

Безопасность применения мини-перкутанной нефролитотрипсии при крупных, множественных и коралловидных камнях почек: мониторинг маркеров почечных функций

И.И. Белоусов¹, А.Б. Сагакянц², П.В. Трусов^{1,3}, М.И. Коган¹

¹ Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия
² Лаборатория иммунофенотипирования опухолей. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

³ Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Государственное автономное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Белоусов Игорь Иванович, belrost_dept@mail.ru

Введение. Миниперкутанная нефролитотрипсия (м-ПНЛ) – относительно новый метод лечения нефролитиаза при размерах камней до 20 мм. Определение его возможностей в лечении камней почек большего размера представляет определенный интерес. Изучение влияния м-ПНЛ на почечную функцию при этом дополнит сведения о безопасности метода и может изменить стандартные показания к его применению.

Материалы и методы. Мини-ПНЛ выполнена 62 пациентам с множественными, крупными одиночными и коралловидными камнями почек. Изучена динамика креатинина, цистатина С, С-реактивного белка, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) и интерлейкина-18 в раннем послеоперационном периоде. Статистический анализ проведен методами непараметрической статистики.

Результаты. Наименьший системный воспалительный ответ отмечен при лечении множественных камней, максимальный – при м-ПНЛ коралловидного нефролитиаза. Зарегистрированные уровни исследуемых маркеров в группах после операции не превысили нормативных и были подобны по градиенту изменения концентрации. В то же время более выраженные исходные изменения функции почек и вероятность прогноза дальнейшего развития повреждения почечной функции более велика при лечении множественных камней почек.

Выводы. Исследуемые маркеры демонстрируют отсутствие значимой вариабельности в группах, между ними определяются статистически значимые коррелятивные зависимости. Наибольшая исходная степень нарушения почечной функции отмечается у пациентов с множественными камнями почек, что следует учитывать, планируя лечение данной категории пациентов. Тем не менее, м-ПНЛ обладает сравнимым влиянием на почечную функцию при лечении разнообразных по физическим свойствам камней, что расширяет возможности применения этого метода при лечении нефролитиаза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, камни почек, маркеры почечного повреждения, миниперкутанная нефролитотрипсия.

Для цитирования: Белоусов И.И., Сагакянц А.Б., Трусов П.В., Коган М.И. Безопасность применения мини-перкутанной нефролитотрипсии при крупных, множественных и коралловидных камнях почек: мониторинг маркеров почечных функций. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):92-99

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-92-99

Safety of mini-PNL in treatment of staghorn stones, large single and multiple kidney stones: monitoring markers of renal function

I.I. Belousov¹, A.B. Sagakyants², M.I. Kogan¹, P.V. Trusov^{1,3}

¹ Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don. Russia.

² Tumor immune phenotyping laboratory. The Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don. Russia.

³ Department of Radiologic Surgical Diagnostic and Treatment Methods. State Autonomous Institution of the Rostov Region «Regional Advisory and Diagnostic Centre». Rostov-on-Don. Russia.

Contacts: Belousov Igor Ivanovich, belrost_dept@mail.ru

Introduction. Minipercutaneous nephrolithotripsy (mini-PNL) is a relatively new method of treating nephrolithiasis with stone sizes up to 20 mm. Determining its capabilities in treating larger kidney stones is of special interest. Studying the effect of mini-PNL on renal function will supplement the safety information of the method and may change the standard indications for its use.

Materials and methods. Mini-PNL was performed in 62 patients with multiple, large single kidney stones and staghorn stones. The dynamics of creatinine, cystatin C, C-reactive protein, lipocalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL) and interleukin-18 in the early postoperative period was studied. Non-parametric statistics were used for statistical processing of results (Statistica 10.2; StatSoft Inc., USA).

Results. The smallest systemic inflammatory response was observed in the treatment of multiple stones, the maximum – with mini-PNL of staghorn stones. The registered levels of the studied markers in the groups after the operation did not exceed the standard ones and were similar in concentration gradient. At the same time, more pronounced initial changes in renal function and the likelihood of predicting further development of damage to the renal function are greater in the treatment of multiple kidney stones.

Conclusion. The studied markers demonstrate the absence of significant variability in the groups; statistically significant correlations are determined between them. The highest initial degree of impaired renal function is observed in patients with multiple kidney stones. These data should be considered when planning treatment for this category of patients. Nevertheless, mini-PNL has a comparable effect on renal function in the treatment of stones of various physical properties, which expands the possibilities of using this method in the treatment of nephrolithiasis.

Key words: nephrolithiasis, kidney stones, markers of kidney damage, minipercutaneous nephrolithotripsy, mini-PNL.

For citation: Belousov I.I., Sagakyants A.B., Kogan M.I., Trusov P.V. Safety of mini-PNL in treatment of staghorn stones, large single and multiple kidney stones: monitoring markers of renal function. Experimental and clinical urology 2019;(3):92-99

Лечение пациентов с крупными и коралловидными камнями почек всегда являлось трудной задачей. Разработка и внедрение в практику перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) позволило повысить эффективность лечения таковых больных и сделать эту методику приоритетной [1,2]. По опубликованным литературным данным эффективность ПНЛ варьируется в пределах 70 – 93% [3,4].

Уменьшение размеров современных эндоскопов диктуется желанием хирургов повысить безопасность ПНЛ. Это привело к внедрению в практику оперирующего уролога мини-перкутанной нефролитотрипсии (мини-ПНЛ) [5-7]. Однако, как и любое хирургическое вмешательство, мини-ПНЛ может сопровождаться различными осложнениями, к которым относятся кровотечение, перфорация чашечно-лоханочной системы почки, повреждение соседних органов, активация мочевой инфекции вплоть до развития уросепсиса, переход на «открытую» операцию и в редких случаях необходимость выполнения нефрэктомии [8-10].

Известно, что уменьшение диаметра почечного доступа приводит к большей сохранности почечной функции [11]. С учетом этого факта использование при нефролитотрипсии эндоскопов меньшего диаметра более оправдано. Однако эффективность и безопасность мини-ПНЛ в лечении крупных, в том числе коралловидных почечных камней продолжает изучаться. В этой связи проблема изучения острого повреждения почек (ОПП) при перкутанной хирургии нефролитиаза является весьма актуальной, а решение данного аспекта позволит не только оценить степень дисфункции органа, но и осуществить прогнозирование направления дальнейшего развития патологического процесса и эффективность проводимого лечения. В решении данной задачи важная роль принадлежит определению динамики изменения концентрации соответствующих маркеров структурной и функциональной целостности почек, позволяющей оценить латентный период нарушения почечной функции до появления клинических симптомов фактической почечной недостаточности [12,13].

Таким образом, для повышения безопасности эндоскопического чрескожного лечения пациентов с камнями почек важна не только оценка спектра хирургических осложнений, но и определение прогностической роли специфических маркеров ОПП при чрескожной хирургии нефролитиаза. *Целью* настоящего исследования является изучение безопасности мини-ПНЛ при лечении крупных и коралловидных камней почек на основе проведения мониторинга маркеров почечных функций в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная исследовательская работа представляет собой простое сравнительное неконтролируемое исследование,

разработанное и проведенное в соответствии с требованиями законодательства РФ, а также международных этических правил и предписаний, регламентирующих проведение клинических исследований с участием пациентов [14,15]. Протокол исследования был одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Мини-ПНЛ выполнена 62 пациентам по поводу множественных (Группа 1, n-11), крупных (Группа 2, размер камня более 20 мм, n-31) и коралловидных (Группа 3, n-20) камней. Эффективным считали лечение при условии полного удаления камня за один хирургический подход из одного перкутанного почечного доступа, произведенного в течение одной госпитализации. Пункцию выполняли через чашку, форма и расположение которой обеспечивали наиболее безопасный операционный доступ в полостную систему почки и максимальную реализацию цели операции.

В качестве биохимических маркеров почечной функции изучали сывороточные концентрации креатинина, цистатина С, С-реактивного белка (СРБ), липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), интерлейкина 18 (IL-18) (табл. 1). Оценку креатинина производили исходно и на 1, 3, 5-е сутки после операции. Концентрации СРБ, цистатина С, NGAL и IL-18 изучали до операции и спустя 12, 24 и 48 часов после нее. Исходная характеристика клинического материала в распределении по группам представлены в таблице 2. Статистически значимых отличий в возрасте, индексе массы тела в группах не отмечено, но таковые установлены при сопоставлении размеров и плотности камней.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета «STATISTICA 10» (StatSoft Inc., США), в анализе использовали непараметрическую статистику. Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты (проценты). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25 и 75 процентиля), в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Сравнение независимых переменных в группах проводили с помощью дисперсионного анализа методом Краскел-Уоллиса (Kruskal — Wallis) и медианного теста (модуль ANOVA). Для оценки статистической взаимосвязи двух признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank correlation coefficient).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность лечения в группах различалась. Чаще всего (96,8%) цели лечения удалось достигнуть при мини-ПНЛ одиночных крупных камней. Для множественных и коралловидных камней почки эффективность лечения составила 90,9% и 65,0%, соответственно. ■

Продолжительность операции в 1-й, 2-й и 3-й группах составила 70,0 [60,0; 80,0] минут (мин. 50,0 – макс. 95,0 минут), 60,0 [47,0; 70,0] минут (мин. 30,0 – макс. 115,0 минут) и 77,5 [60,0; 100,0] минут (мин. 35,0 – макс. 175,0) минут, соответственно. При этом статистически значимые отличия в этом показателе определены только для 2-й и 3-й групп ($p=0,01$), для 1 и 2 групп и 1 и 3 групп статистические значимости критерия Манн-Уитни составили 0,10 и 0,28, соответственно.

Изучение динамики концентраций исследуемых маркеров почечной дисфункции показало следующее:

Креатинин сыворотки крови. До операции этот показатель не имел статистически значимых межгрупповых различий, 98,0 [89,0; 117,0] мкмоль/л, 76,0 [71,0; 110,0] мкмоль/л и 88,5 [77,5; 99,5] мкмоль/л для 1-й, 2-й и 3-й групп, соответственно ($p=0,09$), несмотря на то, что частота дооперационной гиперкреатинемии была наиболее высокой в 3-й группе. В послеоперационном периоде, на 1-е,

Таблица 1. Методики и нормы определения биохимических почечных маркеров в исследовании

Table 1. Methods and norms for determining biochemical renal markers in a study

Маркеры Markers	Метод исследования Research method	Референсные значения, единицы измерения Reference values, units	Анализаторы, реагенты. Период оценки Analyzers, reagents. Evaluation period
Креатинин Creatinine	Энзиматический Enzymatic	Мужчины: Men: 55,0-104,0 мкмоль/л mkmol/l Женщины: Women: 40,0-90,0 мкмоль/л mkmol/l	Анализатор AU680, Beckman Coulter (США) Реагенты Beckman Coulter (США) AU680 analyzer, Beckman Coulter (USA) Reagents Beckman Coulter (USA)
С-реактивный белок C-reactive protein	Иммуно-турбидиметрический Immuno-turbidimetric	< 3,0 мг/л <3.0 mg/l	Анализатор специфических белков Specific Protein Analyzer IMAGE 800, Beckman Coulter (США) Реагенты Reagents: Beckman Coulter (США)
Цистатин С Cystatin C	Иммуно-турбидиметрический Immuno-turbidimetric	Мужчины Men: 0,63-0,95 мг/л mg/l Женщины: Women: 0,56-0,87 мг/л mg/l	Анализатор Sapphire-400, Hirose Electronic System (Япония) Реагенты: набор Alfresa Pharma Corporation (Япония) Sapphire-400 analyzer, Hirose Electronic System (Japan). Reagents: kit Alfresa Pharma Corporation (Japan)
NGAL	«Сэндвич»-метод твердофазного иммуноферментного анализа "Sandwich" method of enzyme- linked immunosorbent assay	37,0-106,0 нг/мл 37,0-106,0 ng/ml	Планшетный ридер Labsystems iEMS Reader MF, BioRad (Финляндия) Реагенты: набор реагентов Human NGAL ELISA TEST KIT, HyCult biotechnology (Нидерланды) Tablet reader Labsystems iEMS Reader MF, BioRad (Finland) Reagents: reagent kit Human NGAL ELISA TEST KIT, HyCult biotechnology (Netherlands)
Интерлейкин 18 Interleukin 18	«Сэндвич»-метод твердофазного иммуноферментного анализа "Sandwich" method of enzyme- linked immunosorbent assay	55-280 пг/мл 55-280 pg/ml	Планшетный ридер Labsystems iEMS Reader MF, BioRad (Финляндия) Реагенты: набор реагентов Human IL-18 ELISA, BENDER MEDSYSTEMS GMBH (Австрия) Tablet reader Labsystems iEMS Reader MF, BioRad (Finland). Reagents: reagent kit Human IL-18 ELISA, BENDER MEDSYSTEMS GMBH (Austria)

Примечание: HU – единицы Хаунсфилда, p – статистическая значимость (тест Kruskal-Wallis)

Note: HU – Hounsfield units, p – statistical significance (Kruskal-Wallis test)

Таблица 2. Характеристика пациентов **Table 2. Patient characterization**

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p
Возраст, лет Age, years	52 [47,0; 65,0]	59 [51,0; 63,0]	60 [56,5; 63,5]	0,09
Пол (мужчины / женщины), % Sex (men / women), %	18,2 / 81,8	32,3 / 67,7	45,0 / 55,0	
Частота гидронефроза, % Hydronephrosis, %	63,6	67,7	75,0	
Частота исходной гиперкреатинемии, % Initial hypercreatininemia, %	36,4	32,3	45,0	
Температура тела до операции, °C Body temperature to operations, °C	36,6 [36,6; 36,7]	36,6 [36,6; 36,8]	36,6 [36,6; 36,6]	0,39
Размер камня, мм Stone size, mm	28,0 [22,0; 32,0]	21,0 [21,0; 23,0]	33,5 [30,0; 40,0]	0,00
Плотность камня, HU Stone density, HU	793,0 [638,0; 934,0]	679,0 [540,0; 793,0]	892,5 [681,5; 1147,0]	0,01
Плотность <1000 HU, % Stone density, <1000 HU, %	81,8	87,1	65,0	
Плотность >1000 HU, % Stone density, >1000 HU, %	18,2	12,9	35,0	

Примечание: HU – единицы Хаунсфилда, p – статистическая значимость (тест Kruskal-Wallis)

Note: HU – Hounsfield units, p – statistical significance (Kruskal-Wallis test)

3-и и 5-е сутки градиенты изменения уровня креатинина в группах также были подобны, $p = 0,52; 0,75$ и $0,48$, соответственно (рис. 1).

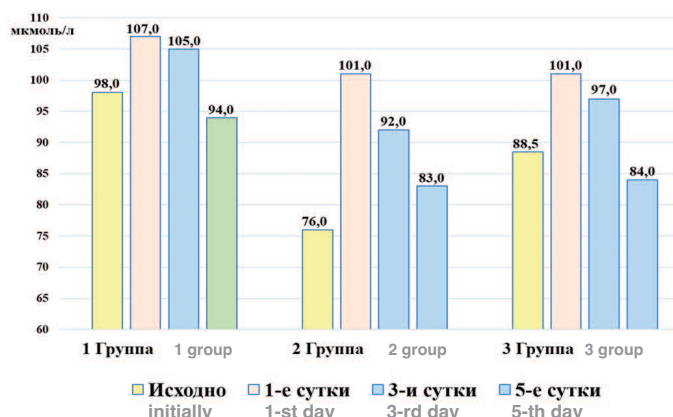


Рис. 1. Динамика уровня креатинина в группах
Fig. 1. Dynamics of creatinine levels in groups

Цистатин С. Несмотря на то, что статистически значимых различий в концентрации цистатина С при внутри- и межгрупповом сравнении не выявлено, выделяются некоторые особенности изменения данного показателя у пациентов. Так, исходная концентрация маркера у пациентов всех групп определялась на одинаковом уровне, но через 12 ч после проведения мини-ПНЛ у больных 2-й и 3-й групп значения показателя были выше, чем в 1-й группе на 30% и 34%, соответственно. Через сутки после оперативного вмешательства наблюдалась обратная картина – концентрация цистатина С во 2-й и 3-й группах становится ниже таковых значений у пациентов 1-й группы на 15% и 4,4%, соответственно. К концу 2-х суток наблюдения после хирургии концентрация цистатина С у пациентов 2-й группы становится на 20% ниже, чем у больных 1-й группы. В отличие от этого, у пациентов 3-й группы концентрация исследуемого мар-

кера была сравнима с таковой в 1-й группе, но превышала на 30% его значения во 2-й (табл. 3).

С-реактивный белок. Исходные значения СРБ повышены у пациентов всех исследуемых групп: в 1-й группе превышение нормативных значений определялось в 1,2 раза, тогда как во 2-й и 3-й группах превышение достигало 7,3 и 2,5 раз соответственно. После проведенного лечения у пациентов всех групп отмечено закономерное увеличение концентрации СРБ в сравнении с исходными значениями как реакция на хирургическую инвазию. Через сутки наблюдения повышение СРБ продолжалось во всех группах и достигло своего максимума через 48 ч после операции. Однако темпы прироста концентрации маркера в группах различались: у пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й концентрация СРБ через 12 ч, 24 ч, 48 ч была выше в 5,2; 3,9 и 3,0 раз, соответственно. В 3-й группе значения СРБ также превышали концентрации этого маркера у пациентов 1-й группы в 2,2; 2,3 и 2,5 раз соответственно, но были ниже, чем во 2-й группе в 2,3; 1,7 и 1,2 раза, соответственно этим же срокам наблюдения (табл. 4).

NGAL. Ни в одном из анализируемых случаев исходные концентрации NGAL не превышали нормативных значений, но при этом максимальная концентрация NGAL определялась в 1-й исследуемой группе, в то время как во 2-й и 3-й группах была ниже чем в 1-й на 15% и 12%, соответственно (различия не обладали статистической значимостью, $0,48 < p < 0,87$). Основные межгрупповые различия NGAL заключались в разнонаправленности вектора изменений маркера и в различиях его концентраций. Например, в 1-й группе зафиксировано снижение концентрации NGAL на 3,4 и 16,6% через 12 и 24 часов наблюдения, соответственно. К 48 часам интенсивность снижения уменьшилась и составила только 6,3% от

Таблица 3. Влияние мини-ПНЛ на концентрацию Цистатина С в зависимости от типа камней
Table 3. The effect of mini-PNL on the concentration of Cystatin C, depending on the type of stones

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	$p_{1-2} / p_{1-3} / p_{2-3}$
Цистатин С исходно, мг/л Cystatin C initially, mg/l	0,88 [0,71; 0,95]	0,91 [0,54; 1,07]	0,95 [0,76; 1,12]	0,92 / 0,40 / 0,42
Цистатин С через 12 ч, мг/л Cystatin C after 12 h, mg/l	0,67 [0,56; 0,85]	0,87 [0,73; 1,0]	0,9 [0,74; 1,05]	0,24 / 0,12 / 0,66
Цистатин С через 24 ч, мг/л, Cystatin C after 24 h, mg/l	0,91 [0,68; 1,11]	0,77 [0,66; 1,06]	0,87 [0,8; 1,18]	0,67 / 0,77 / 0,14
Цистатин С через 48 ч, мг/л Cystatin C after 48 h, mg/l	0,86 [0,66; 1,21]	0,69 [0,66; 0,88]	0,89 [0,74; 1,02]	0,52 / 0,72 / 0,12

Примечание: p – статистическая значимость (U-критерий Манн-Уитни)
Note: p - statistical significance (Mann-Whitney U-test)

Таблица 4. Влияние мини-ПНЛ на концентрацию СРБ в зависимости от типа камней
Table 4. The effect of mini-PNL on the concentration of CRP, depending on the type of stones

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	$p_{1-2} / p_{1-3} / p_{2-3}$
СРБ, исходно мг/мл CRP initially, mg/ml	3,5 [1,0; 6,0]	22,0 [0,4; 43,5]	7,6 [3,3; 10,2]	< 0,05
СРБ, через 12 ч мг/мл, CRP after 12 h, mg/ml	4,8 [4,8; 5,3]	25,1 [0,5; 49,7]	10,7 [8,0; 86,6]	< 0,05
СРБ, через 24 ч мг/мл CRP after 24 h, mg/ml	12,3 [0,6; 28,7]	48,0 [7,6; 88,3]	27,9 [22,8; 58,0]	< 0,05
СРБ, через 48 ч мг/мл CRP after 48 h, mg/ml	20,9 [15,3; 30,4]	62,4 [9,7; 115,0]	52,1 [36,6; 65,7]	< 0,05

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; p – статистическая значимость (U-критерий Манн-Уитни)
Note: CRP - C-reactive protein; p - statistical significance (U-test Mann-Whitney)

исходного значения. Во 2-й группе к 12 и 24 часам отмечено повышение значения маркера от исходного на 40,5% и 62,2%, соответственно. К 48 часам скорость прироста показателя снизилась и не превышала 45,9% от исходного значения. В 3-й группе прирост отмечен к 12 часам, 14,9% от исходного, затем его темп снизился до 6,5%, а к 48 часам концентрация NGAL существенно понизилась и стала на 14,9% меньше исходного значения (табл. 5).

Интерлейкин-18. Во всех исследуемых группах в определенные наблюдения сроки значения цитокина не превысили нормативные. Вместе с тем исходная максимальная концентрация отмечена у пациентов 1-й группы. Она превышала в 2,6 и 1,1 раза таковые значения во 2-й и 3-й группах, соответственно. В дальнейшем в 1-й группе концентрация маркера снизилась на 50,2%, 45,7% и 40,4% к 12, 24 и 48 часам наблюдения, соответственно. Во 2-й группе в эти же сроки наблюдалось полярное изменение концентрации IL-18 на 20,8%, 85,1 и 82,8%, соответственно. В 3-й группе темп снижения концентрации маркера к 12-и и 24 часам на 44,9 и 33,3% соответственно сменился его подъемом в итоге на 20,7% в сравнении с исходной концентрацией (табл. 6).

Межгрупповое сравнение искомым маркеров, дополненное корреляционным анализом, позволило установить некоторые закономерности.

Например, у пациентов с множественными камнями (1-я группа) сильная положительная корреляционная связь отмечена между плотностью камня с одной стороны и концентрациями сывороточного NGAL (12 ч после операции) и IL-18 во всех временных периодах [$0,900 < r < 0,915$ при $p \leq 0,037$] – с другой. Коррелятивных зависимостей между всем спектром определяемых маркеров почечной дисфункции во все сроки наблюдения выявить не удалось. В то же время сильные положитель-

ные корреляционные связи найдены между исходными концентрациями сывороточного креатинина и IL-18 ($|r|=0,900$ при $p=0,037$), концентрацией креатинина крови на 3 сутки и IL-18 через 48 ч после операции ($r=0,900$ при $p=0,037$). Сила этой связи еще более увеличилась при сопоставлении уровня креатинина сыворотки на 5-е сутки и IL-18 через 48 ч после операции ($r=0,975$ при $p=0,005$).

Каких-либо корреляций между возрастом и концентрациями изучаемых маркеров дисфункции почек у пациентов 1-й группы не обнаружено.

У пациентов с одиночными крупными камнями (2-я группа) выявлена сильная обратная коррелятивная зависимость между плотностью камня и концентрацией цистатина С через 12 ч и 48 ч после операции ($|r|=0,828$ при $p=0,042$). Обращает на себя внимание тот факт, что этот же показатель находится в сильной корреляционной связи с продолжительностью операции, причем наибольшая сила связи определяется через 48 ч после проведенного лечения ($|r|=0,986$ при $p=0,000$). Возраст пациентов слабо коррелировал с уровнем креатинина до лечения ($r=0,496$, $p=0,025$) и в 1-е сутки после такового ($r=0,384$ при $p=0,032$). В то же время корреляционная связь с концентрацией цистатина С до и через 12 ч. и 24 ч. после операции является сильной и статистически значимой, $r=0,943$ при $p=0,005$; $r=0,943$ при $p=0,005$ и $r=0,928$ при $p=0,008$ соответственно.

Таким образом, для крупных одиночных почечных камней характерно увеличение концентраций СРБ, NGAL и IL-18 в сыворотке крови как исходно, так и в рассматриваемые сроки наблюдения.

В случае лечения пациентов с коралловидными камнями (3-я группа) обнаружены корреляционные зависи-

Таблица 5. Влияние мини-ПНЛ на концентрацию NGAL в зависимости от типа камней

Table 5. The effect of mini-PNL on the concentration of NGAL depending on the type of stones

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	$p_{1-2} / p_{1-3} / p_{2-3}$
NGAL, до операции, нгр/мл NGAL, before surgery, ngr / ml	17,5 [13,3; 27,0]	14,8 [11,2; 17,9]	15,4 [10,95; 23,8]	0,48 / 0,68 / 0,87
NGAL, через 12 ч, нгр/мл NGAL, after 12 h., ngr / ml	16,9 [13,5; 18,9]	20,8 [17,1; 23,3]	17,7 [15,6; 21,4]	0,46 / 0,54 / 0,62
NGAL, через 24 ч, нгр/мл NGAL, after 24 h., ngr / ml	14,6 [6,6; 24,3]	24,0 [17,8; 30,5]	16,4 [13,1; 24,4]	0,27 / 0,54 / 0,31
NGAL, через 48 ч, нгр/мл NGAL, after 48 h., ngr / ml	16,4 [10,7; 18,1]	21,6 [15,2; 23,1]	13,1 [11,5; 18,4]	0,19 / 0,86 /

Примечание: NGAL - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, p – статистическая значимость (U-критерий Манн-Уитни)

Note: NGAL is lipocalin associated with neutrophil gelatinase, p is statistical significance (Mann-Whitney U-test)

Таблица 6. Влияние мини-ПНЛ на концентрацию IL-18 в зависимости от типа камней

Table 6. The effect of mini-PNL on the concentration of IL-18 depending on the type of stones

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	$p_{1-2} / p_{1-3} / p_{2-3}$
IL-18, до операции, пгр/мл IL-18, before surgery, pgr / ml	206,4 [159,6; 225,2]	80,4 [76,6; 157,8]	183,0 [69,0; 483,4]	0,02 / 0,76 / 0,04
IL-18, через 12 ч, пгр/мл, IL-18, after 12 h, pgr / ml	102,8 [100,8; 123,0]	97,2 [36,8; 100,8]	100,8 [34,8; 147,0]	0,57 / 0,95 / 0,90
IL-18, пгр/мл, через 24 ч IL-18, after 24 h, pgr / ml	112,0 [72,8; 235,4]	148,8 [128,6; 350,4]	122,0 [97,2; 274,0]	0,35 / 0,71 / 0,27
IL-18, пгр/мл, через 48 IL-18, after 48 h, pgr / ml	123,0 [71,0; 143,0]	147,0 [126,8; 270,8]	220,9 [170,0; 384,8]	0,18 / 0,05 / 0,39

Примечание: IL-18 – интерлейкин 18, p – статистическая значимость (U-критерий Манн-Уитни)

Note: IL-18 - interleukin 18, p - statistical significance (Mann-Whitney U-test)

мости между размерами камней и концентрациями IL-18 до и через 12 часов после мини-ПНЛ, $r=0,729$ ($p=0,025$) и $r=0,950$ ($p=0,000$), соответственно. В данной группе плотность камня с высокой степенью статистической значимости коррелировала с концентрацией цитокина IL-18 через 12 часов после операции ($r=0,656$ при $p=0,039$).

Наряду с этими данными выявлена сильная корреляционная связь между исходными значениями креатинина сыворотки и концентрацией цистатина С до операции и через 24 и 48 часов после, $r=0,644$ при $p=0,044$; $r=0,824$ при $p=0,003$ и $r=0,705$ при $p=0,022$, соответственно. Подобная зависимость прослеживалась и с концентрацией IL-18 через 48 часов после проведения мини-ПНЛ, $r=0,840$ при $p=0,002$.

Корреляционный анализ позволил установить средней силы положительную коррелятивную зависимость между концентрациями креатинина сыворотки через сутки после мини-ПНЛ с одной стороны и цистатина С и NGAL, определяемых через 12 часов после вмешательства, с другой, $r=0,654$ при $p=0,04$ и $r=0,670$ при $p=0,033$ соответственно. Наряду с этим показатели сывороточного креатинина на 3 и 5 сутки характеризовались наличием сильных статистически значимых корреляционных связей с концентрацией NGAL до и через 24 часа после мини-ПНЛ, $r=0,761$ при $p=0,028$; $r=0,833$ при $p=0,01$; $r=0,814$ при $p=0,01$ и $r=0,850$ при $p=0,007$, соответственно.

Других статистически значимых зависимостей между исследуемыми показателями с одной стороны и возрастом, индексом массы тела и другими основными характеристиками обследованных по результатам проведенного корреляционного анализа не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие камней в почках нередко сопровождается нарушениями структурно-функциональных характеристик органа, а проводимое оперативное лечение по их удалению с доступом к камню через паренхиму почки еще более снижает функциональные резервы органа, запуская развитие различной степени выраженности воспалительной реакции. Исходя из этого, различия в размерах камней при равном диаметре чрескожного доступа в полостную систему почки может определять разнообразие повреждений почечной функции.

Креатинин крови считается одним из наиболее надежных маркеров в отношении диагностики устойчивых нарушений клубочковой фильтрации и достоверно отражает состояние почечной фильтрации [16]. В связи с полученными данными создается впечатление, что наибольшая степень нарушения функциональной организации отмечается при наличии множественных камней в почках, поскольку исходный уровень креатинина в этой группе пациентов наиболее высок. Об этом свидетельствует и сохранение дисфункции до 3-х суток послеопе-

рационного периода с максимумом выраженности уже в первые. Подобные, но менее выраженные реакции наблюдаются и при коралловидных камнях. При одиночных крупных камнях почки наибольший градиент концентрации креатинина (исходно – 1-е сутки), вероятно, отображает большую сохранность почечной функции у этих пациентов. Наряду с этим изменения креатинина в группах на 1-е, 3-и и 5-е сутки наблюдения оказались сравнимы и не имели статистически значимых отличий ($p>0,05$), что свидетельствует о достаточном почечном резерве у большинства исследуемых пациентов при всех анализируемых типах камней. Тем не менее, некоторые авторы указывают на внутри- и межиндивидуальную вариабельность обмена креатинина, тем самым отмечая трудность использования данного показателя в диагностике заболеваний почек [13], поскольку значимое увеличение его концентрации может не выявляться, по крайней мере, в течение 24 ч после ОПП в связи со значительной его инерционностью [17].

Концентрация цистатина С в сыворотке крови, в отличие от креатинина, не зависит от массы тела, пола, возраста. Как эндогенный биомаркер почечной функции он близок к идеальному и показывает лучшие результаты в сравнении с креатинином [18,19]. Исходя из этого и принимая во внимание, что в группах не было статистически значимых различий концентрации этого показателя и ни в одном из наблюдений параметры Цистатина С не превысили нормативные, можно заключить, что на почечную функцию при мини-ПНЛ оказывается минимальное, но главное, сравнимое повреждающее действие.

СРБ рассматривается в качестве основного, хотя и достаточно неспецифичного, маркера воспаления, его концентрация повышается в течение 6–12 ч от начала развития повреждения/воспаления и достигает максимума ко вторым суткам. Считается, что СРБ является одним из наиболее объективных маркеров воспаления [20,21]. На рисунке 2 представлены значения СРБ в виде отношения фактических данных к нормативным, что демонстрирует изменение градиента концентрации СРБ в группах. Наименьшая скорость прироста показателя

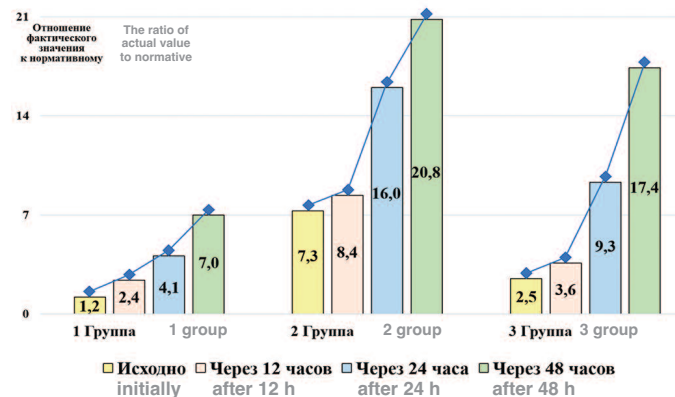


Рис. 2. Изменения С-реактивного белка в искомые сроки наблюдения
Fig. 2. Changes in C-reactive protein at the desired observation time

отмечается в случае литотрипсии множественных камней почек, что отображает наиболее безопасное течение послеоперационного периода. В остальных случаях наибольший воспалительный ответ получен при литотрипсии одиночных крупных камней, однако направленность повышения СРБ в этой группе сравнима с таковой в группе пациентов с коралловидным нефролитиазом. Отличия заключаются только в абсолютных значениях показателя, но и исходные данные по СРБ существенно выше именно при одиночных камнях почек.

Другим маркером, позволяющим оценивать почечную дисфункцию, является NGAL. У здорового человека NGAL в крови не определяется либо имеется в небольших концентрациях в разных тканях или органах с активированными эпителиальными клетками [22]. Существует мнение, что по увеличению концентрации NGAL в сыворотке крови возможно прогнозировать развитие ОПП [23,24].

Как уже говорилось, превышения нормативных значений концентрации этого маркера в нашем исследовании не установлено ни в одном из наблюдений, что может свидетельствовать о минимальном риске развития ОПП при выполнении мини-ПНЛ вне зависимости от типов камней. С другой стороны, совокупность более высокого исходного уровня креатинина при множественных камнях почек и максимальной концентрации NGAL у этих же пациентов может свидетельствовать о большем риске развития ОПП в послеоперационном периоде после нефролитотрипсии.

Ранее было отмечено, что структурно-функциональные нарушения почечной функции в послеоперационном периоде, закономерно запуская воспалительные реакции, сопровождаются изменением цитокинового статуса, отражающего особенности реализации активности иммунной системы. Опубликованные литературные данные свидетельствуют, что увеличение концентрации ИЛ-18 в раннем послеоперационном периоде позволяет предсказать развитие ОПП в течение ближайших 24 часов с вероятностью до 73%. Также установлено, что повышение концентрации ИЛ-18 опережает повышение концентра-

ции креатинина сыворотки крови на 48- 72 часа [13]. В нашем исследовании у всех пациентов отмечены нормативные показатели этого цитокина, что дополняет вывод, сделанный по результату анализа цистатина С о минимизации риска развития ОПП после выполнения мини-ПНЛ вне зависимости от формы и размеров почечных камней. В то же время, с учетом исходных значений ИЛ-18, риск развития ОПП был наиболее высоким при множественных камнях, минимальным – при хирургии одиночных крупных камней. Промежуточную позицию занимали больные с коралловидными камнями почки.

ВЫВОДЫ

Продолжительность мини-ПНЛ определяется размером и плотностью камней. Однако статистически значимой зависимости между этими показателями и уровнем креатинина в динамике не обнаружено. Плотность камня характеризовалась наличием корреляции средней силы с содержанием цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови через 12 часов после операции. Изменения концентраций NGAL и цистатина С в группах подобны, что свидетельствует о сравнимой тяжести угнетения почечной функции. При этом более высокие концентрации ИЛ-18 при размерах камней >30 мм свидетельствуют о формировании структурных нарушений, сопровождаемых инициацией воспалительной реакции, которая, однако, не находит отражения в снижении фильтрационной способности почек в этом случае. Кроме того, статистически значимых коррелятивных связей между динамикой исследуемых биохимических маркеров и размерами камней при множественных и крупных камнях не обнаружено, однако при наличии коралловидных конкрементов положительная корреляционная связь отмечается с содержанием провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови, определяемого до и после 12 часов после оперативного вмешательства. Результаты исследования демонстрируют сравнимое влияние мини-ПНЛ на почечную функцию при лечении как мелких, так и крупных камней, что расширяет возможности использования этого метода. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, Dretler SP, Kahn RI, Lingeman JE, et al. Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel summary report on the management of staghorn calculi. The American Urological Association Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel. *J Urol* 1994;151(6):1648–51. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35330-2
- Diri A, Diri B. Management of staghorn renal stones. *Ren Fail* 2018; 40(1):357–362. doi: 10.1080/0886022X.2018.1459306.
- Türk C, Skolarikos A, Neisius A, Petřík A, Seitz C, Thomas K. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. *European Association of Urology*, 2019 [internet publication]. URL: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis>.
- Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005;173(6):1991–2000. doi: 10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a
- Рогачиков В.В., Нестеров С.Н., Ильченко Д.Н., Тевлин К.П., Кудряшов А.В. Перкутанная нефролитотомия: прошлое, настоящее, будущее... *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;2:58–66. [Rogachikov V.V., Nesterov S.N., Ilchenko D.N., Tevlin K.P., Kudryashov A.V. Percutaneous nephrolitholapaxy: past, present, future... *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2016;2:58–66. (In Russian)].
- Abdelhafez MF, Bedke J, Amend B, ElGanainy E, Aboulella H, Elakkad M, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy (PCNL) as an effective and safe procedure for large renal stones. *BJU Int* 2012;110(11 Pt C):E1022–6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11191.x.
- Tepeler A, Başbüyük İ, Tosun M, Armağan A. The role of ultra-mini percutaneous nephrolithotomy in the treatment of kidney stones. *Turk J Urol* 2016;42(4):261–6. doi: 10.5152/tud.2016.32644
- Vicentini FC, Serzedello FR, Thomas K, Marchini GS, Torricelli FCM, Srougi M, et al. What is the quickest scoring system to predict percutaneous nephrolithotomy outcomes?

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- A comparative study among S.T.O.N.E score, guy's stone score and croes nomogram. *Int Braz J Urol* 2017; 43(6):1102-9. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0586.
9. Kallidonis P, Panagopoulos V, Kyriazis I, Liatsikos E. Complications of percutaneous nephrolithotomy: classification, management and prevention. *Curr Opin Urol* 2016;26(1):88-94. doi: 10.1097/MOU.0000000000000232
10. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011;25(11):11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424.
11. Loftus CJ, Hinck B, Makovey I, Sivalingam S, Monga M. Mini versus standard percutaneous nephrolithotomy: the impact of sheath size on intrarenal pelvic pressure and infectious complications in a porcine model. *J Endourol* 2018;32(4):350-3. doi: 10.1089/end.2017.0602.
12. Gaião SM, Paiva JAOC. Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29(3):373-81. doi: 10.5935/0103-507X.20170051.
13. Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Пьяникин С.С., Аревин А.Г., Калинин Д.В., Демидова В.С., Теплов А.А. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):114-21. [Miroshkina I.V., Gritskevich 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. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2018;4:114-21. (In Russian)].
14. Helsinki Declaration of the World Medical Association. Ethical principles of medical research involving human and animals as a subject. Adopted at the 18th General Assembly of the Military Medical Academy, Helsinki, Finland, June 1964, recent changes made at the 64th General Assembly of the Military Medical Academy, Fortaleza, Brazil, October 2013. [internet publication]. Available from: http://rosgmu.ru/wp-content/uploads/2014/12/WMA_Helsinki.pdf.
15. ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика (GCP). 2. Принципы надлежащей клинической практики (GCP). Утвержден: Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 года N 232-ст. [GOST 52379-2005 Good Clinical Practice (GCP). 2. Principles of Good Clinical Practice (GCP). Approved: Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of September 27, 2005, N 232-st. (In Russian)]
16. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *Практическая медицина* 2014; 3(79):22-7. [Alekseev A.V., Gilmanov A.G., Gatiyatullina R.S., Rakipov I.G. Current biomarkers of acute kidney damage. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2014; 3(79):22-7. (In Russian)].
17. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(8):720-8. doi: 10.3109/15563650.2011.615319.
18. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков Ю.Г. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология* 2016;20(1):79-104. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.S., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov I.G. et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nefrologiya = Nephrology* 2016;20(1):79-104. (In Russian)].
19. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина* 2014;1(4):125-130. [Urazayeva L.I., Maksudova A.N. Biomarkers of early renal injury: review of literature. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2014;1(04/14):125-130. (In Russian)].
20. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8(4):R234-42. doi: 10.1186/cc2877
21. Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc* 2004;67(5):217-221.
22. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482(1-2):272-83. doi: 10.1016/s0167-4838(00)00152-7
23. Якубцевич Р.Э., Спас В.В., Протасевич П.П. Современные подходы к оценке острого повреждения почек (новые критерии оценки почечного повреждения). Часть 2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2016;3(55):6-11. [Yakubtsevich R.E., Spas V.V., Protasevich P.P. Contemporary approaches to the assessment of acute kidney damage (new criteria for assessing kidney damage). Part 2.] *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University* 2016;3(55):6-11. (In Russian)].
24. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365(9466):1231-8. doi: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X

Сведения об авторах:

Белусов И.И. – д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. AuthorID: 243123. belrost_dept@mail.ru

Belousov I.I. – Dr. Sc., associate professor, professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0674-9429. belrost_dept@mail.ru

Сагакянц А.Б. – к.б.н., доцент, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. AuthorID: 426904

Sagakyants A.B. – PhD, associate professor. Head of tumor immune phenotyping laboratory. The Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia

Трусов П.В. – заочный аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного автономного учреждения Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр»

Trusov P.V. – correspondence postgraduate student of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia. Head of the Department of Radiologic Surgical Diagnostic and Treatment Methods of the State Autonomous Institution of the Rostov Region «Regional Advisory and Diagnostic Centre»

Коган М.И. – д.м.н., профессор, Залуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. AuthorID 189415

Kogan M.I. – Dr. Sc., professor, Honoured Worker of Science of Russia, Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1710-0169

Вклад авторов:

Белусов И.И. – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи

Сагакянц А.Б. – разработка дизайна исследования

Трусов П.В. – отбор пациентов для исследования согласно заданных критериев, их наблюдение, сбор результатов обследований, обзор публикаций по теме.

Коган М.И. – общее руководство исследованием, объединение полученных данных, анализ полученных данных

Authors' contributions:

Belousov I.I. – developing the research design, article writing

Sagakyants A.B. – developing the research design

Trusov P.V. – selection of patients for research according to the given criteria, their observation, collection of examination results, review of publications on the topic.

Kogan M.I. – general management of the study, combining the obtained data, analysis of the obtained data

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 5.08.19.

Received: 5.08.19.

Принята к публикации: 2.09.19.

Accepted for publication: 2.09.19.