free»), в то время как влияние этих методов на функцию почки изучено недостаточно [1]. В зависимости от метода лечения повреждение почечной паренхимы может быть:

1) связано с развитием синдрома ишемии-реперфузии вследствие дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛТ);

2) обусловлено вазоконстрикцией, сопровождающей манипуляции по созданию доступа к конкрементам в полостной системе почки при перкутанной нефролитотомии;

3) инициировано повышением гидростатического давления в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) и развитием обструктивной уropatii при ретроградной интрауральной хирургии (РИРХ).

Традиционно в клинике острое повреждение почек (ОПП) определяется олигурией, сопровождающейся повышением уровня креатинина (Cr) в сыворотке в течение 48 часов до  $\geq 26,5$  мкмоль/л (0,3 мг/дл) или  $\geq 50\%$  по сравнению с исходными значениями в течение первой

недели с момента воздействия повреждающего фактора [2]. Повреждение почек и нарушение их функции могут возникать последовательно или параллельно. В ряде случаев повреждение почек не сопровождается нарушением их функции, что часто наблюдается в урологической практике, особенно в ситуациях, когда патологический процесс носит односторонний характер. Для оценки характера, тяжести и прогностической значимости повреждения почек при МКБ и ее малоинвазивном лечении необходим поиск так называемых «биомаркеров повреждения», поскольку показатели, привычно используемые в рутинной клинической практике, такие как концентрация мочевины и Cr сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), изменяются на достаточно поздних стадиях заболевания и являются исключительно функциональными параметрами [3].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научных публикаций осуществлялся в базах PubMed, Web of Science, Google Scholar по следующим ключевым словам: «acute kidney injury», «KIM-1», «kidney injury molecule 1», «NGAL», «neutrophil gelatinase-associated lipocalin», «L-FABP», «liver-type fatty acid binding protein», «cystatin C», «retrograde intrarenal surgery», «percutaneous nephrolithotomy», «kidney injury urolithiasis», «kidney injury nephrolithiasis», а также в научной электронной библиотеке eLibrary.ru по ключевым словам «острое повреждение почек», «NGAL», «KIM-1», «цистатин С», «перкутанная нефролитотомия», «ретроградная интрауральная хирургия». В настоящем обзоре сделан акцент на анализе научных публикаций, обсуждающих возможность применения новых биомаркеров в оценке повреждения почек вследствие применения малоинвазивных методов лечения МКБ.

После проверки достоверности источников, импакт-факторов журналов в обзор для цитирования было включено 72 источника.

**Биомаркеры повреждения почек.** Общеизвестно, что исследование экскреции с мочой различных белков ренального происхождения может быть полезно в оценке тяжести острого повреждения почек (ОПП). В прошлом в качестве маркеров повреждения почек был использован ряд ферментов, таких как N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, γ-глутамилтранспептидаза и лактатдегидрогеназа [4–6]. Было установлено, что экскреция этих молекул повышается, например, после ударно-волнового воздействия на почечную паренхиму в эксперименте на животных, но результаты оценки повреждения почек в исследованиях на людях оказались неоднозначны [7].

На смену вышеназванным ферментам сегодня предложены новые биомаркеры, позволяющие выявлять повреждение почек на самом раннем этапе. Это липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), цистатин С (Cys-C), молекула повреждения почек-1 (KIM-1) и белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP) [8]. В ряде исследований было продемонстрировано, что уровень NGAL и KIM-1 увеличивается до повышения уровня Cr в сыворотке крови и развития соответствующих гистологических изменений в почечной паренхиме [9, 10].

Однако необходимо признать, что сегодня не существует некоего идеального биомаркера почечной недостаточности и его поиск вряд ли будет завершен успехом. Экспрессия различных молекул может указывать на совершенно разные механизмы повреждения почки. Так, экспрессия L-FABP, как правило, ассоциирована с гипоксией почечной ткани, а экспрессия KIM-1 и NGAL – с ее ишемией [11]. Интерпретируя показатели тех или иных биомаркеров в моче, следует учитывать механизм активации экспрессии, время, прошедшее после воздействия повреждающего фактора, исходное состояние функции почек [12].

**Молекула повреждения почек (kidney injury molecule-1, KIM-1)** является апикальным белком проксимального канальца нефрона. KIM-1 локализуется на плазматической мембране и состоит из трех доменов: внеклеточного, трансмембранного и цитоплазматического. Внеклеточная часть KIM-1 включает домены O-гликозилированного муцина и 6-цистеина, напоминающего иммуноглобулины [13].

Впервые KIM-1 был идентифицирован с помощью полимеразной цепной реакции. У человека это молекулярное семейство (KIM/TIM) включает три схожих гликопротеина, в отличие от восьми, обнаруживаемых у грызунов [14]. В нормальных условиях уровень KIM-1 в моче ничтожно низок, в то время как уже через двое суток после ишемически-реперфузионного повреждения KIM-1 определяется в недифференцированных эпи-

телиальных клетках проксимальных канальцев [15]. При ишемическом повреждении почки внеклеточный домен KIM-1 отделяется от апикальной мембраны эпителия проксимального канальца, что объясняет его повышенные уровни в моче.

В экспериментальной модели двустороннего 20-минутного ишемически-реперфузионного повреждения почек крыс через 6 ч после реперфузии наблюдалось примерно 6-кратное увеличение KIM-1, через 24 часа был достигнут максимальный уровень KIM-1 в моче (увеличение в 700 раз), через 4-5 суток уровень KIM-1 в 70 раз был выше исходного уровня. Изменение уровня KIM-1 в моче коррелировало с патогистологической картиной в почечной паренхиме. Так, через 6 часов с момента реперфузии наблюдались дилатация канальцев и некроз единичных эпителиальных клеток проксимальных канальцев, тогда как через 12–24 часа уже наблюдался значительный некроз проксимальных канальцев с сопутствующим воспалением и образованием цилиндров. Наряду с этим, в первые 3–9 часов уровни мочевины и Cr сыворотки крови повысились лишь в 1,4 и 1,5 раза, а через 18 часов – в 2,1 и 2,4 раза соответственно [7].

В ходе гистологических исследований установлено, что повышенные уровни KIM-1 коррелируют с воспалением и фиброзом в паренхиме почки [16]. По данным L. Tian и соавт., молекула KIM-1, как связанная с мембраной, так и отделенная от нее, участвует в сигнальных взаимодействиях между клетками поврежденных проксимальных канальцев и макрофагами, выступая в качестве аутокринно-паракринного фактора [17].

Таким образом, с одной стороны, KIM-1 вовлечена в поддержание гомеостаза, участвуя в регуляции иммунных реакций и поддерживая функциональную состоятельность эпителия почечных канальцев в условиях ишемического и токсического стресса. С другой стороны, длительная экспрессия KIM-1 в клетках проксимальных канальцев способствует развитию фибротических изменений в почках [18].

В ходе целого ряда недавних исследований были изучены диагностические возможности и прогностическая ценность использования KIM-1 при ОПП различной этиологии. Так, определение активности KIM-1 в моче оказалось удобным инструментом в прогнозировании ОПП после операции на сердце, для выявления повреждения почек, вызванного применением нефротоксических лекарственных средств [19, 20]. Повышенные уровни KIM-1 были установлены при диабетической нефропатии, фокальном гломерулосклерозе, пролиферативном и мембранном гломерулонефрите, IgA-нефропатии [21, 22]. У пациентов после трансплантации почек определение KIM-1 в моче может быть полезно в ранней диагностике ОПП, связанного с отторжением аллотрансплантата [23]. Повышенная экспрессия KIM-1 имеет место при почечно-клеточной карциноме [24].

**Липокалин, связанный с нейтрофильной желатиназой (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL).** NGAL представляет собой белок с молекулярной массой 25 кДа из семейства липокалинов. Впервые NGAL был обнаружен в нейтрофилах, но позднее была установлена его экспрессия в почках, печени и различных эпителиальных клетках в ответ на воспаление, инфекцию, интоксикацию и ишемию [25]. С одной стороны, это указывает на возможность использования данной молекулы в качестве клинического биомаркера различных заболеваний и органных дисфункции, а с другой стороны, подчеркивает возможное наличие проблем с ее специфичностью как диагностического маркера [25, 26].

NGAL ингибирует рост бактерий, связывая сидерофоры, и может эффективно транспортировать железо в клетки. Кроме этого, NGAL обладает антиапоптотическим действием, способствует пролиферации канальцевого эпителия, что фактически является механизмом NGAL-опосредованной защиты почек при их остром повреждении [25].

Изначально было широко распространено мнение, что источником NGAL, обнаруживаемого в моче при развитии ОПП, является поврежденный канальцевый эпителий [27]. Однако убедительных доказательств, подтверждающих данную гипотезу, не представлено. Поскольку молекула NGAL обладает относительно небольшой молекулярной массой, она способна легко преодолевать клубочковый фильтр, после чего большая часть профильтрованного NGAL подвергнется реабсорбции в проксимальных канальцах. По данным K. Helanova и соавт., лишь 0,1–0,2% профильтрованного NGAL выводится с мочой [28]. Результаты экспериментов также подтвердили, что практически все молекулы NGAL, прошедшие клубочковый фильтр, подвергаются реабсорбции, однако, если канальцы повреждены или нарушена их функция, эффективность реабсорбции снижается, и NGAL можно обнаружить в окончательной моче [29]. И.В. Мирошкина и соавт. указывают, что в ответ на повреждение почечных канальцев уровень NGAL возрастает в плазме крови в 7–16 раз, а в моче – в 25–1000 раз. Экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови [30].

Если обсуждать причину повышения NGAL в плазме крови, то поврежденная почка, по-видимому, является лишь одним из основных (но не единственным) его источников. Так, в исследованиях на животных установлено, что в крови, полученной из ипсилатеральной почечной вены после ишемии, не происходит стремительного роста концентрации NGAL, в то время как количество NGAL в моче, полученной из ипсилатерального мочеточника, достоверно растет. ОПП приводит к резкому увеличению экспрессии мРНК NGAL и в других органах, особенно в печени и легких. Системный

пул NGAL в случаях повреждения почек может расти за счет высвобождения NGAL из нейтрофилов, макрофагов и других иммунных клеток [31]. Важно, что повышенный уровень NGAL может иметь место при отсутствии повреждения почек, например, при злокачественных новообразованиях и сепсисе [32, 33]. Лейкоцитурия при инфекциях мочевыводящих путей также может привести к повышению уровня NGAL в моче [34].

**Белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP),** представляет собой белок массой 14 кДа из большого суперсемейства липид-связывающих протеинов, регулирующих поглощение жирных кислот и их внутриклеточный транспорт [35]. L-FABP экспрессируется в печени, кишечнике, желудке, легких и почках [36]. Под воздействием самых разных факторов (гипергликемия, ишемия почечных канальцев, действие токсинов и др.) экспрессия L-FABP в клетках проксимальных почечных канальцев повышается, что приводит к экскреции L-FABP с мочой [37]. L-FABP имеет диагностическую ценность при ОПП, хронической болезни почек и диабетической нефропатии [38–40].

**Цистатин С (Cys-C),** белок-ингибитор цистеин-протеиназы с молекулярной массой 13 кДа. Cys-C вырабатывается с постоянной скоростью всеми клетками, имеющими ядро, свободно фильтруется почками, практически полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, не подвергаясь значимой экскреции с мочой [41, 42].

Утверждалось, что уровни Cys-C в сыворотке крови более точно отражают функцию почек, чем уровень Cr, поскольку считалось, что поступление Cys-C в кровь идет с постоянной и неизменной скоростью, а основным фактором, определяющим уровень Cys-C в крови, является скорость, с которой он фильтруется в клубочках [43]. По сравнению с Cr, Cys-C в меньшей степени зависит от расовой принадлежности, пола, мышечной массы или рациона питания [44]. В то же время на концентрацию Cys-C могут влиять изменения функции щитовидной железы, применение глюкокортикоидов, курение, беременность, онкологические заболевания, ВИЧ, болезни сердца и сосудов [45–47].

О.И. Кит и соавт. в эксперименте моделировали ишемическое повреждение почки у 130 белых беспородных крыс обоего пола массой 180–200 г (молодые животные) и 300–350 г (старые животные). Внимание исследователей привлекло различное содержание цистатина С в корковом веществе почек в зависимости от половых и возрастных особенностей. Так, в корковом веществе интактных почек старых самок уровень маркера был в среднем в 1,9 раза ниже, чем у молодых самок. Напротив, в корковом веществе интактных почек старых самцов содержание цистатина С было

выше, чем у молодых, в среднем в 1,7 раза. Результаты исследования демонстрируют существование как возрастной, так и половой специфики влияния острого прекращения кровотока в органе на выраженность экспрессии молекулярных биомаркеров ОПП [48].

Определение Cys-C в сыворотке крови является полезным инструментом оценки функции почек при развитии контраст-индуцированного ОПП [49]. Изменение уровня Cys-C использовалось для оценки эффективности хирургического вмешательства у детей со стриктурой лоханочно-мочеточникового сегмента [50]. Установлено, что рост концентрации Cys-C в сыворотке крови при нормальном уровне Cr имеет место у пациентов с камнями мочеточника по мере увеличения степени гидронефротической трансформации чашечно-лоханочной системы почки [51].

В.И. Кирпатовским и соавт. в эксперименте доказано, что определение уровня цистатина С в крови коррелирует со степенью нарушения функции почек: при более выраженных функциональных расстройствах степень увеличения уровня этого маркера возрастает и не имеет тенденции к нормализации в отличие от умеренных функциональных расстройств, когда нормализация нарушенных показателей происходит параллельно снижению уровня цистатина С. Динамический мониторинг уровня цистатина С может служить критерием обратимости развившегося ОПП. Стойкое сохранение высоких значений маркера может служить значимым индикатором риска развития хронической болезни почек [52].

Таким образом, в качестве биомаркеров ОПП сегодня могут быть использованы низкомолекулярные белковые молекулы, которые либо легко преодолевают клубочковый фильтр и далее подвергаются полной реабсорбции в проксимальных канальцах, либо белки, входящие в состав самих клеток канальцев. При повреждении паренхимы почек концентрация этих белков в моче и даже в сыворотке крови может повышаться стремительными темпами и достигать очень высоких значений.

При малоинвазивном лечении МКБ существует угроза развития нарушений функции почек и ОПП. Это связано с возможным возникновением острой обструктивной уропатии, механическим повреждением почечной паренхимы и инфекцией мочевых путей. Как правило, большинство проведенных малоинвазивных эндоурологических вмешательств завершается успешно, и пациенты покидают лечебное учреждение в самые ранние сроки при отсутствии контроля за функцией почек. Если в первые дни после вмешательства функция почек все-таки подвергается оценке, то рутинно используемые маркеры, такие как мочевины и Cr сыворотки крови, не отражают степень повреждения почки и не позволяют судить о долгосрочных последствиях [1].

Преимуществами обсуждаемых выше биомаркеров является, во-первых, возможность раннего выявления ОПП до повышения уровня Cr в сыворотке крови [53], а во-вторых, способность обнаруживать неазотемические субклинические случаи [29]. Кроме того, по результатам S. Pillai и соавт., у 10% пациентов, перенесших перкутанную литотомию (ПНЛ), может развиваться ОПП с последующей трансформацией в хроническую болезнь почек у каждого пятого [54]. Это обстоятельство также свидетельствует о необходимости обязательного мониторинга функции почек в раннем послеоперационном периоде.

**Повреждение почек при перкутанной нефролитотомии.** Во время обеспечения хирургического доступа к конкрементам в полостной системе почки возникает локальное повреждение почечной ткани, что, очевидно, приводит к ишемии вследствие вазоконстрикции, вызванной механической травмой.

В экспериментальном исследовании R.K. Handa и соавт. было проведено сравнительное изучение показателей почечной гемодинамики и выделительной функции почек у самок свиней непосредственно перед чрескожной нефростомией и спустя 5 часов после ее выполнения с использованием различных вариантов дилатации нефроскопического канала. Независимо от способа дилатации СКФ, почечный плазматок и экскреция натрия с мочой значительно снизились в течение 5-часового периода наблюдения, примерно на 50%, 60 % и 80% соответственно. Примечательно, что в контралатеральной почке наблюдались изменения функции, аналогичные таковым в почке, подвергшейся вмешательству [55].

Факторам риска ухудшения функции почки после ПНЛ было посвящено исследование, в котором проведен анализ результатов лечения 200 пациентов с единственной почкой. Средний период наблюдения составил  $3 \pm 1,4$  года (диапазон от 2 до 8). Было обнаружено, что СКФ увеличилась с 57 до 64 мл/мин ( $p < 0,001$ ), однако у 15,5% пациентов отмечено ухудшение функции почек. Установлено, что множественные пункции и послеоперационные кровотечения являются независимыми факторами риска ухудшения функции почек в долгосрочной перспективе [56].

S. Pillai и соавт. сообщают о развитии ОПП у 9,2% из 509 пациентов, подвергшихся ПНЛ. Большие размеры и плотность конкрементов, коралловидный нефролитиаз, множественные пункции и более длительное время вмешательства были в значительной степени связаны с послеоперационным ОПП [54].

В то же время в исследовании J. Fulla и соавт. не было обнаружено значимой связи между продолжительностью операции и риском ОПП. Факторами риска ОПП после ПНЛ выступали исходный уровень Cr больше 1,54 мг/дл и дооперационный уровень гемоглобина менее 10,6 г /дл [57].

Раннее выявление степени поражения почек и прогнозирование ОПП способствуют скорейшему

началу лечения [58]. Хотя такие биомаркеры, как KIM-1, NGAL и L-FABP, применялись для оценки ОПП при самых разных патологических состояниях, их использование у пациентов, перенесших ПНЛ, пока не получило широкого распространения.

М. Daggülli и соавт. определяли в моче уровни KIM-1, NGAL, LFABP и Cr у подвергшихся ПНЛ пациентов с камнями почек, размер которых был больше 2 см. Биомаркеры определяли в моче, полученной за 2 часа до операции, через 2 и 24 часа после ее проведения. Средние значения соотношений KIM-1/Cr, NGAL/Cr, измеренные через 24 ч после операции, были статистически значимо выше дооперационного уровня. Средние значения соотношения LFABP/Cr не претерпевали статистически значимых достоверных изменений после ПНЛ [58]. В работе М. MohamadiSichani и соавт. выполнена оценка повреждения почек у 41 пациента с коралловидными камнями почек, подвергшихся ПНЛ. Уровни NGAL в моче измеряли за 2 часа до и через 12 часов после вмешательства, а Cr сыворотки – за 12 ч до и через 48 ч после операции. Произошло достоверное увеличение уровня Cr, снижение СКФ. Изменения уровня NGAL в моче были значительными ( $p < 0,02$ ): среднее значение выросло с 20,63 нг/мл (до операции) до 56,28 нг/мл (после процедуры ПНЛ) [59].

Ожидаемые последствия повреждающего воздействия на почечную паренхиму являются важным фактором, определяющим выбор метода хирургического лечения нефролитиаза. Изучив динамику уровней KIM-1 и миоинозитолоксигеназы (МИОХ) в сыворотке крови, у пациентов, перенесших ПНЛ и РИРХ, А. Altun и соавт. пришли к заключению, что процедура ПНЛ наносит больший ущерб почкам, чем РИРХ [60].

Однако концепция, согласно которой повреждение почек ведет к повышению уровня биомаркеров в раннем послеоперационном периоде, не столь однозначна. Степень повреждения почечных канальцев до и после проведения малоинвазивного лечения МКБ была изучена М. Balasar и соавт [61]. 60 пациентов с камнями почек размером 10–20 мм были разделены на три когорты в зависимости от вида вмешательства: ПНЛ, микро-ПНЛ, РИРХ. В образцах мочи, полученных до операции, через 4 часа и 14 дней после вмешательства, оценивали уровни KIM-1 и Cr, рассчитывали их соотношение. Было установлено, что KIM-1/Cr до операции выше, нежели чем на 14-й день после вмешательства. Чем больше размеры конкремента, тем выше значение KIM-1/Cr, а чем успешнее проведенное вмешательство (РИРХ или ПНЛ, но не микро-ПНЛ), тем более значимо снижение KIM-1/Cr с течением времени. Легко заметить, что в этом исследовании динамика KIM-1/Cr совершенно иная, нежели, чем в приведенных выше исследованиях [58–60]. Возможно, это связано с часто сопутствующей МКБ обструктивной уropатией. Так, в исследовании D. Olvera-Posada и

соавт. изучалась динамика KIM-1 и NGAL в моче у пациентов с гидронефрозом на фоне МКБ. Было установлено, что уровень KIM-1 был значительно выше у тех пациентов, у которых МКБ сопровождалась обструктивной уropатией. В послеоперационном периоде концентрация в моче KIM-1 снижалась, что, по мнению авторов, в первую очередь связано с ликвидацией обструкции, и KIM-1 является многообещающим биомаркером субклинического ОПП, связанного с обструктивной уropатией. На значения NGAL влияло наличие лейкоцитурii, что ограничивало его полезность у этой категории пациентов. [62].

Выводам об ограниченной полезности NGAL противоречат результаты исследования А. Ghadian и соавт., посвященного изучению функции единственной почки через 12 часов после перенесенной ПНЛ. Наряду с достоверным увеличением СКФ через 12 часов произошло достоверное снижение уровня Cys-C, Cr и NGAL. Такая динамика, по мнению авторов, обусловлена наличием единственной почки, функция, которой изначально подвергалась негативному воздействию вследствие МКБ, а проведенная ПНЛ в самые ранние сроки эту функцию улучшила [63].

**Повреждение почек при РИРХ.** Влияние этого малоинвазивного варианта лечения МКБ на функцию почек изучено недостаточно. G. Caddeo и соавт. анализировали частоту развития ОПП после РИРХ. Было установлено, что ОПП развивается почти в 3,6% случаев. Нужно отметить, что в данном исследовании оценка функции почек проводилась в позднем периоде на основании концентрации Cr в сыворотке крови [64].

Недостаточная изученность влияния подобных вмешательств на функцию почек в раннем послеоперационном периоде, возможно, связана с тем, что при РИРХ отсутствует очевидное механическое повреждение почечной паренхимы. Одним из ключевых факторов повреждения почечной паренхимы вследствие РИРХ является повышение гидростатического давления в полостной системе почки. Н. Jung и соавт. указывают, что базовое давление в почечной лоханке составляет в среднем  $10 \pm 4$  мм рт. ст. При простой уретерореноскопии (УРС) давление в полостной системе почки в среднем повышается до  $35 \pm 10$  мм рт. ст. Во время литотрипсии давление составляет  $54 \pm 18$  мм рт. ст., с пиками повышения, достигающими 328 мм рт. ст. В течение 5 минут стандартной УРС у одного пациента регистрировалось в среднем 83 пика повышения давления более 50 мм рт. ст. [65]. P.J. Osther и соавт. указывают, что среднее давление в полостной системе почки во время УРС находится в диапазоне 60–100 мм рт. ст. [66].

В исследовании N. Hoarau и соавт. при наблюдении за 163 пациентами, подвергшимися РИРХ, в течение  $15,5 \pm 11,5$  месяцев значительное ухудшение функции почек произошло лишь в 8 случаях (4,9%), а значи-

тельное улучшение функции почек - в 23 случаях (14,1%). Почечная функция страдала лишь в случаях, если выполненная операция была повторной или вмешательству предшествовала хроническая болезнь почек [67].

В.Н. Павлов и соавт., оценивая ОПП после уретеролитотрипсии, установили повышение уровня NGAL в моче более чем в два раза, что, по мнению авторов, может быть связано как с восстановлением оттока мочи из лоханки, так и с прямым повреждающий воздействием внутрилоханочной гипертензии во время вмешательства [68].

По мнению О. Dede и соавт., с точки зрения риска развития ОПП, РИРХ – безопасный метод. У 30 пациентов с камнями почек меньше 2 см до операции и через 2 и 24 ч после окончания вмешательства в моче были оценены уровни KIM-1, NAG, NGAL, L-FABP и Cr. Отношения NGAL/Cr и KIM-1/Cr достоверно увеличивались через 2 часа после операции по сравнению с исходным уровнем, но возвращались к нормальным значениям через сутки [69].

В пилотном исследовании S.F. Hughes у 37 пациентов, которым была выполнена плановая гибкая уретероскопия по поводу камней в почках, изучали концентрацию NGAL в сыворотке крови, полученной до операции, через 30 минут, 2 и 4 часа после ее завершения. Было продемонстрировано значительное увеличение уровней NGAL после гибкой уретероскопии ( $p = 0,034$ ) с пиковыми уровнями между 30 минутами и 2 часами после операции [70].

L. Stächele и соавт. у 21 пациента с камнями почек, подвергшихся РИРХ, исследовали динамику уровня 12 различных биомаркеров. В моче оценивали KIM-1, хемоаттрактантный протеин моноцитов-1 (MCP-1), NGAL, интерлейкин-18, кальбиндин, альбумин, кластерин, глутатион-S-трансферазу-п (GST-п),  $\beta$ -2-микроглобулин, остеопонтин, Cys-C и фактор трилистника-3 (TFF3). В образцах крови анализировали уровни Cr, Cys-C и мочевой кислоты. В послеоперационном периоде имело место значительное увеличение уровней кластерина, GST-п,  $\beta$ -2-микроглобулин, NGAL и Cys-C. Увеличение

было временным, и все маркеры нормализовались в течение 14 дней [71].

C. Mertoglu и соавт. для изучения влияния РИРХ на функцию почек использовали фермент МІОХ, являющийся канальцево-специфичным маркером ранней диагностики ОПП. Биохимические исследования сыворотки крови проводили до РИРХ, а также через 6 и 24 часа после завершения вмешательства. Увеличения концентраций Cr, Cys-C и МІОХ в послеоперационном периоде отмечено не было, что позволяет говорить о безопасности РИРХ. Более низкое значение МІОХ на 6-м часу по сравнению с исходным значением, более низкое значение МІОХ/Cr на 6-м часу по сравнению с 0-м и 24-м часами и более низкое значение Cys-C на 6-м часу по сравнению с 0-м и 24-м часами авторы объясняют проводимой инфузионной терапией в послеоперационном периоде [72].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа современной литературы можно констатировать, что любые малоинвазивные методы лечения МКБ могут привести к повреждению почек, которое далеко не во всех случаях сопровождается нарушением функции.

Механизмы повреждения почек при различных вариантах малоинвазивного лечения МКБ имеют специфические особенности, а краткосрочные и отдаленные последствия такого повреждения в настоящее время не определены. Иными словами, необходимы исследования влияния всех применяемых сегодня методов (ДУВЛТ, ПНЛ, РИРХ) на функцию почек как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Эффективность лечения МКБ заключается в достижении stone-free при условии минимального повреждения почки и ее функции, что делает очевидной необходимость проведения исследований, оценивающих влияние различных высокотехнологичных способов лечения МКБ на состояние почечных канальцев с использованием современных биомаркеров. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mykoniatis I, Sarafidis P, Memmos D, Anastasiadis A, Dimitriadis G, Hatzichristou D. Are endourological procedures for nephrolithiasis treatment associated with renal injury? A review of potential mechanisms and novel diagnostic indexes. *Clin Kidney J* 2020;13(4):531–41. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa020>.
2. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. ADQI 10 workgroup. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int* 2014;85(3):513–21. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.374>.
3. Kim SY, Moon A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomol Ther (Seoul)* 2012;20(3):268–72. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.268>.
4. Wellwood JM, Ellis BG, Price RG, Hammond K, Thompson AE, Jones NF. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activities in patients with renal disease. *Br Med J* 1975;3(5980):408–11. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5980.408>.
5. Endre ZH, Pickering JW. New markers of acute kidney injury: Giant leaps and baby steps. *Clin Biochem Rev* 2011;32(2):121–4.
6. Plummer DT, Ngaha EO, Wright PJ, Leathwood PD, Blake ME. The sensitivity of urinary enzyme measurements for detecting renal injury. *Curr Probl Clin Biochem* 1979;(9):71–87.
7. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V, Troth S, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol* 2010;28(5):478–85. <https://doi.org/10.1038/nbt.1623>.
8. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract* 2013;(2013):361078. <https://doi.org/10.1155/2013/361078>.
9. Abu Zeid AM, Mohammed DY, AbdAlazeem AS, Mohammed Seddeeq ASE, Elnaany AM. Urinary NGAL incorporation into Renal Angina Index for early detection of acute kidney injury in critically ill children. *J Clin Nephrol* 2019;(3):93–9. <https://doi.org/10.29328/journal.jcn.1001032>.
10. Assadi F, Sharbaf FG. Urine KIM-1 as a potential biomarker of acute renal injury after

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- circulatory collapse in children. *Pediatr Emerg Care* 2019;35(2):104–7. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000886>.
11. McLroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology* 2010;112(4):998–1004. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c3d3f>.
  12. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):149–73. <https://doi.org/10.2215/CJN.01300216>.
  13. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273(7):4135–42. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>.
  14. Hubank M, Schatz DG. Identifying differences in mRNA expression by representational difference analysis of cDNA. *Nucl Acids Res* 1994;22(25):5640–48. <https://doi.org/10.1093/nar/22.25.5640>.
  15. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3265–68. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp010>.
  16. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007;212(2):209–17. <https://doi.org/10.1002/path.2175>.
  17. Tian L, Shao X, Xie Y, Wang Q, Che X, Zhang M, et al. Kidney Injury Molecule-1 is elevated in nephropathy and mediates macrophage activation via the mapk signalling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2017;41(2):769–83. <https://doi.org/10.1159/000458737>.
  18. Кармакова Т.А., Сергеева Н.С., Кануков К.Ю., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Молекула повреждения почек 1 (KIM-1): многофункциональный гликопротеин и биологический маркер (обзор). *Современные технологии в медицине* 2021;13(3):64–80. [Karmakova T.A., Sergeeva N.S., Kanukov K.Yu., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review). *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine* 2021;13(3):64–80. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.08>.
  19. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2014;85(2):431–8. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.333>.
  20. Dieterle F, Sifare F, Goodsaid F, Papaluca M, Ozer JS, Webb CP, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol* 2010;28(5):455–62. <https://doi.org/10.1038/nbt.1625>.
  21. Ornellas FM, Ornellas DS, Martini SV, Castiglione RC, Ventura GM, Rocco PR, et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy accelerates renal ischemia-reperfusion injury recovery by modulating inflammatory, antioxidant and apoptotic related molecules. *Cell Physiol Biochem* 2017;41(5):1736–52. <https://doi.org/10.1159/000471866>.
  22. van Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gans RO, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;84(12):1625–30. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000295982.78039.ef>.
  23. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2329–37. <https://doi.org/10.2215/CJN.01910310>.
  24. Zhang PL, Mashni JW, Sabbiseti VS, Schworer CM, Wilson GD, Wolforth SC, et al. Urine kidney injury molecule-1: a potential non-invasive biomarker for patients with renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2014;46(2):379–88. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0522-z>.
  25. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;207(4):663–72. <https://doi.org/10.1111/apha.12054>.
  26. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaissier F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)* 2018;132(9):909–23. <https://doi.org/10.1042/CS20171592>.
  27. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmouder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010;28(5):436–40. <https://doi.org/10.1038/nbt0510-436>.
  28. Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases-review. *Kidney Blood Press Res* 2014;39(6):623–9. <https://doi.org/10.1159/000368474>.
  29. Sancho-Martinez SM, Blanco-Gozalo V, Quiros Y, Prieto-García L, Montero-Gómez MJ, Docherty NG, et al. Impaired tubular reabsorption is the main mechanism explaining increases in urinary NGAL excretion following acute kidney injury in rats. *Toxicol Sci* 2020;175(1):75–86. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa029>.
  30. Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Пьянкин С.С., Аревин А.Г., Калинин Д.В., и др. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):114–21. [Miroshkina I.V., Grickevich A.A., Baytman T.P., Pyanikin S.S., Arevin A.G., Kalinin D.V., et al. The role of markers of acute kidney damage in assessing kidney function with its ischemia. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya=Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):114–121. (In Russian)].
  31. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010;4(2):265–80. <https://doi.org/10.2217/bmm.10.12>.
  32. Zhang Y, Fan Y, Mei Z. NGAL and NGALR overexpression in human hepatocellular carcinoma toward a molecular prognostic classification. *Cancer Epidemiol* 2012;36(5):e294–299. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.05.012>.
  33. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010;36(3):452–61. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1724-9>.
  34. Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009;24(12):2387–92. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1279-6>.
  35. Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 2006;47(1):39–48. <https://doi.org/10.1007/BF03194597>.
  36. Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics* 2011;5(3):170–91. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-3-170>.
  37. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K. L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease. *Rinsho Byori* 2014;62(2):163–70.
  38. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2021;58(5):354–68. <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1879000>.
  39. Lipiec K, Adamczyk P, Świętochowska E, Ziara K, Szczepańska M. L-FABP and IL-6 as markers of chronic kidney damage in children after hemolytic uremic syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2018;27(7):955–62. <https://doi.org/10.17219/acem/70567>.
  40. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Matsui K, Yokoyama T, et al. Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta* 2013;(424):104–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.05.020>.
  41. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jansson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990;268(2):287–94. <https://doi.org/10.1042/bj2680287>.
  42. Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C – a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev* 2008;29(2):47–62.
  43. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):221–6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34487>.
  44. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009;75(6):652–60. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.638>.
  45. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65(4):1416–21. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x>.
  46. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47(11):2055–9.
  47. Xu Y, Ding Y, Li X, Wu X. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunol Cell Biol* 2015;93(5):4424–51. <https://doi.org/10.1038/ich.2014.121>.
  48. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепигаки Л.К. Экспрессия молекулярных маркеров острого повреждения почек в динамике экспериментальной ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(4):12–5. [Kit O.I., Franciyanc E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Expression of molecular markers of the acute kidney injury in the dynamics of experimental ischemia. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya=Experimental and Clinical Urology* 2014;(4):12–5. (In Russian)].
  49. Shukla AN, Juneja M, Patel H, Shah KH, Konat A, Thakkar BM, et al. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for early recognition of contrast induced nephropathy in Western Indians undergoing cardiac catheterization. *Indian Heart J* 2017;69(3):311–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijh.2016.12.010>.
  50. Kostic D, Beozzo GPNS, do Couto SB, Kato AHT, Lima L, Palmeira P, et al. The role of renal biomarkers to predict the need of surgery in congenital urinary tract obstruction in infants. *J Pediatr Urol* 2019;15(3):242.e1–242.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.03.009>.
  51. Mao W, Liu S, Wang K, Wang M, Shi H, Liu Q, et al. Cystatin C in evaluating renal function in ureteral calculi hydronephrosis in adults. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(1):109–21.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

https://doi.org/10.1159/000504441.

52. Кирпатовский В.И., Орлова Е.В., Харламова Л.А., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Фролова Е.В. Значимость динамического определения концентрации Цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):20–9. [Kirpatovskiy V.I., Orlova E.V., Kharlamova L.A., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Frolova E.V. The significance of dynamic detection of Cystatin C concentration in the blood as a marker of the risk of transition of acute kidney injury to chronic renal failure and the effectiveness of nephroprotective therapy. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):20–9. (In Russian)]. https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29.

53. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(1):147–55. https://doi.org/10.2215/CJN.12191213.

54. Pillai S, Kriplani A, Chawla A, Somani B, Pandey A, Prabhu R, et al. Acute kidney injury post-percutaneous nephrolithotomy (PNL): prospective outcomes from a university teaching hospital. *J Clin Med* 2021;10(7):1373. https://doi.org/10.3390/jcm10071373.

55. Handa RK, Matlaga BR, Connors BA, Ying J, Paterson RF, Kuo RL, et al. Acute effects of percutaneous tract dilation on renal function and structure. *J Endourol* 2006;20(12):1030–40. https://doi.org/10.1089/end.2006.20.1030.

56. El-Tabey NA, El-Nahas AR, Eraky I, Shoma AM, El-Assmy AM, Soliman SA, et al. Long-term functional outcome of percutaneous nephrolithotomy in solitary kidney. *Urology* 2014;83(5):1011–5. https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.12.025.

57. Fulla J, Prasanchaimontri P, Wright HC, Elia M, De S, Monga M, et al. Acute kidney injury and percutaneous nephrolithotomy: incidence and predictive factors. *World J Urol* 2022;40(2):563–7. https://doi.org/10.1007/s00345-021-03874-4.

58. Daggulli M, Utangaç MM, Dede O, Bodakci MN, Hatipoglu NK, Penbegül N, et al. Potential biomarkers for the early detection of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotripsy. *Ren Fail* 2016;38(1):151–6. https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1073494.

59. MohamadiSichani M, Tolou Ghamari Z Investigation of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) for early diagnosis of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotomy. *African J Urol* 2017;23(4):214–8.

60. Altun A, Bozkurt A, Erdogan A, Mertoglu C, Hirik E, Keskin E, Turan A. Comparison of serum Kim-1 and Miox levels in patients that underwent percutaneous nephrolithotomy and flexible ureterorenoscopy. *Urologia* 2022;915603221118458. https://doi.org/10.1177/03915603221118458.

61. Balasar M, Pişkin MM, Topcu C, Demir LS, Gürbilek M, Kandemir A, et al. Urinary kidney injury molecule-1 levels in renal stone patients. *World J Urol* 2016;34(9):1311–6. https://doi.org/10.1007/s00345-016-1765-y.

62. Olvera-Posada D, Dayarathna T, Dion M, Alenezi H, Sener A, Denstedt JD, et al. KIM-1 is a potential urinary biomarker of obstruction: results from a prospective cohort study. *J Endourol* 2017;31(2):111–8. https://doi.org/10.1089/end.2016.0215.

63. Ghadian A, Einollahi B, Ebrahimi M, Javanbakht M, Asadi M, Kazemi R. Renal function markers in single-kidney patients after percutaneous nephrolithotomy: A pilot study. *J Res Med Sci* 2022;27:17. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms\_880\_21.

64. Caddeo G, Williams ST, McIntyre CW, Selby NM. Acute kidney injury in urology patients: incidence, causes and outcomes. *Nephrourol Mon* 2013;5(5):955–61. https://doi.org/10.5812/numonthly.12721.

65. Jung H, Osther PJ. Intraluminal pressure profiles during flexible ureterorenoscopy. *Springerplus* 2015;4(4):373. https://doi.org/10.1186/s40064-015-1114-4.

66. Osther PJ, Pedersen KV, Lildal SK, Pless MS, Andreassen KH, Osther SS, et al. Pathophysiological aspects of ureterorenoscopic management of upper urinary tract calculi. *Curr Opin Urol* 2016;26(1):63–9. https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000235.

67. Hoarau N, Martin F, Lebdaï S, Chautard D, Culty T, Azzouzi AR, et al. Impact of retrograde flexible ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy on kidney functional outcomes. *Int Braz J Urol* 2015;41(5):920–6. https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0402

68. Павлов В.Н., Пушкарев А.М., Ракипов И.Г., Алексеев А.В., Насибуллин И.М. NGAL – ранний биомаркер острого повреждения почек после контактной уретеролитотрипсии. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(6):24–7. [Pavlov V.N., Pushkarev A.M., Rakipov I.G., Alekseev A.V., Nasibullin I.M. NGAL is an early biomarker of acute kidney injury after contact ureterolithotripsy. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan medical journal* 2013;8(6):24–7. (In Russian)].

69. Dede O, Dağguli M, Utangaç M, Yuksel H, Bodakci MN, Hatipoğlu NK, et al. Urinary expression of acute kidney injury biomarkers in patients after RIRS: it is a prospective, controlled study. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):8147–52.

70. Hughes SF, Moyes AJ, Lamb RM, Ella-Tongwiis P, Bell C, Moussa A, et al. The role of specific biomarkers, as predictors of post-operative complications following flexible ureterorenoscopy (FURS), for the treatment of kidney stones: a single-centre observational clinical pilot-study in 37 patients. *BMC Urol* 2020;(20):122. https://doi.org/10.1186/s12894-020-00693-4.

71. Stächele L, Stekhoven DJ, Birzele JA, Risch M, Strebel RT. Impact of retrograde intrarenal surgery on biomarkers that are associated with renal parenchyma injury, a preliminary study. *World J Urol* 2022;40(3):841–7. https://doi.org/10.1007/s00345-021-03909-w.

72. Mertoglu C, Bozkurt A, Keskin E, Gunay M. Evaluation of the effect of retrograde intrarenal surgery with myo-inositol oxygenase. *Pak J Med Sci* 2018;34(1):170–4. https://doi.org/10.12669/pjms.341.14094.

Сведения об авторах:

Белый Л.Е. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; Ульяновск, Россия; RINЦ AuthorID 214608; https://orcid.org/0000-0003-0908-1321

Клочков В.В. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; Ульяновск, Россия; RINЦ AuthorID 216897

Клочков А.В. – аспирант кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; Ульяновск, Россия; RINЦ AuthorID 585932

Вклад авторов:

Белый Л.Е. – концепция, написание текста, редактирование, 50%  
Клочков В.В. – написание текста, редактирование, 25%  
Клочков А.В. – сбор и обработка материала, написание текста, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 21.12.22

Результаты рецензирования: 17.03.23

Исправления получены: 28.04.23

Принята к публикации: 12.05.23

Information about authors:

Belyi L.E. – Dr. Sc., professor of department of hospital surgery, anesthesiology, reanimatology, urology, traumatology, orthopedics, Ulyanovsk State University; Ulyanovsk, Russia; RSCI AuthorID 214608; https://orcid.org/0000-0003-0908-1321

Klochkov V.V. – PhD, assistant professor of department of hospital surgery, anesthesiology, reanimatology, urology, traumatology, orthopedics, Ulyanovsk State University; Ulyanovsk, Russia; RSCI AuthorID 216897

Klochkov A.V. – postgraduate student of department of hospital surgery, anesthesiology, reanimatology, urology, traumatology, orthopedics, Ulyanovsk State University; Ulyanovsk, Russia; RSCI AuthorID 585932

Authors' contributions:

Belyi L.E. – concept, writing and editing the text, 50%  
Klochkov V.V. – writing and editing the text of the article, 25%  
Klochkov A.V. – collection and processing of material, writing the text, 25%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 21.12.22

Peer review: 17.03.23

Corrections received: 28.04.23

Accepted for publication: 12.05.23