

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РЫЧКОВ ИВАН ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

ВЫБОР МЕТОДА ЛИТОТРИПСИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛОТНОСТИ
МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ И АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ПОЧЕК

14.01.23 — урология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Назаров Тоирхон Хакназарович

Санкт-Петербург 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Современное состояние проблемы мочекаменной болезни	12
1.2 Минералогические методы исследования мочевых камней.....	13
1.3 Место двухэнергетической компьютерной томографии в диагностике уролитиаза	18
1.4 Применяемые методы литотрипсии в зависимости от плотности мочевых камней и анатомо-функционального состояния почек	23
1.5 Современное представление о методах диагностики и профилактики повреждений почек при литотрипсии	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1 Общая характеристика групп исследования и описание применяемых методов диагностики.....	38
2.2 Лабораторные и инструментальные методы диагностики	41
2.3 Характеристика выполненных способов литотрипсии	56
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АНАТОМО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И МИНЕРАЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ.....	62
ГЛАВА 4. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЛИТОТРИПСИИ.....	69
4.1 Динамика изменения РТМЛ в подгруппах до и после проведения литотрипсии	79
4.2 Оценка селективной протеинурии в подгруппах до и после проведения литотрипсии	83
4.3 Динамика изменения ИЛ-18 в подгруппах до и после проведения литотрипсии.....	87

4.4 Динамика изменения NGAL в подгруппах до и после проведения литотрипсии.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Проблема уролитиаза в настоящее время сохраняет свою актуальность благодаря широкому распространению в мире, занимая в структуре урологических заболеваний 30–50%. Более 60% заболеваний мочекаменной болезнью отмечается в 25–60 лет [6, 22, 61, 121]. Благодаря развитию фундаментальных наук и техническому прогрессу проблемы уролитиаза изучаются на высоком научном уровне. Оперативное лечение мочекаменной болезни включает различные виды дезинтеграции камней почек и их литоэкстракцию. В этом плане малоинвазивные операции повсеместно занимают лидирующие позиции, однако вопрос выбора метода дробления конкрементов при разной их плотности, а также с учетом морфофункционального состояния почек по настоящее время остается дискуссионным [105, 124]. Так, развитие эндоскопических методов удаления камней привело к снижению ятрогенных осложнений, однако литотрипсия камней высокой плотности ведет к повышению риска повреждения интерстиция, нарушениям в микроциркуляции паренхимы почек, а в последующем к угнетению функции почек [31, 76, 84, 96, 109].

Оптимизация диагностического подхода в раннем определении степени повреждения верхних мочевых путей принадлежит молекулярным маркерам. Очевидно, что внедрение в рутинную практику современных методов диагностики позволит улучшить результаты лечения больных мочекаменной болезнью (МКБ) [52, 58, 129].

Следует учитывать тот факт, что эффективность дробления камня зависит не только от опыта хирурга, применяемой техники, но и от плотности камня. Определение плотности конкремента *in vivo* стало доступно еще в 1980-е годы благодаря внедрению спиральной компьютерной томографии. В настоящее время в клинической практике доступна технология сканирования с одновременным применением двух энергий — так называемая двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ). Первый такой сканер появился в 2006 году, сейчас же доступно 3 типа ДЭКТ-сканеров, которые позволяют различать разнородные

материалы и ткани со схожей электронной плотностью, однако отличающиеся по степени поглощения фотонов. При помощи этого свойства возможно как идентифицировать камень, так и описать его биохимический состав. Таким образом, компьютерная томография с двумя энергиями с высокой степенью чувствительности способна различать уратные и неуратные уролиты, благодаря чему возможен персонифицированный подход к лечению пациента с уролитиазом [54, 121, 123].

МКБ в структуре причин инвалидизации среди урологических нозологий составляет от 6 до 14% [7]. Дискутабельными проблемами являются утрата трудоспособности, длительные реабилитационные сроки после литотрипсии, высокая частота рецидивирования уролитиаза — от 35 до 38%, а также неудовлетворительная эффективность метафилактики МКБ [45, 98, 124].

С учетом высокой актуальности проблемы уролитиаза создание и усовершенствование новых методов диагностики, способов удаления камней, а также профилактических мероприятий, направленных на снижение риска осложнений, приобретают остросоциальную значимость.

Учитывая вышесказанное, настоящая исследовательская работа выполнена с целью повышения качества диагностики и эффективности литотрипсии у пациентов с МКБ.

Степень разработанности темы исследования

Диссертационная работа написана на основании результатов исследования 294 пациентов, страдающих мочекаменной болезнью. Выводы и клинические рекомендации представленной диссертации базируются на результатах достаточного количества исследуемых. План обследования и лечения пациентов с уролитиазом соответствует цели и задачам исследования. Достоверность подтверждена статистической обработкой результатов исследования, которые в свою очередь научно обоснованы.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных мочекаменной болезнью путем усовершенствования методов диагностики и профилактики повреждений почек при проведении литотрипсии.

Задачи исследования

1. Усовершенствовать комплекс диагностических исследований с целью оценки повреждений почек до и после проведения литотрипсии при мочевых камнях различной плотности.

2. Провести сравнительный анализ результатов двухэнергетической компьютерной томографии и биоминералогических исследований мочевых камней.

3. Определить критерии выбора оптимального метода литотрипсии и оценить ее эффективность в зависимости от плотности мочевых камней.

4. Разработать эффективный метод профилактики повреждений почек при проведении контактной литотрипсии.

Научная новизна

Усовершенствован сочетанный диагностический комплекс биомаркеров мочи и крови, повышающий информативность о повреждении почек до и после литотрипсии при камнях различной плотности.

Разработана классификационная вариация плотности мочевых камней, которая позволяет минимизировать осложнения во время и послеоперационном периодах.

Разработан новый эффективный способ проведения контактной литотрипсии.

Теоретическая и практическая значимость

Использование биомаркеров повреждения почек в клинической практике дает возможность оценить в послеоперационном периоде степень повреждения почек, а также применять полученные данные в прогнозировании исхода послеоперационного периода.

Разработаны классификационная вариация плотных камней и клинические рекомендации по литотрипсии, которые позволяют оптимизировать лечение больных уролитоазом, снизить риск развития послеоперационных осложнений.

Разработанный новый способ профилактики повреждения почек при контактной литотрипсии мочевого камня в клинической практике значительно улучшает результаты лечения больных уролитоазом.

Методология и методы исследования

Представленная на защиту диссертационная работа выполнена в рамках этических норм и с учетом принципов доказательной медицины. Методология научно-исследовательской работы включает определение объема выборки, разработку дизайна исследования, применение средств статистической обработки результатов исследования. Работа выполнена с применением современных методов диагностики и лечения пациентов с уролитоазом.

После комплексного обследования больных с использованием различных аппаратных методов проведен статистический анализ полученных данных. Статистической программой предусмотрен большой выбор алгоритмов и методов,

что позволило выполнить всестороннюю обработку и анализ данных. В нашем случае получены данные исходного состояния больных, а также данные в различные временные периоды после проведения курса лечения. Массив данных был подготовлен таким образом, что позволял сравнивать результаты у различных групп пациентов при разных методах лечения. На все виды исследований и лечение получено информированное согласие пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Внедренные в клиническую практику биомаркеры повреждения почек позволяют объективно отразить степень травматического воздействия камня и проводимой литотрипсии на почку.

2. Двухэнергетическая компьютерная томография и биоминералогическое исследование мочевых камней с высокой точностью определяют химический состав камня, что позволяет выбрать оптимальный метод литотрипсии.

3. Разработанный новый способ профилактики повреждения почек при литотрипсии мочевых камней значительно снижает риск повреждения почки и последующих осложнений, улучшая результаты лечения больных с уролитиазом.

Внедрение результатов исследования в практику

На основании результатов исследования усовершенствован способ комплексной диагностики и разработан новый способ (патент РФ № 2018128435) лечения больных с уролитиазом для уменьшения риска развития повреждений почек во время литотрипсии. Разработанный в диссертационной работе современный комплекс диагностики и профилактики повреждений почек при уролитиазе внедрен в практическую деятельность врачей-урологов в клинике

урологии больницы Петра Великого, СПб ГБУЗ "Городская многопрофильная больница №2", СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки. Результаты настоящего исследования используются в преподавательской деятельности при подготовке клинических ординаторов по урологии, а также на циклах по усовершенствованию врачей урологов на кафедре урологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в диссертационную работу заключается в изучении отечественной и зарубежной литературы и написании обзора по исследуемой теме, определении цели, задач исследования, формировании дизайна научно-исследовательской работы, выборе материалов и разработке методов исследования. Формирование проблемы исследования базируется на самостоятельном выполнении диагностических процедур, анализов, а также лечения пациентов, с последующим анализом полученных данных, формулировке выводов и практических рекомендаций, оформлении научных статей и тезисов, написании и оформлении диссертационной работы.

Апробация результатов работы

Материалы диссертационной работы доложены на XV Конгрессе Российского общества урологов «Урология в XXI веке» (Санкт-Петербург, 2015), 3-й Научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, 2017), XIII международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2018), XVIII Конгрессе Российского общества урологов и Российско-Китайского форума по урологии

(Екатеринбург, 2018), XIII междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (Санкт-Петербург, 2018), XXXIV Congress Europe Association of Urology (EAU) (Barcelona, Spain, 2019), XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2019» (Москва, 2019), XIX Конгрессе Российского общества урологов (Ростов-на-Дону, 2019).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Выполненная диссертационная работа по теме и методам исследования, научным положениям соответствует паспорту научной специальности 14.01.23 «Урология».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 научных публикаций, из них 11 работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 1 публикация в международной печати. Издано 1 учебное пособие. Получен патент РФ на изобретение №2687593 от 15.05.2019 г. «Способ лечения больных нефролитиазом с плотными камнями».

Объем и структура диссертации

Диссертация освещена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав результатов исследования, заключения, выводов,

практических рекомендаций и списка литературы, в который включено 184 источника (97 отечественных и 87 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное состояние проблемы мочекаменной болезни

Учитывая динамику и развитие научно-технического прогресса, можно констатировать, что уролитиаз по-прежнему является актуальной нозологией урологии. МКБ часто имеет упорное и рецидивирующее течение. На сегодняшний день применение принципов доказательной медицины, а также привлечение специалистов смежных областей к изучению данной проблемы позволяет изучать уролитиаз на высоком уровне. Внедрение эндоскопических и малоинвазивных методик удаления мочевого камней дало возможность урологам решить многие задачи, а также открыть новые горизонты для последующих научных открытий и исследований [4, 6, 18, 51, 91].

В настоящее время в развитых странах зарегистрировано около 400 тыс. человек на 10 млн больны мочекаменной болезнью [83]. В 2018 году в России заболеваемость уролитиазом составила 727,8 случаев на 100 тыс. населения, при этом прирост каждый год составляет около 2–3% [55]. В Российской Федерации эндемичными регионами по уролитиазу являются такие, как Поволжье, Кавказ, Урал, также увеличение заболеваемости уролитиазом отмечается среди всех социальных групп населения [25].

Достаточно давно известна связь возраста и пола с мочекаменной болезнью. Уролитиаз чаще развивается у людей в трудоспособном возрасте (35–50 лет), а одним из факторов риска является мужской пол [48, 167]. Мужчины и женщины страдают уролитиазом в отношении 2:1, что связано с высокой степенью насыщенности мочи, а также влиянием эстрогенов у женщин на кристаллизацию в почках [128].

В 1/3 случаев уролиты локализуются в обеих почках, а при одностороннем поражении чаще обнаруживаются в правой почке. Количество камней варьиabelно и может насчитывать от 1 до 100, а в единичных случаях и более 1000. Размер конкремента может быть от нескольких миллиметров, а порой

достигать 10 см и более. В литературе имеется информация о массе камней около 2 кг [86]. Учитывая высокую вероятность рецидива уролитиаза, отмечено, что после того как впервые имело место самостоятельное отхождение камня, вероятность повторного отхождения составляет 25–50%, при этом вероятность повторного камнеобразования в первый год — 15%, на 5-й год — 35%, через 10 лет — более 50% [99]. После появления первичных признаков уролитиаза вероятность всех рецидивов составляет более 60% уже через 3 года.

На сегодняшний день от 3 до 8% пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), требующие программного гемодиализа, — это пациенты с МКБ, что говорит о том, что уролитиаз по-прежнему является одним из основных заболеваний, приводящих к ХПН [128, 170]. Также отмечается высокий уровень так называемых скрытых форм ХПН. Так, авторитетные авторы при обследовании более 2000 пациентов с уролитиазом отметили увеличение креатинина у 1,7% (33) пациентов более 177 мкмоль/мл [41, 170].

Закономерно, что рост заболеваемости уролитиазом прямо пропорционально повышает финансовые затраты на лечение. Затраты на амбулаторную консервативную терапию и стационарное (оперативное) лечение, а также борьбу с возможными осложнениями при МКБ составляют значимую часть бюджета в развитых странах во всем мире, которая возрастает ежегодно, тем самым во многом определяя концептуальные изменения в тактике лечения [32, 81, 133]. Уролитиаз приводит к снижению работоспособности, а следовательно, и производительности труда. Также остается серьезной медико-социальной проблема — утрата трудоспособности (временная или стойкая), которая заставляет исследовать новые факторы этиологии и патогенеза, методов диагностики, лечения и профилактики осложнений [23, 43, 163, 171].

1.2 Минералогические методы исследования мочевых камней

Для того чтобы лучше разобраться в патогенезе уролитиаза и в последующем составить индивидуальный алгоритм лечения пациента, важно

изучить минеральный состав уrolитов, а также механизм образования конкрементов [6, 83, 85, 158]. В настоящее время биоминералогия активно развивается как наука, которая изучает состав, строение, условия образования и роста конкрементов. В современной урологии существует большое количество способов анализа уrolитов, при этом возможен анализ как *in vivo*, так и *in vitro*. Все это способствует определению тактики терапии больного, позволяет оценить риски рецидива уrolитиаза и последующие профилактические и метафилактические меры камнеобразования [69, 82]. В последнее время произошел большой скачок в развитии технологий, были усовершенствованы методы физико-химического анализа уrolитов, программное обеспечение для сверхточного анализа свойств крови и мочи. К таковым относят фотонную денситометрию и лазерный микроанализ, однако из-за своей дороговизны применение этих методов следует рассматривать в каждом конкретном случае.

Впервые химический состав уrolитов был описан в 1841 году В. А. Басовым, однако до сих пор классификация уrolитов является актуальным вопросом урологии. Сегодня всемирно признанная классификация камней по химическому составу — оксалатные, фосфатные, уратные, карбонатные, цистиновые, ксантиновые и др.

Для анализа состава и структуры уrolитов *in vitro* используют как физические, так и химические методы.

Имеется ряд косвенных признаков, на основании которых можно делать некие суждения о химическом составе камней в организме больного с МКБ. В частности, инфекционно-воспалительные процессы в мочевой системе почти всегда являются основанием для проявления фосфатных камней. Проводились масштабные бактериологические исследования камней из солей фосфора, и было определено, что до 93% камней являются еще и инфицированными определенной флорой, которая может приводить к разложению мочевины. Если наблюдаются рецидивы болезни, то при этом химический состав камней тоже чаще всего фосфатный. Оксалаты (моногидрат и дигидрат) встречаются и при нормокальциурии, и при гиперкальциурии [37]. Если же камни являются

мочекислыми, то примерно в половине случаев это сопровождается той же гипер(урико или кальций)урией и совокупным снижением уровня рН. Если имеет место мочевая инфекция, то с вероятностью 90% это приведет к проявлениям струвита либо карбонатапатита. Так, исследования, проводимые с 1999 года, показывают, что чрезмерный рост содержания карбонатапатита в камнях связан с бактериями, и гораздо реже такое происходит из-за нарушения метаболизма [35, 78, 110].

Это позволило выявить примерно следующее соотношение: до 30% камней составляют ураты (мочекислые), до 48% — оксалаты, 22% — фосфаты. Лишь очень малая часть, менее 1%, приходится на камни из цистина. В дальнейшем подобные исследования проводились и в ряде других стран, и они подтверждают полученные данные, что большинство мочевых камней имеют кальций-оксалатную природу [59, 147].

Открытия, сделанные в различных науках, от физики до геологии, со временем позволили глубже понять структурный состав мочевых камней. Структурно их можно разделить на три основные части: оксалаты, фосфаты и ураты — причем каждый вид делится на несколько специфических, например, апатиты и струвиты относятся к фосфатным камням. Другие минералы, такие как цистиновые, крайне редко встречаются в мочевых камнях [57, 73].

Что касается определения структуры и состава таких камней, то проще всего их определить при помощи рентгена, что чаще и делают на практике. Камни ураты не выявляются на обзорной урограмме, поэтому их состав таким образом не диагностируют. Для остальных разновидностей рентгеновский снимок позволяет получить достаточно много полезной информации — интенсивность тени, форму краев и т.д. Эти данные находятся в прямой зависимости с минеральным составом мочевых камней и с их расчетной плотностью [40, 50].

При помощи химического анализа, проведя некоторые химические реакции, за счет качественного обнаружения ионов или их группировок возможно дифференцировать оксалаты, ураты и фосфаты. Спектрофотометрия позволяет оценить количественное содержание различных веществ в конкременте.

Существует ряд физических методов исследования уролитов: рентгеноструктурный и петрографический методы, спектральный метод, включающий инфракрасную (ИК) спектрофотометрию и спектрометрию ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопию), растровая электронная микроскопия. Применяя вышеуказанные методы сочетано, возможно получить полную информацию об исследуемом объекте.

Широкое распространение получила ИК-спектрофотометрия за счет высокой специфичности (более 90%), быстроты исследования, а также благодаря малому количеству исследуемого материала.

В 1951 году Г. С. Гребенщиков изучил применение метода кристаллографии в описании структуры уролитов. Этот метод позволяет, помимо определения минерального состава, изучить структурные и текстурные особенности камня, а также условия его формирования. Для выполнения исследования изготавливают шлифы камней по методам кристаллографии, а также применяют иммерсионные жидкости и поляризационные микроскопы.

В изучении конкрементов также применяется растровая электронная микроскопия для определения структуры конкрементов, их рельефа и состава. Структура камней может быть слоистой, массивной или пористой. От структуры зависит плотность камня; так, например, пористые камни являются самыми мягкими, а самыми плотными считаются камни с массивной структурой.

Еще один способ исследования мочевых камней — анализ их твердости. Для этого подходят простые физические инструменты, такие как микротвердомер, и известная шкала твердости Мооса. Так, достоверно известна твердость всех основных типов мочевых камней: для уратов это от 30 до 120 МПа, для фосфатов — от 54 до 72 МПа, для оксалатов — от 30 до 250 МПа. Во многом диапазоны твердости перекрываются, поэтому исследование проводят и по отношению к ядру камня, и к его периферическим слоям. Нужно учитывать и то, что камень вполне может иметь смешанный тип происхождения. Многие исследования показывают, что твердость еще больше зависит от структуры камня, чем от его состава. По своей структуре конкременты сильно различаются от

массивных до пористых. Если камни имеют смешанную природу, их структура будет слоистой. Более твердыми являются оксалаты, а самые мягкие по всем параметрам — струвиты и карбонатапатиты, образующиеся на фоне инфекции мочевых путей [19, 27].

К современным дорогостоящим методам исследования относятся фотонная денситометрия и лазерный микроанализ. Лазерный микроанализ работает по принципу: лазерный луч испаряет поверхность исследуемого камня, потом разряд искры возбуждает появившийся газ, а дальше проводится микроанализ уже этого газа. Это очень точный метод, который позволяет полностью определить качественный состав мочевых камней, вплоть до любых имеющихся примесей. А метод фотонной денситометрии использует еще более редкий инструмент — фотонный поглотитель. Пучок фотонов пропускают через конкремент, а после этого анализируют специальным детектором. Такой анализ позволяет получить точные данные о толщине камня, его минеральном составе, частично о структуре. К сожалению, с примесями данный метод работает пока неудовлетворительно. Анализ проводят путем сопоставления полученных спектрограмм с существующими спектрограммами неких эталонных известных минералов, например тех же фосфатных солей, апатитов и др. При наличии примесей вопрос частично решается использованием спектрограмм других эталонных камней с примесями, с уже известным и определенным их соотношением [104, 183, 168].

Наиболее резистентны к фрагментации при проведении дистанционной литотрипсии (ДЛТ) вевеллит, цистин и фосфат кальция по сравнению с уролитами других химических составов (дигидрат оксалата кальция, струвит и др.), после которой остаются крупные фрагменты камней, значимо реже способные самостоятельно отходить [120, 159, 160, 172, 184].

Также существует ряд факторов, которые нужно учитывать при проведении ДЛТ: уролит размером более 2 см, радиоденсивность при компьютерной томографии (КТ) более 900–1000 HU, локализация в нижней группе чашечек, а также аномалии развития почки и расстояние до камня более 10 см [162]. С учетом вышеперечисленных факторов, влияющих на течение ДЛТ,

малоинвазивные операции (контактная литотрипсия) рассматриваются как метод выбора при оперативном лечении данной группы пациентов [105, 124].

1.3 Место двухэнергетической компьютерной томографии в диагностике уролитиаза

Значимая роль в диагностике мочекаменной болезни принадлежит лучевым методам. Компьютерная томография (КТ) — это лучевой метод послойного получения изображения объекта, основанный на измерении разности ослабления рентгеновского излучения различными по плотности тканями и последующей компьютерной обработке. Данный метод был описан А. McCormack в 1962–1963 гг. и реализован в Англии под руководством G. Hounsfield в 1967–1971 гг., за что была присуждена Нобелевская премия по медицине и биологии в 1979 году [50].

Для определения состава камня *in vivo* до внедрения в клиническую практику КТ использовались обычно клиничко-лабораторные методы диагностики. Так, внедрение в повседневную практику спиральной компьютерной томографии (СКТ) в конце 1980-х позволило преодолеть ряд существенных недостатков и ограничений диагностики мочекаменной болезни и дало толчок дальнейшему развитию метода.

В настоящее время КТ является «золотым стандартом» в диагностике уролитиаза, значимо превосходя такой классический метод, как экскреторная внутривенная урография. В 1984 году В. Hillman сделал заключение о высоком потенциале КТ для определения химического состава мочевых конкрементов и выбора метода лечения пациентов с МКБ. Известно, что авторы в исследовании *in vitro* при помощи КТ успешно отличали камни мочевой кислоты, оксалата кальция и струвиты. Компьютерная томография в настоящее время является методом выбора при диагностике уролитиаза, по мнению многих авторов, так как позволяет для выбора тактики лечения пациента определить достоверно

локализацию уrolита, его плотность, а также вероятный биохимический состав [54, 67, 101, 112].

Относительно недавно получила распространение технология сканирования при одномоментном применении двух энергий. Первый клинический сканер с двумя источниками был представлен в 2006 году фирмами Somatom Definition AS+, Siemens AG, Forchheim (Германия). В сканерах такого типа системы сбора смонтированы в одном устройстве, каждая система имеет свою собственную рентгеновскую трубку, генератор излучения, детектор и устройства управления, при этом, например, система охлаждения и система построения изображения объекта являются общими [122, 145].

На сегодняшний день распространены три типа сканеров с применением двух энергий, которые технически различаются, для получения наборов данных.

1. Двухэнергетический сканер с двумя источниками энергии, которые установлены ортогонально, работают на разном напряжении и имеют соответствующие детекторы.

2. Одностанционный двухэнергетический сканер с быстрым переключением напряжения во время сканирования, то есть быстрое чередование между установками высоких и низких значений киловольт.

3. Двухканальный сканер с одним источником энергии и с двумя слоями энергочувствительных детекторов.

В первые годы открытия двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) существовала система с последовательной съемкой и получением двух изображений при разном напряжении, однако из-за множества недостатков — длительность сканирования, наличие артефактов от движения за счет дыхания, низкое разрешение получаемого изображения, сложности обработки полученной информации — данная методика не получила распространения в клинической практике [142].

Компьютерная томография с применением двух энергий способна различать разнородные материалы и ткани со схожей электронной плотностью, однако отличающиеся по степени поглощения фотонов; при помощи этого

свойства возможно как идентифицировать камень, так и описать его биохимический состав [22, 111, 114]. Данные при ДЭКТ получаются посредством источника рентгеновского излучения, который генерирует излучение с различными параметрами, и детекторов, улавливающих кванты при разной энергии, что предоставляет возможность охарактеризовать исследуемый материал не только за счет его радиоденсивности, но также энергии поглощаемого фотонного пучка и элементарного состава.

При ДЭКТ, благодаря использованию двух источников энергии, возможно получить два изображения исследуемой области с применением различного напряжения рентгеновской трубки, тем самым для исследуемого объекта также имеются две различные плотности по шкале Хаунсфилда. К примеру, при сканировании с применением одной энергии йод и костная ткань будут иметь схожую плотность, а при применении низкого напряжения (например, 50 кВ) этот показатель будет отличаться [136]. Тем самым, ДЭКТ позволяет измерить плотность при различных энергетических спектрах, а затем для того чтобы охарактеризовать качественно и количественно материал — сравнить полученные данные с библиотекой данных уже известных материалов в этих спектрах. По результатам выполненной КТ ряд известных авторов выделяют 4 группы уролитов [7]:

- 1) уролиты более 1200 HU (высокой плотности) — основными компонентами являются вевеллит (50%) с различными примесями до 15% (витлокит, гидроксилapatит, хлорапатит);
- 2) уролиты 800–1200 HU (средней плотности) — основными компонентами конкрементов являются апатит (30–40%), вевеллит (20–30%) и струвит (10–30%);
- 3) уролиты 400–800 HU (низкой плотности) — основными компонентами данной группы конкрементов являются комбинации — витлокит-струвит, а также струвит-apatит, при этом примерно в 20% случаев может обнаруживаться около 20% вевеллита;

- 4) уролиты плотностью ниже 400 НУ — это конкременты, состоящие из мочевой кислоты.

При этом камни, относящиеся к различным классам (например, фосфаты и оксалаты), или камни одного класса, но с различным химическим составом (витлокит и гидроксилapatит, струвит и апатит), могут находиться в одном интервале радиоденсивности, либо уролиты одного класса и состава (например, струвит и апатит) могут иметь различную плотность по шкале Хаунсфилда. Поэтому достоверный прогноз в идентификации биоминерального состава камня на основании их плотности возможен лишь при камнях из мочевой кислоты [115, 117, 118, 148, 164, 166].

Учитывая вышесказанное, следует отметить, что одним из главных минусов стандартной КТ является невозможность достоверного определения состава уролитов *in vivo*, а следовательно, нельзя определить тактику предоперационного лечения пациента с уролитиазом [2, 7, 38].

Широкое распространение в клинической практике в настоящее время получила КТ с применением двух энергий и радиоденситометрией, позволяющей идентифицировать биохимический состав конкрементов, определить их рентгенологическую плотность, а также предполагаемый химический состав *in vivo*, что в свою очередь способствует правильному выбору тактики лечения пациентов, а также метода оперативного вмешательства. Также при применении такого вида томографии с высокой чувствительностью можно различить уратные и неуратные камни [116, 121].

Ряд авторитетных авторов считают, что посредством проведения ДЭКТ возможно отличить *in vivo* уратные камни от уролитов другого состава с вероятностью более 90%, а при использовании фильтров и различного напряжения рентгеновской трубки (135 и 80 кВ) это возможно в 100% случаев [106, 138, 152].

По мнению ряда отечественных ученых, при уролитиазе методом выбора является компьютерная томография [15].

В клинической практике КТ с применением двух энергий выполняется для оценки химического состава конкремента для решения о дальнейшей тактике лечения пациентов с уролитиазом. В ходе выполнения ДЭКТ регистрируются различные параметры, благодаря чему и происходит идентификация структуры конкремента:

- плотность по шкале Хаунсфилда при высоком и низком напряжении источника излучения;
- двухэнергетическое отношение (ДЭО) рассчитывается как частное плотности материала на низком напряжении рентгеновской трубки ($\rho_{НП}$) и плотность на высоком напряжении рентгеновской трубки ($\rho_{ВП}$) [113]:

$$\text{ДЭО} = \rho_{НП} / \rho_{ВП}.$$

Современные научные работы с применением ДЭКТ говорят о ее эффективности в идентификации конкрементов, содержащих мочевую кислоту и кальцийсодержащих уролитов. По данным X. Zheng и соавт. (2016) на основании метаанализа 9 работ, включающих более 600 конкрементов, чувствительность и специфичность ДЭКТ равна 95,5 и 98,5% соответственно [123]. При этом для кальцийсодержащих конкрементов эти данные составили 99,4 и 97,3% соответственно. В другом исследовании A. Spek и соавт. (2016) приходят к выводу, что чувствительность ДЭКТ для уратных и неуратных конкрементов равна 98% [121]. Важно отметить, что радиоденсивность не коррелировала с составом конкрементов. В настоящее время при клиническом применении ДЭКТ важна подробная характеристика минерального состава уролита на основе данных, получаемых при сканировании, обладающая большой диагностической ценностью. Следует отметить, что в имеющихся работах отсутствует цельность результатов, что не позволяет сделать конкретные выводы о возможностях КТ с применением двух энергий в оценке минерального состава уролитов. ДЭКТ достоверна в отношении идентификации мочекислых камней и кальцийсодержащих конкрементов, однако имеются данные, отражающие пересечение некоторых показателей, характерных для конкрементов разных типов, что отрицательно сказывается на способности ДЭКТ прогнозировать

состав камня. Известно, например, что идентификация струвитных конкрементов весьма затруднительна, а погрешности могут быть связаны с отсутствием стандартов в исследованиях разных авторов и небольшими объемами выборки. С. Thomas и соавт. (2010) в своем ретроспективном исследовании (40 пациентов) оценивали показатель ДЭО при использовании ДЭКТ, с помощью которого удалось достоверно, с высокой чувствительностью и специфичностью отличить уратные конкременты, а также кальцийсодержащие и цистиновые после проведения ИК-спектроскопии. При этом у 38 пациентов состав был верно определен при ДЭКТ, а чувствительность составила 100% [176].

Аналогичное заключение сделали S. Acharya и соавт. (2015), выполнив сканирование 70 пациентам, при этом в их исследовании был сделан акцент на дифференциальную идентификацию *in vivo* кальцийсодержащих конкрементов, в том числе устойчивого к литотрипсии МОК [138].

Аналогичное исследование выполнено G. Hidas и соавт. (2010), которые исследовали группу из 27 пациентов с использованием ДЭКТ и применением параметра ДЭО. По результатам проведенного исследования ДЭО для уратов составило менее 1,1, для оксалатных конкрементов — более 1,24, а для цистинов — от 1,1 до 1,24, при этом для струвитов этот показатель совпадал с конкрементами, содержащих кальций, вследствие чего их диагностики была затруднительна [116]. В исследовании *in vitro* В. Matlaga и соавт. (2008) также подтвердили высокую диагностическую ценность ДЭКТ в идентификации фосфата кальция, оксалата кальция и уратных камней [146].

1.4 Применяемые методы литотрипсии в зависимости от плотности мочевых камней и анатомо-функционального состояния почек

Первые сообщения о ретроградном дроблении конкрементов с использованием ригидного уретроскопа появлялись уже в 1980-х годах. Однако, учитывая их несовершенство и высокую травматичность данной техники,

широкое распространение уретеролитотрипсия получила лишь через 10 лет. Из-за несовершенства методики эндоскопического удаления конкрементов почек только в 1990-х годах после усовершенствования оборудования урологи вернулись к данному типу операций [65]. После внедрения фиброскопов урологам стало доступно осматривать чашечно-лоханочную систему (ЧЛС), при этом полностью возможно изучить ЧЛС в 94% случаев [84, 93, 134].

На сегодняшний день существует множество способов дезинтеграции и удаления камней почек — контактная уретеролитотрипсия, перкутанная нефролитотрипсия, дистанционная литотрипсия, лапароскопические методики уретеро(пиело)литотомии. Всевозможные подходы к лечению уролитиаза говорят о существующей проблеме выбора метода литотрипсии при разной плотности и размерах конкрементов, и этот вопрос вызывает дискуссию. Установлено, что перкутанная нефролитотрипсия является одной из самых эффективных методик при больших размерах камня, однако для этого требуется формирование нефростомического хода, что само по себе высокотравматично, а также может осложняться развитием кровотечения, повреждением плевры и др.

Открытие и внедрение лазеров в урологии позволило производить дробление камней в любом отделе ЧЛС за счет применения гибких волокон, которые сохраняют изгиб фиброуретроскопа при введении их по рабочему каналу.

Ретроградная нефролитотрипсия позволяет удалять камни, локализованные в лоханке или в ЧЛС без нарушения оттока мочи и плотностью выше 1000 НУ, при этом не нанося прямого вреда паренхиме почки, как при перкутанной нефролитотрипсии [64, 90].

Некоторые авторитетные авторы считают, что ретроградную нефролитотрипсию возможно использовать при уролитах менее 2,0 см, если они локализованы в лоханке или верхней группе чашечек, а также при камнях до 1,0 см нижней группы чашечек вне зависимости от степени нарушения оттока мочи, а также выраженности угнетения функции почки. По их мнению, развитие воспалительных осложнений прямо пропорционально зависит от времени

вмешательства и возникает на фоне пиеловенозных рефлюксов и наиболее часто при уролитах более 2 см и плотностью выше 1000 НУ [76, 93, 140].

По данным С. В. Попова и соавт. (2010, 2011), анализ возникающих осложнений при контактной литотрипсии с использованием лазерной энергии показал, что травматическое повреждение, а в некоторых случаях перфорация происходят в тех случаях, когда лазер применяется локально в месте стояния камня, где имеется отек и воспалительный процесс окружающих его тканей, при этом возникновение этих осложнений возможно даже после однократного импульсного воздействия [13, 16, 125].

По данным литературы нет единого мнения авторов в отношении длительности операции при сравнении пневматической и лазерной литотрипсии [156, 157]. Так, по данным R. Ganesamoni и соавт. (2012), она примерно одинакова [147].

Р. Р. Фатихов и соавт. (2009) в своей работе использовали ретроградную нефролитотрипсию у 87 пациентов. Авторы делают вывод, что эффективность ее ниже при конкрементах средней и нижней групп чашечек, так как при применении ригидных инструментов нижняя чашечка недоступна, а использование фиброуретроскопа малоэффективно. При этом успешное использование ретроградной нефролитотрипсии возможно при комбинации с ДЛТ [93].

В 1976 году Ch. Chaussy с соавт. при изучении ударно-волновых энергий создали рефлектор, который фокусирует излучаемую энергию на расстоянии, в результате этого открытия был создан первый дистанционный литотриптор. Уже 2 марта 1980 года были проведены первые испытания в Мюнхене [107]. В СССР под руководством академика РАМН Н. А. Лопаткина в НИИ урологии впервые ДЛТ была выполнена 4 ноября 1987 года.

В клинической практике метод ДЛТ в начале 1980-х годов привел к уменьшению количества как открытых операций, так и эндоскопических. Дистанционная литотрипсия основана на разрушении конкрементов в теле пациента за счет сфокусированной ударной энергии, генерируемой в аппарате.

Применение ДЛТ ограничено размерами уrolита ЧЛС до 2 см, которые не вызывают обструкцию, также дистанционная фрагментация проводится у пациентов без признаков острой уропатологии. Несмотря на то что ДЛТ малоинвазивна и долгое время являлась методом выбора, в настоящее время стало очевидно, что не во всех случаях возможно достичь положительного результата, также нередко необходимы повторные сеансы дробления с предварительным дренированием чашечно-лоханочной системы. Ряд авторов описывают различные осложнения после применения ДЛТ: макрогематурия, снижение микроциркуляции паренхимы почки, угнетение ее функции [28, 70].

В настоящее время ДЛТ успешно применяется в клинической практике [1, 29, 72, 83, 149, 161]. ДЛТ выполняют при помощи аппаратов, которые создают импульс энергии в виде ударной волны и оказывающее на него давление около 150–160 кПа, которое приводит к его фрагментации. На сегодняшний момент известно несколько типов литотриптеров для дистанционной литотрипсии:

- по способу образования ударных волн (пьезоэлектрический, электромагнитный, лазерный, микровзрывной и электрогидравлический эффекты);
- по фокусировке ударной волны (металлический рефлектор, акустическая линза, решетка из пьезоэлементов на полусфере);
- по характеру формирования изображения камня и контроля за дроблением (рентгеноскопия, ультразвук) [72, 161].

При проведении ДЛТ существуют также недостатки, несмотря на неинвазивность методики. Так, даже после одного сеанса литотрипсии возможны травма почки, обострение пиелонефрита или же обструкция фрагментами камня мочевыводящих путей. Закономерно, что эффективность ДЛТ зависит как от размеров уrolита, так и от его формы. При этом использование различных настроек аппарата ДЛТ, оптимизация методики проведения литотрипсии, а также совершенствование аппаратов в настоящее время позволило уменьшить вероятность развития вышеуказанных осложнений [22, 25, 26, 51, 89, 90].

Оценка общесоматического состояния пациента, анатомо-функционального состояния почек, особенностей инфекционно-воспалительного процесса, а также выбор оптимальных критериев для проведения литотрипсии является фундаментом профилактики осложнений при ДЛТ [3, 165, 174].

В настоящих рекомендациях EAU и ROU отмечается, что эндоскопические методы дробления могут иметь место при любых конкрементах и данная методика позволяет добиться «stone free» уже после первой процедуры.

Метод контактной ретроградной литотрипсии в современной клинической практике является самым распространенным во всем мире. Так, одной из наиболее доступных методик является применение пневматической энергии и воздействие на конкремент при помощи зонда. Данный вид энергии обладает множеством преимуществ: низкая травматичность окружающих тканей, экономическая доступность метода, в том числе обслуживание литотриптера, долговечность зонда. Olefir и соавт. (2004) отмечают, что лишь в 0,5% случаев проведение литотрипсии невозможно, и связывают это со стриктурой мочеточника. Один из частых побочных эффектов при лечении мочекаменной болезни с применением пневматической КЛТ — это миграция конкремента в чашечки, недоступные для инструмента, что встречается в 5–15% случаев.

Учитывая тот факт, что для литотрипсии конкрементов используется ультразвуковой зонд, который значительно меньше того, что используется при перкутанной нефролитотрипсии, следует обратить внимание на то, что его эффективность меньше по отношению к конкрементам мочеточника. В связи с тем, что в мочеточнике невозможно обеспечить адекватную ирригацию, происходит «закрытие» просвета мочеточника при применении ультразвука за счет аспирации, поэтому ультразвуковая уретеролитотрипсия не получила широкого распространения для литотрипсии камней мочеточников.

В настоящее время высокоэффективна литотрипсия с применением энергии лазера. Данный метод позволяет достичь значимой дисперсии конкремента для последующей литоэкстракции с минимальной ретропульсацией уrolита [126]. Учитывая гибкость лазерного волокна, его возможно применять при

фиброуретеропиелоскопии, что позволяет разрушить конкремент в любом отделе ЧЛС. Недостатком данного метода считается его стоимость.

Относительно недавно ученые из Израиля разработали новый метод дробления за счет воздействия на камень коротких электрических импульсов. При этом возможно применение зондов такого типа как с ригидными уретроскопами, так и с фиброскопами [53].

Благодаря усовершенствованию эндоскопов и методов дробления, за счет внедрения малотравматичных литоэкстракторов, мочеточниковых кожухов и других вспомогательных инструментов изменилась тактика лечения пациентов с МКБ.

По представленным данным Бюро по клиническим исследованиям Эндоурологического общества (Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study), при анализе 9681 вмешательств при уролитиазе эффективность контактной литотрипсии при камнях в интрамуральном отделе мочеточника равняется 95%, в средней трети — 90% и верхней трети — 85%.

Так по данным Европейской ассоциации урологов, на сегодняшний день ретроградная уретроскопия с литотрипсией значительно превосходит по эффективности ДЛТ и позволяет одновременно не только фрагментировать камень, но и удалить его части.

В 2014 году В. К. Хван отметил, что контактная литотрипсия, выполняемая в течение недели от начала обструкции мочеточника, наиболее эффективна, а дробление безопасно как при использовании лазерной, так и при применении пневматической энергий.

На сегодняшний день аномалии развития почек и верхних мочевых путей не являются абсолютными противопоказаниями к эндоскопическим методам лечения, в том числе к литотрипсии.

1.5 Современное представление о методах диагностики и профилактики повреждений почек при литотрипсии

В настоящее время активно ведутся дискуссии об использовании в клинической практике современных маркеров повреждения почек для раннего выявления нарушения функции почек и принятия решения о тактике лечения [175]. Острое повреждение почек — это потенциально обратимое повреждение паренхимы почки различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек [66, 137]. В классическом понимании острое повреждение почек (ОПП) диагностируется при помощи объема диуреза — поминутного и суточного, уровня креатинина сыворотки крови, а также мочевины. Однако повышение креатинина наступает через сутки после травмы почки, а на его уровень оказывают влияние множество факторов — возраст, степень обезвоживания и другие [100, 180]. При этом специалисты отмечают возникновение осложнений, возникающих при лечении пациентов с ОПП, что связано с поздней диагностикой данного состояния [143, 144]. Увеличение концентрации креатинина крови происходит только через сутки после травматического воздействия на почку и при снижении функции почек до 50% [100, 102, 180]. Это возможно объяснить благодаря функциональному резерву почек. Многие авторитетные авторы считают, что сложность консервативного лечения острого почечного повреждения и его низкая эффективность связаны, прежде всего, с поздней констатацией данного состояния [12, 144]. В связи с этим новые маркеры в оценке раннего повреждения почек находят место в практике врачей [131].

Один из таких биомаркеров с высокой специфичностью и чувствительностью — липокалин-2, также именуемый как липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), сидерокалин или же «ренальный тропин». Липокалин относится к низкомолекулярным белкам с молекулярной массой 25 000 Да; он впервые был

обнаружен в нейтрофилах, а в последствии выделен в канальцах почек [56, 103, 141].

L. Kjeldsens и соавт. в 2000 году отметили, что липокалин-2 в крови здоровых людей не определяется либо имеется в малых концентрациях в органах с активированными эпителиальными клетками.

Экспрессия и секреция липокалина происходят в гепатоцитах, в эпителии пищеварительного и респираторного трактов, в предстательной железе. Фильтрация осуществляется клубочковым аппаратом почек, а реабсорбируется NGAL в проксимальных канальцах нефрона. На концентрацию липокалина влияют многие сопутствующие заболевания — онкологический процесс, артериальная гипертензия, при этом специфичность анализа снижается [88, 94, 135].

Именно раннее появление липокалина при ОПП относит его к ренальному биомаркеру. Липокалин-2 секретируется в толстую часть восходящей петли Генле, а также в собирательные трубочки, где оказывает антимикробное действие и антиокислительную защиту [127, 151]. Бактериостатическое действие липокалина проявляется за счет связывания гидрофобных молекул и железосодержащих белков бактерий (сидерофоров). За счет сидерофоров железо переходит в растворимую форму и усваивается бактериями, что в свою очередь ведет к их росту и развитию инфекционного процесса.

В исследовании, после оперативного лечения (резекции) по поводу рака почки, отмечался рост липокалина-2 в моче и плазме крови уже через 2 часа, при этом увеличение креатинина наблюдалось лишь через 24 часа после операции [58, 130]. При этом выявлена прямая зависимость концентрации NGAL от времени ишемии почки в течении 72 часов [180]. В результате ишемического повреждения увеличивается уровень липокалина в плазме крови и ухудшается его реабсорбция в почке, при этом липокалин синтезируется одновременно в дистальных отделах нефрона, и увеличение его концентрации в моче более 132 нг/мл прогностически неблагоприятно.

Определение NGAL не всегда достоверно. Так, при септицемии высокая концентрация липокалина определяется и у пациентов без повреждения почек [119]. Сопутствующая патология, а также возраст предоставляют трудности в интерпретации липокалина-2 [153, 155].

S. An и соавт. в 2013 году утверждали о высокой диагностической ценности липокалина-2 при кардиохирургических операциях и при выявлении повреждений почек. Они отметили, что повышение концентрации NGAL произошло уже через 4 часа, а значимое изменение концентрации креатинина отмечено только через 48 часов [150, 169]. Однако в литературе встречается мнение других авторов о том, что повышение липокалина-2 не всегда коррелирует с наличием ренальной патологии у этой категории пациентов. Ряд авторитетных авторов утверждают, что концентрация NGAL в крови не всегда коррелирует с наличием почечной патологии у данной категории больных [154].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) впервые был описан в 1989 году, как обладающий индуцирующим действием на продукцию интерферона [173]. А уже в 1998 году Н. А. Лопаткин говорил о малом исследовании роли цитокинов у пациентов с мочекаменной болезнью [46]. В настоящее время ведется множество исследований в этом направлении, однако работ по изучению изменения уровня интерлейкинов при уролитиазе по-прежнему мало. Изучение иммунного статуса у пациентов с уролитиазом до и после литотрипсии является актуальным [80]. Так, одним из наиболее интересных биомаркеров почечного повреждения является ИЛ-18 — провоспалительный цитокин, по структуре схожий с молекулой ИЛ-1, а также с ИЛ-12 и поэтому первоначально получил название ИЛ-1 γ или интерферон гамма индуцирующий фактор, но в последствии выяснилось, что ИЛ-18 не связывается с рецептором ИЛ-1 I типа, и поэтому он был выделен как новый цитокин, который участвует в формировании гуморального и клеточного иммунитета. ИЛ-18 оказывает значимый эффект на активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов, стимулирует продукцию интерферона γ , интерферона α . Все эти свойства дают право рассматривать ИЛ-18 в качестве одного из центральных факторов противoinфекционной защиты организма. Интерлейкин-

18 продуцируется макрофагами; наличие мРНК в Т-клетках CD4⁺, CD8⁺, В- и NK-клетках, а также в кортикальных клетках надпочечников, кишечника, астроцитах, в ацинусах поджелудочной железы говорит о том, что ИЛ-18 задействован не только в формировании иммунного ответа, но и в физиологической регуляции многих органов и тканей, а также обладает широким спектром биологической активности. Оказывая влияние на клеточную миграцию посредством продукции молекул адгезии, ИЛ-18 не только участвует в иммунном ответе, а также имеет значение в патогенезе некоторых заболеваний [177]. Также интерлейкин-18 секретируется и расщепляется в проксимальных канальцах почки и поэтому обладает высокой специфичностью в отношении ОПП, значительно повышаясь в моче, где и обнаруживается. При этом на уровень ИЛ-18 не оказывают влияния такие состояния, как ХБП, инфекции мочевыводящих путей, а также внепочечная азотемия и нефротический синдром. Повышение концентрации ИЛ-18 в моче происходит за 24 часа до роста креатинина в крови и позволяет констатировать ОПП, а также потребность в специфической терапии [179].

Так, определение маркеров повреждения почек, таких как липокалин-2 и интерлейкин-18, у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, имеет высокую чувствительность, поскольку повышение концентрации липокалина происходит уже за 72 часа, а ИЛ-18 за 24 часа до постановки ОПП, при этом не отмечается значимого повышения креатинина за это время [178, 181, 182].

Увеличение ИЛ-18 и липокалина-2 происходит при уролитиазе за счет обструкции мочеточника конкрементом, снижении микроциркуляции в паренхиме почки и тубулярной атрофии [30]. После восстановления уродинамики показатели биомаркеров снижаются, но нужно отметить, что при возникновении интраоперационного повреждения данные показатели остаются на достаточно высоком уровне или продолжают повышаться.

Значимое увеличение концентрации ИЛ-18 в моче больных уролитиазом также может быть связано с обострением хронического калькулезного пиелонефрита [36].

Способность ИЛ-18 активировать клеточный иммунный ответ заставляет ученых проявить большее внимание к изучению этого цитокина.

Для оценки состояния иммунитета помимо определения ИЛ-18 в моче также определяется в настоящее время реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с собственными антигенами [61]. РТМЛ позволяет количественно оценить клеточную сенсibilизацию. При мочекаменной болезни происходит повреждение паренхимы почки, при этом выраженность зависит от длительности течения заболевания, размера камня и его расположения и других факторов. На возникшее повреждение организм реагирует иммунным ответом.

Реакция торможения миграции лейкоцитов использовалась нами для оценки ответа иммунной системы на аутоантигены, которая была основана на способности скомпрометированных Т-лимфоцитов экспрессировать факторы, замедляющие миграцию лейкоцитов, что позволяет *in vitro* оценить способность Т-лимфоцитов и лейкоцитов к совместному воздействию.

При травматическом воздействии нефронов почек выделяются антигены, взаимодействующие с Т-лимфоцитами, вследствие чего лимфоциты продуцируют интерлейкины, способные тормозить миграцию нейтрофильных лейкоцитов. Все это характеризует активность воспаления при повреждении. Повышение РТМЛ следует рассматривать как положительный показатель с точки зрения прогноза заболевания, так как клинически это отражает более быстрое выздоровление больных после операции.

РТМЛ у обследуемых больных определялась по методике Витебского, в которой использовались почечные антигены. Взаимодействие Т-лимфоцитов и антигенов приводит к секреции интерлейкинов, участвующих в торможении миграции лейкоцитов. РТМЛ рассчитывается по формуле:

$$\text{РТМЛ} = (S_1/S_2) \times 100\%,$$

где S_1 — площадь миграции с антигеном; S_2 — площадь миграции без антигена. Чем больше степень торможения, тем ниже абсолютный результат. Полученные результаты являются базой для оценки степени влияния уrolита и литотрипсии на функциональное состояние почек [35, 61].

По мнению многих авторов, наблюдается изменение функции почек после литотрипсии, выявляемое при помощи биохимических и лучевых методов диагностики. Этот процесс характеризуется прежде всего нарушением микроциркуляции паренхимы почек и, как следствие, изменением секреторных и экскреторных процессов [21]. Некоторые ученые при оценке функции почек в раннем послеоперационном периоде посредством динамической реносцинтиграфии выявили ухудшение характеристик после проведенной литотрипсии.

Анатомо-функциональное состояние паренхимы является «интегральным состоянием», характеризуемым комбинацией множества параметров. Учесть совокупность всех причин не всегда возможно, поэтому с практической точки зрения самыми важными являются изначальное установление функции почек и сравнительная оценка данных после выполнения литотрипсии [21].

У всех исследователей, занимающихся проблемой лечения уролитиаза, не вызывает сомнений положение, что на функцию почек влияет не только повреждение почечной ткани во время проведения литотрипсии. Нарушение как экскреторной, так и секреторной функции почек предопределяется и другими факторами: обструкцией мочеточника, обострением пиелонефрита, рецидивом мочекаменной болезни [30, 29, 62].

После литотрипсии снижается почечный кровоток, повышается осмолярность крови, снижается скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшается нарушение азотовыделительной функции [21]. Также отмечено, что функциональное состояние почек с возрастом снижается и зависит как от инволютивных изменений в почечных клубочках, так и от склерозирования интерстициальной почечной ткани и уменьшения проницаемости базальной мембраны [61].

Снижение функции почек на начальных этапах почечной недостаточности может происходить без изменений концентрации креатинина сыворотки крови. При этом корреляция между снижением СКФ и увеличением креатинина достоверно при выраженном снижении функции почек (СКФ <25 мл/мин) или

после снижения СКФ более 50% от нормальных значений [12]. Расчет значения СКФ не является достоверным, потому что клиренс креатинина сыворотки крови определяется как клубочковой фильтрацией, так и канальцевой секрецией [12]. На концентрацию креатинина может влиять множество факторов: неточность измерения в пробах крови, изменение метаболизма креатинина, объем циркулирующей плазмы [40, 61]. В связи с этим креатинин не является идеальным маркером для измерения СКФ [21].

Литературные данные по проблеме анатомо-функционального состояния почек после литотрипсии противоречивы. Можно констатировать, что вопрос объема повреждения паренхимы и функциональных нарушений, возникающих в почке в ближайшие сроки после проведения литотрипсии, изучен недостаточно и почти совсем не будет изучен в отдаленном периоде.

Оценка общего состояния пациента, анатомо-функционального состояния почек, особенностей инфекционно-воспалительного процесса является фундаментом профилактики осложнений и выбором оптимального метода литотрипсии.

По данным литературы, самое частое осложнение при проведении литотрипсии (дистанционной или контактной) — острый пиелонефрит, который развивается в 6,8% случаев, а гематурия — в 0,2%, гематома почки — в 0,01%, обструкция мочеточника — в 13,6%, некупирующаяся почечная колика — в 1,8%, миграция камня в чашечно-лоханочную систему почки под влиянием тока ирригационной жидкости — в 12%, повреждение мочеточника — в 2% [34, 92, 108].

Важным моментом при проведении дробления камней является антибактериальная терапия в дооперационном периоде для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений. В настоящее время выделяют три причины, приводящие к воспалению. Во-первых, это нарушение биологического барьера эндотелия, что способствует миграции возбудителя в ткани почки. Во-вторых, установлено, что после разрушения конкремента происходит высвобождений возбудителей из его матрицы, так как конкременты без пиелонефрита (асептический процесс) встречается в единичных случаях.

К третьей причине относят обструкции мочеточника оставшимися фрагментами конкремента, нарушающие уродинамику.

В отечественной литературе отмечено, что большая часть авторов назначают антимикробную терапию всем пациентам с целью профилактики возможных инфекционно-воспалительных осложнений [21, 26, 68]. Так, без назначения этой терапии высока вероятность обострения хронического пиелонефрита. Многими авторами отмечено, что при назначении нерационально подобранной терапии возможны такие осложнения после дробления, как уросепсис или инфекционно-токсический шок.

Спазмолитики в настоящее время рекомендованы в качестве препаратов для купирования почечной колики [24, 62].

Помимо всего прочего, назначение противомикробной и противовоспалительной терапии показано при хроническом калькулезном пиелонефрите или при остром его течении. Также антибиотики назначают пациентам с уролитиазом с установленным струвитным камнеобразованием.

При определении воспаления мочевых путей проводят посев мочи и по его результатам, а также с учетом антибиотикограммы и концентрации креатинина назначают антибактериальную терапию. На сегодняшний день наиболее часто применяются такие группы препаратов, как цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны, аминогликозиды [20, 95].

Установлено, что чем плотнее ткань, тем сильнее взаимодействие ударной волны с тканями при применении ДЛТ, благодаря чему рекомендовано «наводнять» организм. Для создания благоприятных условий при проведении ДЛТ применяется инфузионная терапия (более 500 мл); при этом такие препараты, как трентал или эуфиллин, оказывают противодействие применяемой энергии, а также улучшают микроциркуляцию. Форсирование диуреза посредством применения лазикса (20–40 мг) способно увеличить объем жидкости вокруг камня для более эффективного дробления.

Таким образом, проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы отражает, что мочекаменная болезнь является по-прежнему

актуальной проблемой не только в урологии, а в медицине в целом. Современные методы диагностики и удаления мочевого камня являются высокоэффективными, относительно безопасными, имеющими определенный уровень осложнений. В связи с чем продолжается поиск новых методов диагностики и профилактики повреждения почек и способов удаления мочевого камня.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика групп исследования и описание применяемых методов диагностики

Исследовательская работа была основана на проспективном анализе данных пациентов с конкрементами различной плотности, которым выполнена литотрипсия на клинической базе ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова с 2015 по 2018 годы. Диагноз нефролитиаз (конкременты почек) установлен при помощи клиничко-лабораторных данных, анамнеза, ультразвукового исследования (УЗИ) почек и двухэнергетической компьютерной томографии. Общее количество исследуемых составляло 294 человека. Минимальный возраст составил 19 лет, максимальный — 60 лет, средний возраст — $35,6 \pm 18,9$ лет. Распределение больных по гендерному признаку представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение исследуемых по гендерному признаку
($n = 294, 100\%$)

Пол больных	Количество, абс.	Процентное соотношение, %
Мужчины	159	54,08
Женщины	135	45,92
Всего	294	100

Как представлено в таблице 1, были обследованы 294 пациента (100%), из них 159 мужчин (54,08%) и 135 женщин (45,92%).

Исследование проходило в соответствии с критериями включения и исключения.

Критериями включения являлись:

- возраст пациента от 18 до 65 лет;
- клинические проявления мочекаменной болезни;
- подтвержденный при ДЭКТ необструктивный камень почки;
- размер камня, от 0,8 см до 2,0 см;
- показания к оперативному лечению;
- согласие на физико-химическое исследование мочевых камней.

Критериями исключения являлись:

- отказ от исследования;
- аномалии развития мочеполовой системы, такие как подковообразная почка, L- и S-образная почка и др.;
- беременность;
- размер камня менее 0,8 и более 2,0 см;
- обструкция верхних мочевыводящих путей;
- хроническая почечная недостаточность;
- пациенты с сахарным диабетом, гипертонической болезнью III-IV стадии, сердечной недостаточностью;
- острые инфекционно-воспалительные процессы;
- наличие злокачественных новообразований.

В зависимости от применяемой энергии при нефролитотрипсии пациенты были разделены на 3 группы для оценки травматического воздействия различных методик дробления камней. I группа состояла из 72 пациентов, которым выполнена контактная литотрипсия с использованием лазерной энергии; II группа включала 90 пациентов, и им выполнена пневматическая литотрипсия; 132 больным в III группе проведена дистанционная литотрипсия. Каждая группа разделена на основную и контрольную подгруппы. В основных подгруппах была выполнена специфическая подготовка пациентов к литотрипсии. Статистически группы и подгруппы не различались и были сопоставимы по всем критериям. Всем исследуемым выполнена ДЭКТ. При этом выявлены единичные конкременты почек размерами 0,8–1,89 см, при этом средний размер камня

составлял $1,34 \pm 0,31$ см. Плотность камней варьировала от 216 до 1612 НУ, средняя плотность составляла $800 \pm 277,07$ НУ.

В проводимом исследовании немаловажную роль играл размер конкремента. Распределение конкрементов в зависимости от размера отражено на рисунке 1.

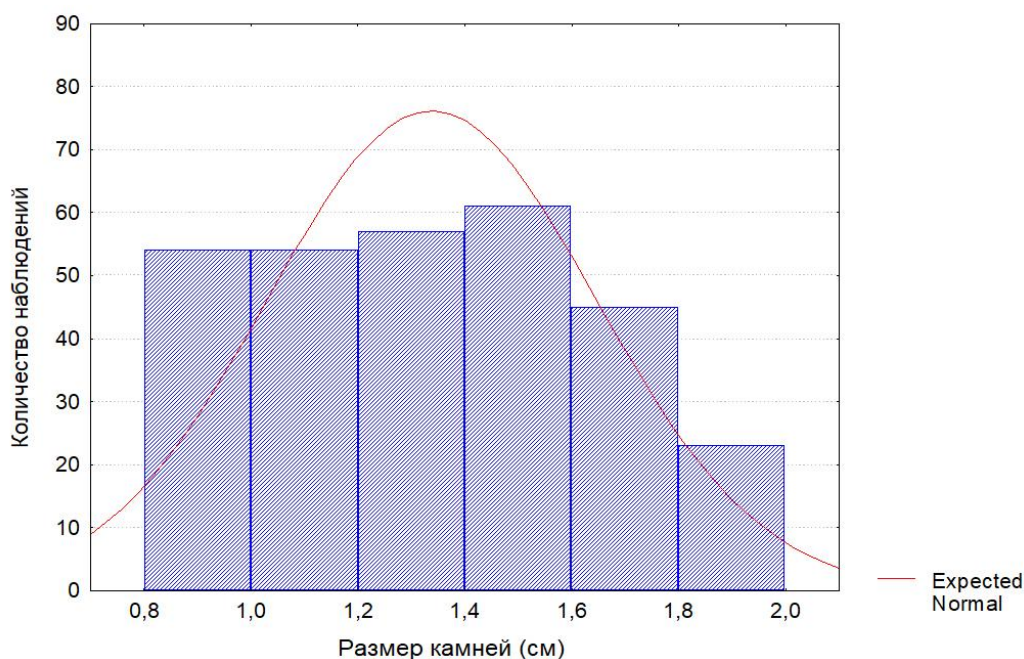


Рисунок 1 — Распределение конкрементов по размеру, абс.

Одним из самых частых симптомов проявления мочекаменной болезни являлась периодическая боль в поясничной области, она регистрировалась более чем в 90% случаев. На момент госпитализации почечная колика регистрировалась лишь у 15% пациентов и была купирована приемом спазмолитиков и анальгетиков. По данным клинико-биохимических анализов крови исследуемых пациентов не было обострения пиелонефрита, показатели азотистого обмена находились в пределах референтных значений, что говорило об отсутствии хронической почечной недостаточности.

2.2 Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Клинико-лабораторные методы диагностики включали: 4 обязательных анализа на инфекции (хронический вирусный гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, сифилис), а также характеристику свертывающей системы крови (коагулограмма), определение группы крови с резус-фактором, клинический и биохимический анализы крови с определением уровня глюкозы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего белка, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия, хлора, натрия, на анализаторах SMA 12/60 и 6/60 производства «Техникон», США.

Также пациентам выполнялась электрокардиограмма при первичном обследовании. При выполнении общеклинического анализа крови исследовали капиллярную кровь пальца руки. Анализ биохимических показателей крови проводили посредством забора венозной крови из локтевой вены утром натощак с применением методов: рефрактометрического, калориметрического, фосфорно-вольфрамового, цветной реакции с диацетилмонооксидом [40, 70].

При исследовании общего анализа мочи определяли стандартные показатели физических свойств: плотность, прозрачность, количество, цвет, запах, кислотно щелочную реакцию мочи, белок с последующим анализом микроскопии осадка, глюкозы, кетоновых тел, билирубина. При микроскопии подсчитывали количество лейкоцитов, эритроцитов, эпителиальных клеток.

Бактериологический посев (бакпосев) мочи с определением титра бактериурии, типа микрофлоры, а также с учетом чувствительности к антибиотикам выполнялся с лейкоцитурией более 4000 КОЕ/мл для оптимизации антибактериальной терапии и профилактики возможных инфекционных осложнений. Исследование мочи при пробе Нечипоренко представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Разделение исследуемых по уровню лейкоцитурии
в пробе Нечипоренко

Количество лейкоцитов мочи, ед/мл	Количество пациентов	
	абс.	%
До 4000	46	15,6
4000–10 000	78	26,5
10 000–100 000	20	6,8
Более 100 000	98	33,3

Из таблицы 2 видно, что количество лейкоцитов в моче по пробе Нечипоренко у 196 (66,6%) пациентов было выше 4000. Причем, в 78 (26,5%) случаях величина лейкоцитурии составила 4000–10 000, а в 118 (4,1%) — более 10 000 в 1 мл. Посев мочи с определением титра бактериурии выполнен 196 пациентам, с лейкоцитурией более 4000 в 1 мл. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что большинство пациентов с уролитиазом имели вялотекущий хронический воспалительный процесс, требующий обязательной антибактериальной терапии с последующей медикаментозной «подготовкой» почечной паренхимы к литотрипсии.

Для качественного и количественного определения бактерий в моче применялся метод Гоулда (метод секторных посевов), который позволял определить возбудителя и титр. Использовались также тест с трифенилтетразолия хлоридом (ГТХ-тест) и погружные пластинки типа «Урикульт» (Финляндия). Последний позволял определять возбудителей по его культуральным свойствам и оценить примерную степень бактериурии. Окончательную идентификацию проводили после выделения чистой культуры на автоматизированной системе «МИК-2000» (Канада).

Бактериологический посев мочи обязательно включал проведение антибиотикограммы для определения чувствительности выделенных бактерий к

различным препаратам, что позволяло назначать антимикробную терапию с учетом индивидуальной чувствительности штаммов. С целью измерения способности препаратов вызывать бактерицидное действие *in vitro*, использовался дискодиффузионный метод Кирби–Бауэра. Метод осуществляется следующим образом: бумажные диски, импрегнированные антибактериальным препаратом, укладывают на поверхность агара, засеянного строго определенной концентрацией бактерий. Вокруг диска путем диффузии создается градиент концентрации антибактериального препарата, при этом рост подавляется на определенном расстоянии от бумажного диска, которое определяется чувствительностью бактерии к тестируемому препарату.

У 79 (40,3%) пациентов бактериальный рост отсутствовал, а у 117 (59,7%) больных выявлялась бактериурия различной степени: до 10^4 — у 54 (46,2%), 10^5 — у 63 (53,8%) пациентов. Разделение исследуемых в зависимости от титра представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Разделение исследуемых по уровню бактериурии ($n = 117$)

Титр бактерий, КОЕ/мл	Количество исследуемых	
	абс.	%
10^3	22	18,8
10^4	32	27,4
10^5	63	53,8
Итого	117	59,7

Посредством бакпосева мочи определена микрофлора мочи у пациентов с уролитиазом, которая представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Структура микрофлоры мочи исследуемых ($n = 117$)

Вид микроорганизма	Количество пациентов	
	абс.	%
Кишечная палочка (<i>Escherichia coli</i>)	28	23,9
Протей (<i>Proteus spp.</i>)	21	17,9
Энтеробактер (<i>Enterobacter spp.</i>)	5	4,3
Синегнойная палочка (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	13	11,1
Клебсиелла (<i>Klebsiella spp.</i>)	6	5,1
Стафилококки (<i>Staphylococcus spp.</i>)	8	6,8
Стрептококки (<i>Streptococcus spp.</i>)	9	7,7
Другие бактерии (единичные наблюдения)	4	3,4
Ассоциации микробов	23	19,7
Всего	117	100

Наиболее часто выявлялась *Escherichia coli* у 28 (23,9%) пациентов и внутригоспитальные штаммы: протей — у 21 (17,9%), синегнойная палочка — у 13 (11,1%) больных уролитиазом. Ассоциации бактерий встречались у 23 (19,7%) пациентов.

Реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) использовали для оценки ответа иммунной системы на аутоантигены. При травматическом воздействии нефронов почек выделяются антигены, взаимодействующие с Т-лимфоцитами, вследствие чего лимфоциты продуцируют интерлейкины, способные тормозить миграцию нейтрофильных лейкоцитов; все это характеризует активность воспаления при повреждении. Повышение РТМЛ следует рассматривать как положительный показатель с точки зрения прогноза заболевания, так как клинически это отражает более быстрое выздоровление больных после операции. РТМЛ рассчитывается по формуле:

$$PTML = (S_1/S_2) \times 100\%,$$

где S_1 — площадь миграции с антигеном; S_2 — площадь миграции без антигена. Чем больше степень торможения, тем ниже абсолютный результат. Полученные результаты являются базой для оценки степени влияния уролита и литотрипсии на функциональное состояние почек [67].

При уролитиазе вероятно развитие протеинурии (ложной или истинной). При этом ложная протеинурия, как известно, проявляется вследствие появления в моче примеси эритроцитов и других форменных элементов, а истинная — за счет прохождения протеинов через поврежденный эндотелий в нефронах. Для получения истинных сведений и изучения клиренса белков нами выполнена протеинограмма. Отмечено, что чем меньше клиренс белка и больше его молекулярная масса, тем меньше его содержание в моче. При этом если в моче были обнаружены крупномолекулярные белки, это говорило о выраженном повреждении почки. Принято считать, что в среднем размер пор составляет 2,9–3,7 нм в базальной мембране. Так, через поры такого диаметра возможно прохождение низкомолекулярных протеинов, например альбумина, миоглобулина и др. [60].

Размер пор увеличивается при повреждении, и тем самым мембрана может пропускать крупномолекулярные белки, например иммуноглобулины, гаптоглобин, β_2 -липопротеин и др.

По спектру протеинограммы можно судить о выраженности повреждения различных участков нефрона; при поражении мембраны в результатах протеинограммы мы отмечаем появление средне- и крупномолекулярных протеинов, а например, при пиелонефрите характерно появление белков низкой молекулярной массы.

Для получения спектра белков мочи был выполнен ее электрофорез. В нашем исследовании посредством проведения электрофореза в полиакриламидном геле с лаурилсульфатом натрия определялась селективная протеинурия. В результате этого метода выделяют белки с различной молекулярной массой, тем самым оценивая выраженность повреждения функции почек.

Количественное содержание ИЛ-18 в моче определяли при помощи наборов «Интерлейкин-18 ИФА Вектор-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор БЕСТ» (Новосибирск). Данный набор содержит реагенты для выполнения иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) и определения концентрации ИЛ-18 в крови и других биологических жидкостях. Чувствительность составляет 2 пг/мл, а диапазон измерений — 0–1000 пг/мл. На I этапе образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами к ИЛ-18, после чего последний связывался с антителами; затем на II этапе происходит взаимодействие с антителами к ИЛ-18 человека с биотином (конъюгат № 1); после чего на III этапе конъюгат № 1 взаимодействует со стрептавидином с пероксидазой хрена (конъюгат № 2), при этом количество связанного конъюгата № 2 определяют при помощи цветной реакцией с перекисью водорода и хромогеном — тетраметилбензидином. По интенсивности окрашивания судят о концентрации ИЛ-18. Для этого измеряют оптическую плотность полученных растворов при длине волны 450 нм через 2–3 минуты после реакции.

Определение содержания липокалина-2 осуществлялось при помощи анализов для диагностики *in vitro* «NGAL Rapid ELISAKIT» производства Bio Porto Diagnostics A/S (Дания). Данный набор позволяет определять липокалин-2 в крови, плазме и моче. ИФА проводится в микролунках, которые покрыты мышиными антителами против человеческого NGAL. На I стадии разведенные 1:50 образцы мочи инкубируют в лунках с мышиными моноклональными антителами и иммобилизованными антителами. После чего промывают и удаляют несвязанный материал. Затем добавляют хромогенный субстрат пероксидазы с содержанием тетраметилбензидина для образования комплекса конъюгата NGAL-антител с пероксидазой хрена, который в последствии покрывает лунки. Для остановки реакции добавляют стоп-реагент, после чего в лунках измеряют оптическую плотность растворов при длине волны 450 нм. Выраженность окрашивания зависит от концентрации NGAL, при сравнении посредством калибровочной кривой с известным количеством NGAL рассчитывается содержание NGAL в исследуемых образцах.

Всем пациентам неоднократно выполнялось УЗИ почек на аппарате Toshiba Aplio 500 (Япония, 2012 года выпуска), General Electric Logik-400, s/n 411535YM6 (1996 года выпуска); Philips Pure Wave Diagnostic Ultrasound System CX-50D (2013 года выпуска).

Нами применялись датчики конвексного типа с диапазоном частот 3–6 МГц. УЗИ выполнено с различных позиций датчика. Тем самым нами были определены размеры почек, толщина паренхимы и ее эхогенность, расширения ЧЛС, оценка контуров почек и околопочечной клетчатки. Нормой считались следующий размеры: длина $10,0 \pm 1,5$ см, ширина $5,5 \pm 0,5$ см, толщина паренхиматозного слоя $1,8 \pm 0,6$ см и ее соотношение с ЧЛС как 1:2, подвижность почки 2 см. При помощи УЗИ оценивалась в послеоперационном периоде на 1-е сутки степень фрагментации конкремента, а также состояние уродинамики.

Лучевые методы диагностики (обзорная урограмма, УЗИ, ДЭКТ, динамическая нефросцинтиграфия) выполнены всем пациентам при первичном обследовании. При этом производилась оценка ЧЛС почек, определялись состояние мочеточника, наличие затенений, подозрительных на уролиты, а также их локализация, размер и количество, анатомо-функциональное состояние почек. Для выполнения рентгенограмм нами использованы аппараты компании Siemens модели siriscop SX, Polyphos 30M, а также компании Dornier, модель Germini производства Германии. Все снимки выполнены в положении пациента лежа на спине.

Также всем пациентам выполнялась двухэнергетическая компьютерная томография с денситометрией на системе Dual Source CT. ДЭКТ выполнена на аппарате Somatom Definition AS+, Siemens AG, Forchheim (Германия) с автоматическим контролем экспозиции (100 mAs при 80 кВ, 425 mAs при 140 кВ, шаг 0,7) и обработкой данных, после чего проанализированы с использованием коммерческого программного обеспечения (Syngo Dual Energy Viewer, Siemens AG), имеющегося в системе КТ (рисунок 2).

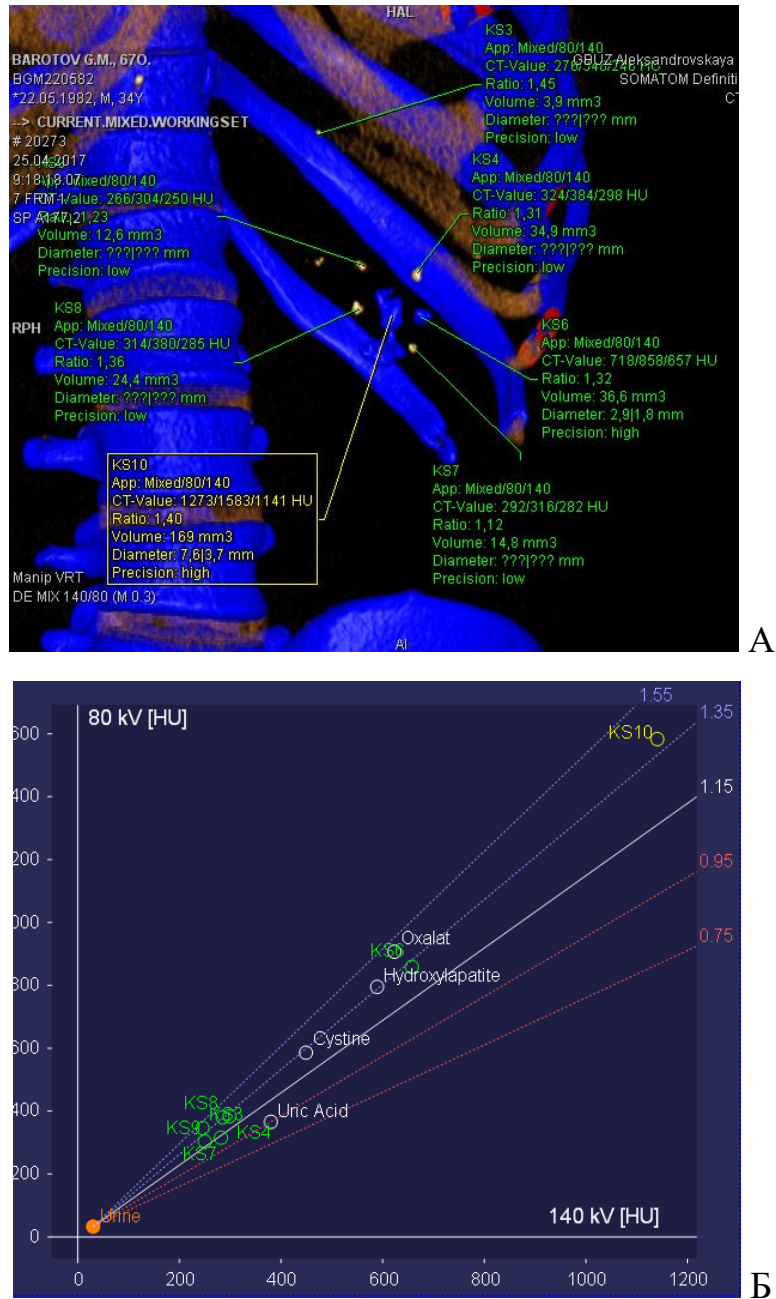


Рисунок 2 — А. Снимок двухэнергетической компьютерной томографии с денситометрией. Б. Пример измерения плотности на изображениях при 80 кВ и 140 кВ.

Во время проведения сканирования исследуемый находился на столе томографа в положении лежа на спине, зона исследования была в апертуре гентри, руки были подняты за голову. После чего выполнялось сканирование зоны интереса (почек и мочевыводящих путей) в спиральном режиме. Параметры при моноэнергетическом режиме КТ представлены в таблице 5.

В настоящее время широко используют метод динамической сцинтиграфии почек. Целью исследования является изучение функционального состояния,

Таблица 5 — Технические настройки томографа при исследовании почек и мочевыводящих путей

Параметр	Значение
Режим томографирования	Спиральный
Толщина среза, мм	0,5
Время исследования, с	2–3
Сила тока, мА	60
Напряжение, кВ	120
Поле исследования	От уровня диафрагмы до лобкового сочленения
Угол наклона гентри, град.	0
Время одного оборота трубки	До 0,275 с
Тип реконструкции	Мягкотканый

анатомических особенностей и топографии почек. Метод основывается на регистрации изменения во времени уровня активности радиофармпрепарата в почках и крови в виде графиков после его в/в введения и экскретируемого почками. Пациентов обследовали на гаммакамере «МВ-9100» (Венгрия).

Радиофармацевтический препарат Гиппуран 123 I набирался в шприц в дозе 3,0 мКи (милликюри). Эффективная доза облучения при этом составляла 1,05 мЗв (миллизивертов). Пациент размещался в положении сидя, чтобы область почек находилась над сцинтилляционным кристаллом. Затем производилось внутривенное болюсное введение препарата в локтевую вену пациента.

Одновременно начиналось накопление информации в виде последовательности изображений. Первую фазу записывали в течение 50 секунд с частотой 1 кадр в 2 секунды. Вторую фазу — в течение 4 минут с частотой 1 кадр в 15 секунд. Третью фазу записывали в течение 25 минут с частотой 1 кадр в 30 секунд. Затем производили обработку и анализ информации.

Для получения кортикальных ренограмм курсором обводили изображение паренхимы почки, исключая из зоны интереса чашечно-лоханочную систему. Для получения интегральных ренограмм курсором обводили как изображение паренхимы почки, так и изображение чашечно-лоханочной системы. При обработке суммарных и кортикальных ренограмм для определения секреторной активности определяли время между моментом инъекции препарата и наступлением максимума зарегистрированной кривой — T_{\max} . Для оценки эвакуаторной функции почки определяли $T_{1/2}$ — период полувыведения радиофармацевтического препарата. Определялся также тип ренографической кривой каждой почки.

ИК-Фурье-спектроскопия — это метод анализа для определения химических веществ в исследуемом материале. Основой данного метода, является взаимодействие ИК-света с веществом благодаря поглощению, что в результате предоставляет диапазон данных (спектр), который уникален для каждого химического вещества. Также после сканирования происходит сравнение полученных данных с библиотекой спектров, благодаря чему возможно максимально быстро определить множество различных веществ посредством их «химического отпечатка». Помимо вышеизложенного, интенсивность поглощения ИК-спектра пропорциональна концентрации определенных групп атомов, тем самым в результате проведения ИК-спектроскопии благодаря простым вычислениям мы можем получить количественное содержание вещества в исследуемом образце.

ИК-Фурье-спектроскопия может проводиться в твердых, жидких и газообразных образцах и определять как органические, так и неорганические соединения.

После оперативного вмешательства производилась *in vitro* ИК-Фурье-спектроскопия конкремента при помощи спектрометра ИК-Фурье Alpha-P (Германия) для установления истинного состава конкремента. Образцы камней перед съемкой фрагментировались в агатовой ступке и наносились на предметное стекло без использования смазки (рисунок 3). Примеры образцов камней представлены на рисунке 4.

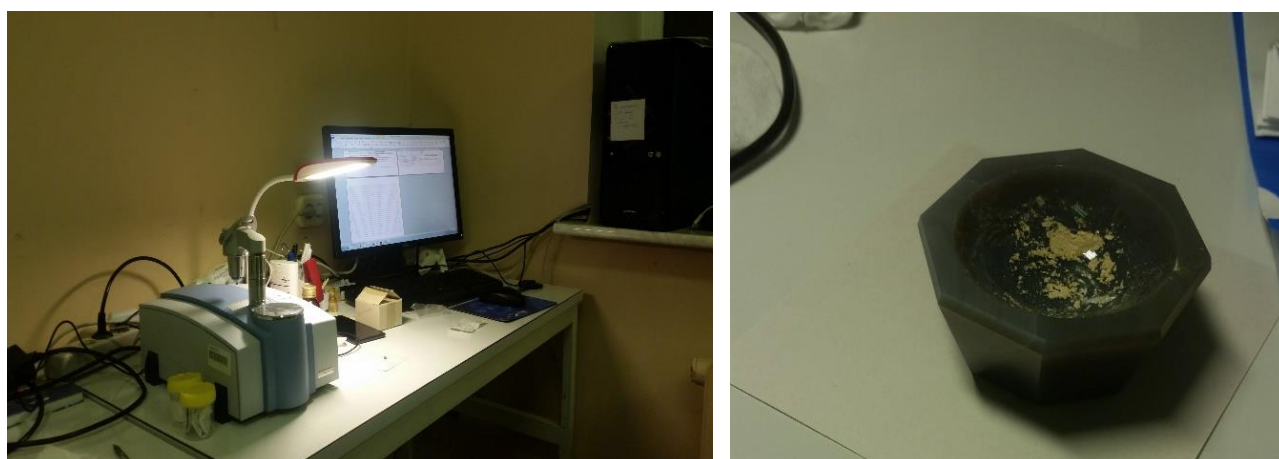


Рисунок 3 — Инфракрасный – Фурье - спектрометр Alpha-P (Германия) и ступка с материалом исследования

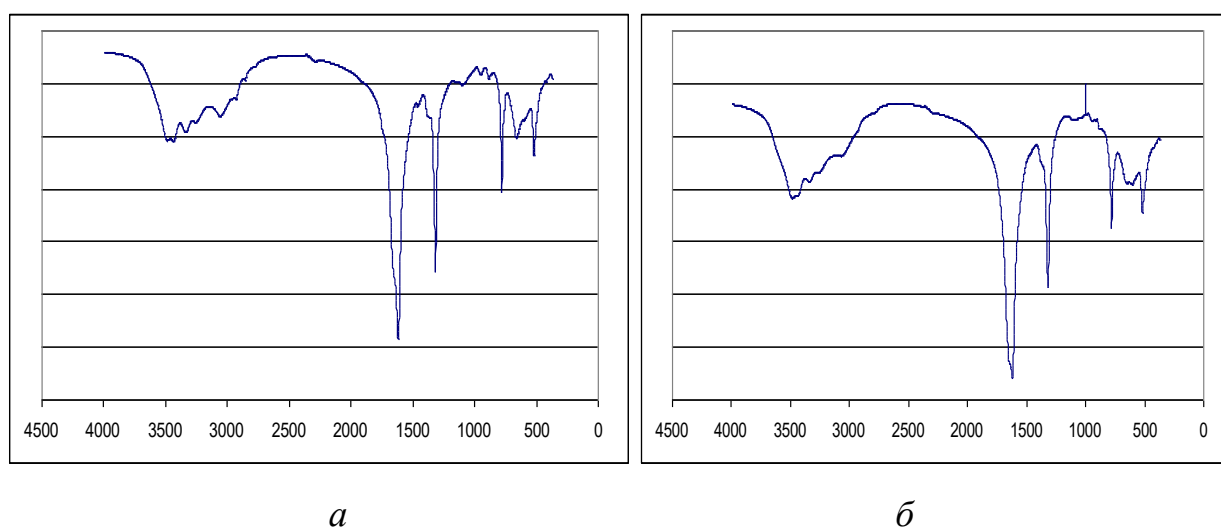
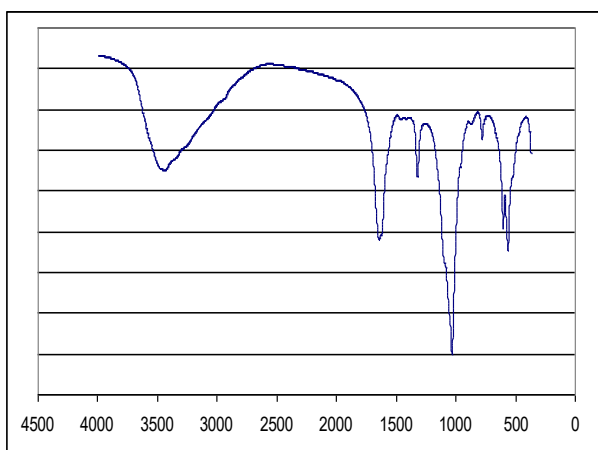
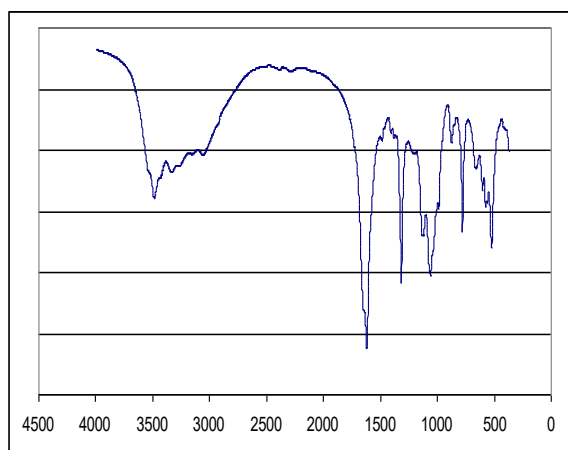
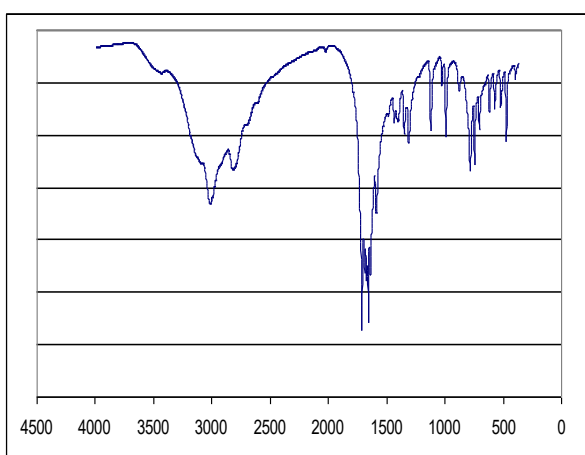
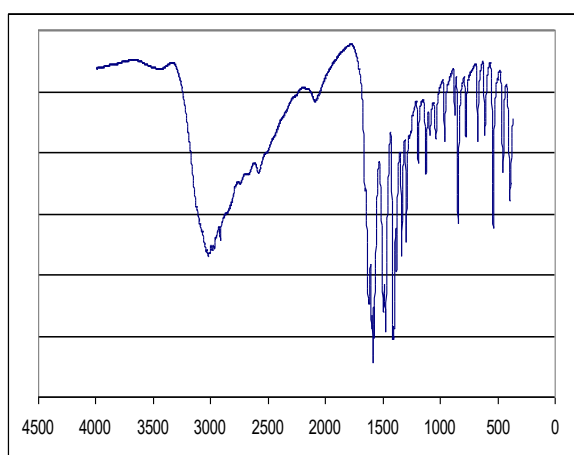
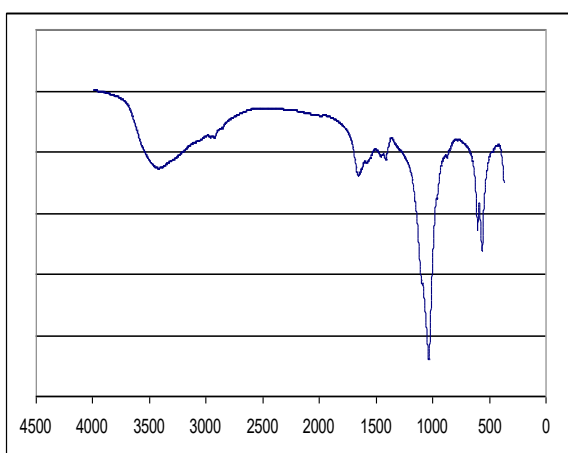
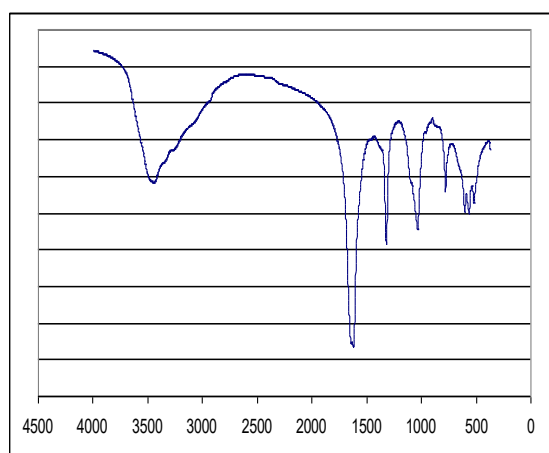


Рисунок 4 — Спектрограмма мочевого камня по данным ИК-спектроскопии:
а — вевеллит 100%; *б* — вевеллит 50% и ведделлит 50%

*в**г**д**е**ж**з*

Продолжение рисунка 4 — Спектрограммы:

в — апатит 60% вевеллит 20%; *г* — вевеллит 60%, брушит 40%;

д — мочевая кислота 100%; *е* — цистин 100%; *ж* — апатит 75%, вевеллит 15%,

уедделлит 10%; *з* — вевеллит 20% ведделлит 60%, апатит 20%

При обследовании пациентов с уролитиазом оксалатный занял лидирующее место. Среди других типов уролитов его частота составила 64,3% (таблица 6, рисунок 5). Полученные нами данные коррелируют со статистическими результатами исследований в других странах, где оксалат кальция также занимает большую долю уролитов [132].

Таблица 6 — Распределение уролитов по химическому составу ($n = 294$)

Тип минерала	Химический состав минерала	Абс.	%
Оксалаты		189	64,3
Моно	weddellite ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	44	15,0
	whewellite ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	4	1,4
	Итого	48	16,3
Поли	whewellite + weddellite	43	14,6
	whewellite + apatite ($3\text{Ca}_2(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaCO}_3$)	32	11,9
	whewellite + brushite ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	23	7,8
	apatite + uric acid	3	1,0
	whewellite + weddellite + apatite	25	8,5
	whewellite + weddellite + carbonate apatite	12	4,1
	Итого	141	48,0
Фосфаты		27	9,2
Моно	struvite ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)	12	4,1
	carbonate apatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$)	4	1,4
	Итого	16	5,4

Продолжение таблицы 6

Поли	struvite + carbonate apatite	4	1,4
	whewellite + carbonate apatite	13	4,4
	whewellite + uric acid dihydrate + carbonate apatite	10	3,4
	Итого	27	9,2
Ураты		59	20,1
Моно	uric acid anhydrous (C ₅ H ₄ N ₄ O ₃)	31	10,5
Поли	whewellite + uric acid dihydrate	28	9,5
Цистиновые		3	1,0
Моно	cystine (SCH ₂ CH(NH ₂)COOH)	3	1,0



Рисунок 5 — Распределение камней по химическому составу

Фосфатные камни были обнаружены в 9,2% случаев (см. таблицу 6, рисунок 5). Их формирование непосредственно связано с наличием инфекции, а именно с грамотрицательной флорой, в большинстве случаев это кишечная палочка, *Proteus mirabilis*, синегнойная палочка или клебсиелла [24].

В результатах многих авторов за последние годы отмечается снижение количества уролитов, а именно фосфатов, которые образовались благодаря инфекционному процессу. По всей видимости это связано с тем, что при уролитолизе определяется региональная резистентность микроорганизмов на антибактериальные препараты, тем самым подбор терапии осуществляется рационально.

В 20,1% случаев выявлялись уратные конкременты (см. таблицу 6, рисунок 5). По данным литературы, уратный тип уролитов встречается также в 15–20% случаев, что сравнимо с нашими данными. В Европе, США, на Ближнем Востоке данный тип уролитолиза занимает третье место, при этом первое и второе места занимают оксалатный и фосфатный типы [24, 184].

В результате проведения ИК-спектроскопии также обнаружены достаточно редкие конкременты — цистины, которые встречались в 1,0% случаев (см. таблицу 6, рисунок 5). Полученные данные совпадали с данными литературы (1–3%) [17, 24].

Все конкременты были также разделены на 2 группы по количеству компонентов в уролите — мономинеральные, состоящие из одного химического вещества, и полиминеральные, которые состояли из 2 веществ и более. Полученные данные предоставили дополнительную информацию о характере и особенностях формирования конкремента.

Кальция оксалат встречался и был основным компонентом чаще других. Основным компонентом оксалатного уролитолиза является веделлит, который встречался в 6 раз чаще по сравнению с дигидратом оксалата кальция, что коррелирует с результатами эпидемиологических исследований, указывающими на ежегодный рост кальций-оксалатного типа нефролитолиза в Европе, США и Японии [24, 139].

Наиболее часто кальция оксалат обнаружен в сочетании с апатитом и гидроксилapatитом в полиминеральных уролитах.

Помимо оксалатов выявлены также фосфаты, при этом струвит в 4,1%, гидроксилapatит в 1,4% случаев. В уратах мочевая кислота безводная в

мономинеральных камнях выявлена в 10,5%, а мочева кислота в сочетании с кальция оксалатом моногидратом у 9,5%. За последнее десятилетие значимо реже встречается содержание уратного компонента в уролитах в Европе [17, 132].

В настоящее время широко распространено во многих урологических клиниках лечение мочекаменной болезни без учета химического состава уролита. Описательная характеристика зачастую не совпадает с истинным составом камня. Неверное констатирование состава уролита приводит к ошибочной тактике лечения пациентов и может нанести вред их здоровью. Именно поэтому результаты выполненной исследовательской работы имеют важное как научное, так и практическое значение.

2.3 Характеристика выполненных способов литотрипсии

Операцию контактной трансуретральной литотрипсии выполняли с использованием ригидного уретроскопа. Для выполнения КЛТ мы использовали аппараты с различными механизмами генерации энергии — пневматические и лазерные. В нашей работе использовались уретронефроскопы производства Karl Storz, которые имели один рабочий канал (рисунок 6).

В качестве источника лазерного излучения нами использовался аппарат «Calculase», производства Karl Storz, модель: 27750120-1, s/n FB2269 (рисунок 7). Для разрушения конкрементов использовался контактный литотриптор, способный сфокусировать световой пучок на уролит и с высокой энергией произвести его разрушение. Недостатком данного метода является риск травматического поражения мочевых путей за счет ожога световым излучением [42].

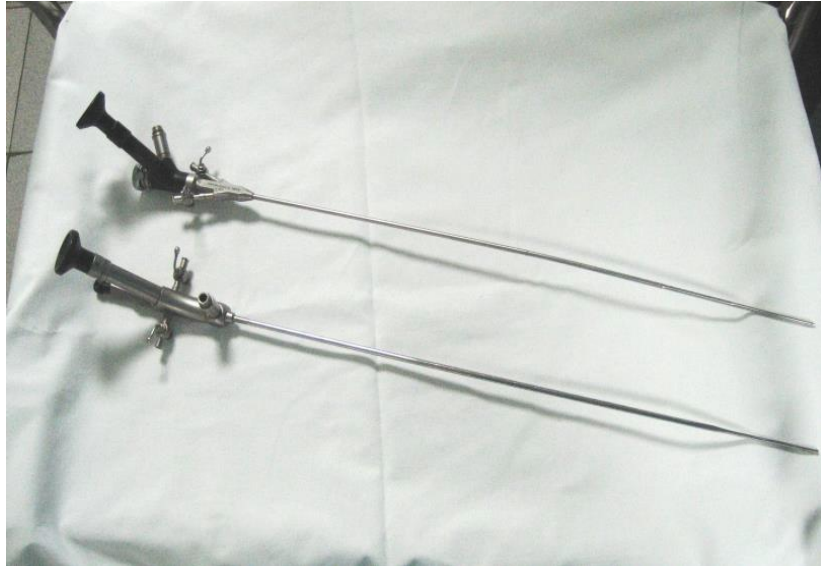


Рисунок 6 — Внешний вид уретероскопов Karl Storz (Германия)



a

б



в

г

д

е

Рисунок 7 — Комплект системы Calculase:

a — основной блок лазерной системы «Calculase»; *б* — волокно «Calculase»;

в — однопедальный переключатель; *г* — защитные очки;

д — кусачки для многоцветного волокна;

е — отделитель для многоцветного волокна

Для выполнения КЛТ частота генерации лазерного излучения составляла 4–12 Гц с интенсивностью режима от 0,5 до 1,7 Д. В комплект основного блока гольмиевой лазерной системы «Calculase» входят сетевой кабель, набор ключей, соединительный кабель.

Для пневматической литотрипсии применялся комбинированный контактный литотриптор «Swiss LithoClast Master» фирмы EMS (рисунок 8). Пневматическая литотрипсия выполнялась с настройкой выходной мощности литотриптера — 100% (около 85 мДж), частотой 12 Гц.



Рисунок 8 — Контактный литотриптер EMS «Swiss Lithoclast Master»

Дистанционная литотрипсия выполнялась на аппарате «Dornier Gemini» (рисунок 9) с двойным наведением (УЗИ и рентген) при мощности генератора 14 кВ на электромагнитном принципе генерации ударной волны (EMSE 220F ХХР). Для проведения ДЛТ за 10 минут до сеанса вводился подкожно 1 мл анальгетика (фентанил) для достижения нейролептаналгезии. Больные находились в положении лежа на спине. Производилась фокусировка ударной волны при помощи одновременного применения УЗИ и рентгена для проведения литотрипсии, а на протяжении сеанса оценивались витальные функции пациента. В среднем за 1 сеанс дистанционной литотрипсии производилось от 800 до 2000



Рисунок 9 — Аппарат «Dornier Gemini Dornier MedTech»

импульсов, при этом после каждых 300 импульсов выполнялся контроль фрагментации уrolита. После окончания литотрипсии пациента доставляли в общую палату.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Массив анализируемых данных для 294 пациентов состоял из более чем 170 параметров. Мы сравнивали группы как по видам литотрипсии, так и с учетом факта специфической подготовки к дроблению по разработанному нами способу. После проведения комплексного обследования больных с использованием различных аппаратных методов необходимо было провести статистический анализ полученных данных. Для этой цели использовалась система STATISTICA for Windows (версия 10, лиц. BXXR310F964808FA-V).

Это программное обеспечение позволяет проводить всестороннюю обработку и анализ статистических данных. Для этого в программе предусмотрен большой выбор алгоритмов и методов, соответствующих особенностям целей исследователя и представленной информации.

В данном случае сравнивались показатели, связанные с исходным состоянием здоровья больных, и показатели их здоровья в различные временные периоды после проведения курса лечения. Массив данных был подготовлен таким образом, что позволял сравнивать результаты у различных групп пациентов при разных методах лечения.

При проведении статистического анализа учитывалась специфика анализируемых переменных [8, 9, 75, 92, 97] и были выполнены следующие работы: визуальный анализ показателей, построение графиков, гистограмм и диаграмм, выявление видов распределения, расчет статистических параметров (разброс данных, средние значения и стандартного отклонения, ошибки), создание частотных (одномерных и многоуровневых) таблиц, а также корреляционных связей между различными параметрами и их визуальная оценка, сопоставление частотных характеристик качественных показателей с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера, сравнение количественных параметров в исследуемых группах с использованием критериев Манна–Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA, оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения и в катамнезе с помощью критерия Знаков и критерия Вилкоксона [8, 9, 75, 92, 97].

Для визуального отображения первичных данных и полученных результатов на основе их анализов мы использовали STATISTICA for Windows, а также модуль построения диаграмм системы Microsoft Office. Нами были построены круговые и столбиковые диаграммы для отражения частот признаков. Для показателей количественных использовали метод построения диаграмм «Box and Whisker Plot», которые дают полное описание и удобны для восприятия информации.

При оценке статистической достоверности результатов была использована величина $p < 0,05$ — общепринятая в медицине [8, 9, 75, 92, 97]. Мы формулировали вывод только тогда, когда присутствовали или отсутствовали различия при одинаковом результате, достоверно подтвержденные комплексом всех вышеуказанных критериев.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АНАТОМО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И МИНЕРАЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ

При первичном обследовании всем исследуемым выполнены лучевые методы диагностики: УЗИ почек и мочевого пузыря, двухэнергетическая компьютерная томография, динамическая нефросцинтиграфия, результаты которых отражены в таблицах 7–12.

Таблица 7 — Характеристика уролитов по размеру и локализации ($n = 294$)

Конкременты почек	Группа, абс.			Итого абс. (%)
	1	2	3	
Справа	29	53	69	181 (61,56%)
Слева	43	37	63	113 (38,44%)
размер (<1 см)	16	17	20	53 (18,03%)
размер (1–2 см)	56	73	112	241 (81,97%)
Итого	72	90	132	294 (100%)

ДЭКТ проводилась для диагностики и уточнения локализации конкрементов. Радиоденситометрия *in vivo* позволяла определить дальнейший способ дробления уролитов и их удаления. Локализация конкрементов по данным ДЭКТ представлена в таблице 7. Использование ДЭКТ позволило уточнить форму конкрементов и выявить различные формы уролитов.

Для определения плотности выявленных камней проводили денситометрию. Использовали среднее значение, как наиболее информативный показатель. Результаты денситометрии камней представлены на таблице 8.

Таблица 8 — Локализация камней в чашечно-лоханочной системе почек по данным ДЭКТ ($n = 294$)

Локализация			Наличие конкрементов				Всего	
			Справа		слева		абс	%
			абс	%	абс	%		
ЧЛС	Чашки	Верхняя	33	18,23	21	18,58	54	18,37
		Средняя	57	31,49	33	29,20	90	30,61
		Нижняя	38	20,99	40	35,40	78	26,53
	Почечная лоханка		53	29,28	19	16,81	72	24,49
Всего			181	61,56	113	38,44	294	100

Таблица 9 — Распределение уролитов в зависимости от степени рентгеновского поглощения по шкале Хаунсфилда ($n = 294$)

Радиоденсивность, НУ	Количество уролитов	
	абс.	%
До 500	30	10,2
500–1000	17	5,8
1000–1250	123	41,8
1251–1500	113	38,4
Более 1500	11	3,7
Итого	294	100,0

ДЭКТ с денситометрией является диагностическим ориентиром для дооперационного выбора тактики удаления конкремента. Учитывая данные сканирования исследуемых, мы выбирали тактику дробления в зависимости от плотности. Так, по данным ДЭКТ большая часть исследуемых — 247 (84%)

человек — имели высокую радиоденсивность (НУ), из них 1001–1250 — 123 камня, 1251–1500 — 113, а более 1500 НУ — 11 камней, 30 (10,2%) человек — менее 500 НУ, 17 (5,8%) человек — от 501 до 1000 НУ (таблица 9). В отечественной литературе имеются данные о том, что некоторые авторы (Аляев Ю. Г. и др., 2003) применяли КТ для оценки плотности камней с последующим отбором для проведения дистанционной литотрипсии. Для этого все конкременты в исследовании были разделены в зависимости от их плотности по шкале Хаунсфилда. Если плотность была 500–600 НУ, то такие камни относили к низкой плотности, средней считался показатель 700–1000 НУ, и высокоплотные конкременты имели значения выше 1000 НУ. Авторы также отметили, что при плотности выше 700 НУ риск повреждения почек повышается, и конкременты могут возникнуть в большинстве случаев при повторных сеансах дробления. Опираясь на собственный опыт дробления камней, мы разделили конкременты следующим образом:

- менее 500 НУ — низкая плотность камней;
- 501–1000 НУ — средняя плотность камней;
- 1000–1250 НУ — высокая плотность камней 1-й степени;
- 1251–1500 НУ — высокая плотность камней 2-й степени;
- более 1500 НУ — высокая плотность камней 3-й степени.

Для оценки корреляции средней радиоденсивности уrolита с его составом все камни были проанализированы при помощи ИК-спектроскопии.

Все уrolиты после результатов ДЭКТ были нами распределены на 4 группы в зависимости от прогнозируемого биохимического состава:

- 1) вевеллит;
- 2) камни, содержащие кальций, без вевеллита;
- 3) камни из солей мочевой кислоты;
- 4) струвиты.

При этом если доля того или иного компонента в исследуемом образце была более 50%, его считали преобладающим. Для распределения конкрементов в вышеуказанные группы по данным ДЭКТ использовался показатель

двухэнергетического отношения (ДЭО), определенные интервалы значений которого были характерны для этих групп (таблица 10).

Таблица 10 — Результаты средней плотности при 80, 120 и 140 кВ и ДЭО для камней разных химических составов ($M \pm m$)

Состав камня по данным ДЭКТ	Средняя плотность (НУ) при			ДЭО	Абс.	%
	80 кВ	120 кВ	140 кВ			
Вевеллит	1459,16± ±162,32	1173,37± ±126,45	1046,08± ±127,62	1,35–1,43	233	79,3
Са-содержащие камни без вевеллита	1584,62± ±246,21	1203,53± ±192,64	1075,62± ±175,26	Более 1,43	15	5,1
Камни из мочевой кислоты	402,38± ±72,26	384,16± ±69,72	371,16± ±71,14	Менее 1,27	31	10,5
Струвитные/ цистиновые	934± ±124,27	816,43± ±76,12	744± ±77,61	1,27– 1,349	15	5,1

Нами выявлена корреляция между радиоденсивностью и химическим составом уrolитов. Конкременты с преобладанием вевеллита (79,3%) при 80 кВ имеют структурную плотность $1459,16 \pm 162,32$ НУ, при 140 кВ — $1046,08 \pm 127,62$ НУ; Са-содержащие камни без вевеллита (5,1%) при 80 кВ структурную плотность $1584,62 \pm 246,21$ НУ, при 140 кВ — $1075,62 \pm 175,26$ НУ; камни из мочевой кислоты (10,5%) — при 80 кВ низкую плотность $402,38 \pm 72,26$ НУ, при 140 кВ — $371,16 \pm 71,14$ НУ; а струвитные/цистиновые камни (5,1%) при 80 кВ — $934 \pm 124,27$ НУ, при 140 кВ — $744 \pm 77,61$ НУ.

Нами были получены данные по уrolитам в исследуемых группах (радиоденсивность при различном напряжении и ДЭО), которые дают основание предполагать тип минерала. При первичном анализе результатов сканирования с

применением различной энергии отмечались различия данных плотности во всех группах, кроме групп кальцийсодержащих конкрементов с вевеллитом и без него, где наблюдалось пересечение изучаемых показателей.

С целью оценки функциональной способности почек у пациентов с МКБ определяли в крови концентрацию продукта белкового и аминокислотного обмена — креатинина. До начала оперативного вмешательства содержание метаболита в группах пациентов было на уровне верхней границы нормы, что обусловлено снижением скорости клубочковой фильтрации у пациентов с МКБ, однако достоверность различий статистическими методами подтвердить не удалось вследствие значительного разброса значений.

Через 3 часа после литотрипсии наблюдалось увеличение креатинина крови по сравнению с дооперационным уровнем в группах. На 5-е сутки послеоперационного периода содержание креатинина снизилось в I и II группах ($p > 0,05$), а в III группе было выше дооперационного уровня ($p < 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11 — Концентрация креатинина сыворотки крови у пациентов до и после литотрипсии

Группа пациентов	Концентрация креатинина, мкмоль/л			
	до литотрипсии	3 часа	1 сутки	5 суток
I	110,64±4,45	113,93±4,95	107,82±6,91	91,19±5,91
II	104,71±5,95	112,16±6,71	105,71±4,87	95,16±5,12
III	108,13±6,78	117,46±2,40	125,17±5,39	115,88±4,77*

* $p < 0,05$ достоверность различий до и после литотрипсии.

Таким образом, количественная оценка содержания креатинина крови показала, что изменения в содержании метаболита как до оперативного вмешательства, так и после него в основном не носят достоверный характер, за

исключением группы пациентов после ДЛТ, в крови которых наблюдалось достоверное повышение уровня креатинина по сравнению с дооперационными значениями.

Динамическая сцинтиграфия выполнена всем пациентам трех групп. Функциональное состояние почек оценивалось по времени максимального накопления радиоактивного препарата, вклада в общее накопление, времени полувыведения препарата (таблица 12).

Таблица 12. Результаты радиоизотопного исследования почек в группах до и после литотрипсии

Группа пациентов	Показатели	До литотрипсии	3 часа	1 сутки	5 суток	Норма
I	СКФ _{общ} , мл/мин	110,64±2,45	102,49±1,91	98,62±1,12	103,19±1,91	>90
	T _{max} , мин	4,45±0,45	5,31±0,27	5,01±0,36	4,19±0,26	<5
	T _{1/2} , мин	19,66±0,56	26,60±0,25	23,05±0,57	21,85±0,73	<28
II	СКФ _{общ} , мл/мин	113,75±2,92	99,84±1,64	91,54±1,55	98,97±2,13	>90
	T _{max} , мин	4,65±0,22	7,95±0,24	6,26±55	5,39±0,77	< 5
	T _{1/2} мин	18,92±0,29	32,24±0,42	27,62±0,82	25,79±0,91	<28
III	СКФ _{общ} , мл/мин	107,72±2,94	85,88±3,45	87,42±2,36	92,74±1,33	>90
	T _{max} , мин	4,76±0,19	9,34±0,42	8,24±0,32	6,49±0,49	<5
	T _{1/2} , мин	18,63±0,47	39,92±0,73	31,97±0,91	28,77±0,61	<28

Примечание: СКФ_{общ} — скорость клубочковой фильтрации (суммарная); T_{max} — время максимального накопления радиофармацевтического препарата (фильтрационная способность почек); T_{1/2} — период полувыведения

радиофармацевтического препарата, результаты исследования статистически достоверны, для статистической обработки использован непараметрический критерий Wilcoxon.

Сопоставление полученных результатов позволило сделать вывод, что восстановление почечной функции у больных I и II групп происходит быстрее, по сравнению с III группой ($p < 0,05$). Вышеуказанные результаты следует интерпретировать таким образом. У пациентов III группы после литотрипсии имела место более тяжелая степень нарушения функции почек. У пациентов III группы также отмечены снижение поступления РФП в сосудистое русло почки, удлинение накопления, диффузно-неравномерное распределение РФП в почке. При проведении контактной литотрипсии происходит восстановление функции в короткие сроки — на 1-е сутки ($p < 0,05$).

Исходя из вышесказанного, мы считаем, что для диагностики уролитиаза и определения тактики лечения пациентов с данной нозологией рекомендовано выполнять ДЭКТ с определением радиоденсивности конкремента, его локализации и размера, предполагаемого химического состава, а также динамическую сцинтиграфию для оценки анатомо-функционального состояния почек.

ГЛАВА 4. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЛИТОТРИПСИИ

Характер распределения всех пациентов по возрасту свидетельствует о преимущественном поражении пациентов трудоспособного возраста — в возрасте от 30 до 60 лет. У всех пациентов отмечалось одностороннее поражение почек.

В таблице 13 представлено, что большую часть исследуемых составляли пациенты в возрасте, в возрасте 30–60 лет находились около 70%, при этом в возрастной группе 19–30 лет было около 1/5 всех исследуемых.

Таблица 13 — Распределение больных по возрасту ($n = 294$, 100%)

Возраст	Всего	
	количество больных	%
19–30	63	21,4
31–40	96	32,7
41–50	103	35,0
51–60	32	10,9
Всего	294	100

Одним из наиболее частых синдромов (65% случаев) у исследуемых был болевой, при этом боли локализовались в поясничной области на стороне поражения, носили приступообразный и интенсивный характер, а около трети больных предъявляли жалобы на периодически возникающие тянущие боли с иррадиацией в подвздошную или паховую область либо по внутренней поверхности бедра. Более чем в половине случаев у исследуемых отмечались приступы головной боли, плохой сон и раздражительность. Все

вышеперечисленные жалобы оказывали психотравмирующее действие на больных уролитоазом.

В результате лабораторного изучения мочи пациентов более чем в половине случаев отмечалась микрогематурия (таблица 14).

Таблица 14 — Клинико-лабораторные показатели у больных уролитоазом при первичном обследовании

Параметры мочи	Абс.	%
Макрогематурия	23	7,82
Микрогематурия	167	56,80
Лейкоцитурия	123	41,84
Протеинурия	138	46,94

При проведении литотрипсии и сравнительного анализа эффективности использования различных методов позволило установить, что контактные методы более эффективны и позволяют достичь фрагментации и удаление камня за одну процедуру, однако время, необходимое на выполнение операции в группе с применением лазерной КЛТ, достоверно больше ($p \leq 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 — Показатели эффективности оперативного вмешательства при различных видах литотрипсии, $M \pm m$

Показатели	I группа	II группа	III группа	p
Время литотрипсии в мин	45±5,4	32±3,7	33±4,2	≤0,05
Полная фрагментация камня в ходе одной литотрипсии %	98,8	96,4	94,3	<0,01

Все исследуемые были распределены на 3 группы, а каждая группа — на основную и контрольную подгруппы; все исследуемые после литотрипсии в течение 5 суток находились под наблюдением. Пациентам основной подгруппы назначалась специальная разработанная терапия, направленная на профилактику повреждения почек до и после литотрипсии, а в контрольной — традиционное лечение (антибиотики, уросептики, спазмолитики, фитопрепараты).

Профилактика осложнений проводимой литотрипсии включала тщательный отбор исследуемых, консервативную медикаментозную подготовку к проводимому дроблению, интраоперационному назначению препаратов и послеоперационное лечение. Предложенный новый способ обладает противовоспалительным, мембраностабилизирующим и антигипоксантным действием.

Всем пациентам в основной подгруппе с целью профилактики повреждения почек после оперативного вмешательства проводили специфическую фармакотерапию: за 7 суток до операции и непосредственно после оперативного вмешательства проводят антибактериальную терапию, включающую в/м введение антибактериального препарата согласно данным антибиотикограммы после посева мочи, в/м введение альфа-токоферола ацетата 1 мл 10% раствора 3 раза в сутки, в/в струйное введение мельдония по 500 мг 2 раза в сутки, в/м введение лонгидазы 3000 МЕ на 1-е и 5-е сутки лечения, в день операции и на 3-и, 7-е сутки после операции; за 90 мин до операции и ежедневно в течение 3 суток после в/в вводят 500 мл реополиглюкина 1 раз в день; после операции к вышеуказанной медикаментозной терапии в течение 3 суток добавляют в/в введение 10% раствора маннитола по 500 мл 1 раз в сутки (патент на изобретение РФ № 2018128435).

Стабилизация клеточных мембран проводилась на дооперационном этапе с целью предупреждения осложнений дробления. По данным протеинограммы определялись нарушения клубочковой фильтрации у пациентов с МКБ, а литотрипсия сама по себе по данным многих авторов дестабилизирует клеточные мембраны, что ведет к нарушению гистоморфологической структуры и впоследствии к нарушению функции почек.

Перед проведением литотрипсии назначалась консервативная терапия. По современным представлениям, антиоксиданты — это вещества, способные прекратить процессы свободнорадикального окисления [14, 63]. Этот термин подразумевает процесс переноса активных форм кислорода на субстрат (перекиси водорода супероксидного аниона O_2 , гидроксильного радикала OH). Свободные радикалы реагируют с фосфолипидами клеточных мембран и приводят к их изменениям, таким как потеря эластичности или нарушение проницаемости. Последнее приводит к возникновению и развитию калькулезного пиелонефрита при уролитиазе.

Антиоксиданты снижают потребность тканей в кислороде за счет улучшения расходования организмом.

Учитывая вышесказанное, нами были применены следующие препараты:

- Витамин Е (также известен как альфа-токоферола ацетат) — это универсальный протектор клеточных мембран от окислительного повреждения. Также токоферол является антигипоксантом, поскольку способен стабилизировать митохондриальную мембрану и снижать оксидативный стресс.
- Мельдоний является метаболическим средством, поддерживающим энергетический метаболизм тканей. По своей структуре является аналогом γ -бутиробетайна, который ингибирует γ -бутиробетайн-гидроксилазу, ответственную за синтез карнитина. При применении мельдония увеличивается скорость гликолиза, вследствие чего происходит образование АТФ эффективнее и тем самым уменьшается концентрация карнитина, а перенос жирных кислот замедляется, так как при недостаточности кислорода происходит неполное окисление жирных кислот и накапливаются продукты, оказывающие негативное влияние на ткани и органы за счет нарушения транспорта АТФ к клеткам. Также мельдоний обладает вазодилатирующим свойством, благодаря чему в очаге ишемии улучшается микроциркуляция за счет перераспределения кровотока. Применение мельдония в комплексном лечении позволило нам повысить

эффективность терапии, существенно снизить дозу антибактериальных средств, сократить продолжительность лечения.

Альфа-токоферола ацетат и мельдоний как мощные антигипоксанты и антиоксиданты назначают для улучшения метаболизма и повышения устойчивости нефронов к ишемии. Препараты также улучшают реологические свойства крови, при этом оказывают положительное влияние на микроциркуляцию.

- Лонгидаза (бовгиалуронидаза азоксимер) является отечественным препаратом, обладающим протеолитическим, хелатирующим, иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиоксидантным действием. За счет протеолитической активности фрагменты камня после литотрипсии, сгустки слизи и крови лизируются, что снижает риск образования нового кристалла. Таким образом, бовгиалуронидаза предотвращает процесс рецидива кристалла. Лонгидазу начинают вводить перед оперативным вмешательством для достижения максимальной ферментативной активности в процессе удаления камня [39, 71].

Основу матрикса соединительной ткани составляют мукополисахариды, также являющиеся специфическим субстратом гиалуронидазы. В результате деполимеризации под влиянием бовгиалуронидазы гликозаминогликаны теряют свои основные свойства: способность связывать воду и ионы металлов, вязкость, вследствие чего облегчается движение в межклеточном пространстве, улучшается эластичность соединительной ткани, уменьшается отек.

Во время проведения литотрипсии для уменьшения риска осложнений использованы следующие препараты.

- Реополиглюкин — 10% коллоидный раствор декстрана с добавлением изотонического раствора хлорида натрия. Этот раствор уменьшает вязкость крови, улучшает и восстанавливает капиллярный кровоток. При проведении литотрипсии и воздействии на ткань почки возможен тромбоз венул или появление кровоизлияний в области почечных канальцев. Предварительное

введение раствора уменьшает повреждающее действие ударной волны на почечную ткань.

- Антибиотики использовались для профилактики развития инфекционно-воспалительных осложнений. Подбор антибактериального средства осуществлялся согласно данным антибиотикограммы при посеве мочи. Многими авторами отмечено, что на фоне нарушения уродинамики у пациентов с уролитиазом при проведении литотрипсии возможно развитие осложнений вплоть до развития бактериотоксического шока.
- Азоксимера бромид (Полиоксидоний) — иммуностимулирующий препарат с дезинтоксикационным действием благодаря воздействию на фагоцитирующие клетки и стимуляции образования антител.
- Маннитол увеличивает осмотическое давление плазмы крови, способствует миграции жидкости из тканей в сосудистое русло, увеличивает объем циркулирующей крови. Препарат фильтруется почками без канальцевой реабсорбции, вследствие чего уменьшает вязкость крови, и поэтому широко используется для предотвращения возникновения ОПН. Также после восстановления уродинамики после литотрипсии маннитол обладает литокинетическим действием и способствует отхождению конкрементов.

Применение всех вышеуказанных препаратов направлено на повышение резистентности паренхимы к литотрипсии. В таблицах 18–21 отражены результаты исследований пациентов основной и контрольной подгрупп до литотрипсии, через 3 часа, через сутки и через 5 суток после проведения литотрипсии.

Все пациенты лечение перенесли удовлетворительно, случаев непереносимости указанных препаратов не было. Мочеточниковый стент удалялся на 3–5-е сутки.

На основании проведенного исследования у 117 (59,7%) пациентов выявлены признаки хронического пиелонефрита и определялась бактериурия различной степени до 10^5 КОЕ/мл.

У пациентов не было проявления ХПН, что отражено в таблице 16. Так, показатели мочевины, креатинина, калия и натрия находились в пределах референсных значений.

Таблица 16 — Изменения основных клинико-биохимических показателей крови у исследуемых с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии

Показатели	Норма	Фаза ремиссии хронического пиелонефрита
RBC	4,3–5,5	5,4±1,6
HGB	120–140	123,4±10,2
WBC	4,5–9,0	6,9±1,3
Палочкоядерные нейтрофилы	1–5	3,4±1,9
ЛИМ	25–325	27,1±2,8
СОЭ	1–10	7,2±2,8
Креатинин	44–110	102,8±5,2
Мочевина	16–20	17,7±1,7
K ⁺	3,5–5,5	4,2±0,3
Na ⁺	136–142	138±4,8

При выполнении посева мочи микрофлора была достаточно разнообразна (см. таблицу 4), в целом была схожа с данными других авторов [47, 87]. Наиболее частыми возбудителями воспалительного процесса была кишечная палочка — 28 (23,9%) случаев, Протей — 21 (17,9%), и другие ассоциации — 23 (19,7%). При определении чувствительности к антибиотикам выявлена резистентность бактерий к некоторым современным препаратам. Согласно исследованиям

отечественных авторов, некоторые бактерии умеренно-резистентны к препаратам, используемым в клинической практике менее года [95].

В работе В. В. Донскова указано, что кишечная палочка и энтеробактер являются основными возбудителями пиелонефрита (58,4%), протей — 4,0–4,9%, клебсиелла — 40%, а стафилококк — только в 2% [95].

В аналогичной работе Ф. Е. Шариповой (2005) в 1/3 случаев возбудителем являлся эпидермальный стафилококк, в 1/4 случаев — сапрофитный стафилококк, а энтерококк фециум, имеющий резистентность ко многим препаратам, встречался в 1/3 случаях [95].

Исходя из вышесказанного, можно сказать, что результаты анализа спектра и количественная оценка микрофлоры мочи при хроническом пиелонефрите подтверждают положение о ее изменчивости с течением времени, а также микрофлоры, вызывающей инфекционно-воспалительный процесс в почках. Во многих работах отмечается необходимость наблюдения в динамике за антибиотикограммой. Нами выполнен посев мочи на флору до начала терапии, на первые сутки после литотрипсии, а также в конце курса антибиотика. Неэффективность терапии может объясняться подбором терапии в начале лечения без учета посева. При назначении эмпирической терапии важно принимать во внимание данные литературы о эффективных препаратах, применяемых в настоящее время для преодоления резистентности бактерий у пациентов с уролитиазом [33, 49, 74, 77].

Эффективность применения антибиотиков увеличивается благодаря применению их на фоне иммуномодулирующих препаратов [95]. У пациентов, имеющих хронический калькулезный пиелонефрит, активируется иммунитет, что также сопровождается активацией свободнорадикального окисления и первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза, которые непосредственно отрицательно влияют на функцию почек [10, 79]. Исходя из вышесказанного, целесообразно использовать антибактериальные средства с иммуномодулирующими препаратами. С патогенетической точки зрения именно такое сочетание препаратов противодействует обострению хронического

пиелонефрита и соответствует критериям лечения инфекционно-воспалительных процессов, протекающих в почках при уролитиазе.

В нашем исследовании размеры конкрементов и их локализация в группах были достаточно разнообразными. Большинство камней (75,5%) располагалось в чашечках, а у 24,5% больных они находились в лоханке.

ДЭКТ, которая проведена всем пациентам, являлась ориентиром для определения тактики дальнейшего лечения. На основании данных радиоденсивности мы заранее могли прогнозировать эффективность литотрипсии и возможные послеоперационные осложнения.

У 98,3% пациентов после литотрипсии результаты ИК-Фурье-спектроскопии уролитов совпадали с предварительными результатами при первичном исследовании пациентов при помощи ДЭКТ.

Особое внимание придавалось специальным лабораторным исследованиям, позволяющим получить расширенные данные о состоянии почек и иммунитета исследуемого: это РТМЛ с аутоантигенами, полученными из тканей почечного сегмента, и селективная протеинурия.

Фрагментация конкрементов произошла у всех исследуемых после проведения дробления. Показатель «stone free» достигнут в течение 7 суток после дробления у 287 (97,6%) пациентов.

После литотрипсии осложнения констатированы у 48 (16,3%) пациентов: в I группе у 10 (13,9%), во II группе — у 14 (15,6%), в III группе — у 24 (18,2%) (таблица 17).

Отмечено, что пациенты не имели более одного осложнения. Так, гематурия проявлялась у 18 (16,1%) пациентов, по группам соответственно у 3, 5 и 10 пациентов. Однако, учитывая профилактические мероприятия, в основной группе данное осложнение встречалось в 1,6 раза реже по сравнению с группой без подготовки.

Таблица 17 — Осложнения после литотрипсии, абс. (%)

Характер осложнений		I группа		II группа		III группа	
		осн	контр	осн	контр	осн	контр
Гематурия	абс	1	2	2	3	4	6
	%	2,78	5,56	4,35	6,82	6,06	9,09
Обострение хр. пиелонефрита	абс	2	5	3	6	5	9
	%	5,56	13,89	6,52	13,64	7,58	13,64
Итого	абс	3	7	5	9	9	15
	%	8,33	19,45	10,87	20,45	13,64	22,73

Аналогично обострение хронического пиелонефрита отмечалось у 30 (10,2%) пациентов, в группах соответственно у 7, 9 и 14 пациентов, и следует отметить, в 1,3 раза чаще происходило обострение пиелонефрита у пациентов, которые не получали специфическую профилактическую терапию.

Самые частые осложнения после дробления конкрементов — обструкция мочеточника крупными фрагментами конкремента, макрогематурия, инфекционно-воспалительный процесс, почечная колика.

В раннем периоде у пациентов отмечись умеренный болевой синдром в поясничной области, повышение диуреза до 2500 мл, отхождение фрагментов уrolита и последующее улучшение общесоматического состояния пациента. Несомненно, что развитие осложнений и, напротив, устойчивость паренхимы почки к применяемой при литотрипсии энергии зависит как от технических настроек аппарата, так и от первичного функционального состояния почек. В текущей главе мы оценили и проанализировали ближайшие результаты (в течение 5 суток) использования литотрипсии у пациентов, которым выполнена специфическая фармакопрофилактика по разработанному способу. Сравнение безопасности использования различных видов энергий выявило, что общий

процент осложнений в контрольных группах, где не была проведена специфическая профилактика осложнений, у пациентов после литотрипсии составляет около 20%, при этом после дистанционной литотрипсии составляет 22,73%, что несколько больше, чем в группе лазерной литотрипсии 19,45% (см. таблицу 17).

4.1 Динамика изменения РТМЛ в подгруппах до и после проведения литотрипсии

Исходные показатели реакции на почечный антиген имели место. Мы считаем, что это связано с повреждающим действием самого камня на почку. После дробления отмечались различные показатели РТМЛ у пациентов основной и контрольной подгрупп (таблица 18, рисунки 10–12).

При уролитиазе происходит повреждающее воздействие конкремента на ткань почки. При этом выраженность данного повреждения зависит от многих факторов течения мочекаменной болезни, например, это могут быть размер камня и его форма, локализация, при этом экспрессируются антигены, взаимодействующие с антителами, что и вызывает иммунный ответ организма. В таблице 18 РТМЛ отражает активность (выраженность) воспаления на фоне повреждения. Увеличение РТМЛ в основной подгруппе расценивается как положительный показатель для прогноза восстановления функции почек, так как клинически это отражает более быстрое выздоровление пациентов после литотрипсии, а соответственно благоприятно также в плане восстановления функции почки в ответ на травматическое действие литотрипсии. В связи с этим РТМЛ представляет особый интерес у исследуемых пациентов.

Как представлено на рисунках 10–12, перед литотрипсией уровень РТМЛ в группах достоверно не различался ($p = 0,105$) и составлял $49,73 \pm 0,86$.

Через 3 часа после операции отмечается повышение РТМЛ в I группе в 1,2 раза, во II группе в 1,14, в III группе показатели практически не изменились.

К первым суткам в основных подгруппах по сравнению с предоперационным уровнем соответственно в 1,4, 1,2 и 1,1 раз.

К 5-м суткам сохранялась тенденция, и показатели РТМЛ увеличились в 1,5, 1,4 и 1,3 раза.

В подгруппах существенное и достоверное изменение РТМЛ наблюдалось через 3 часа после литотрипсии ($p < 0,05$).

На первые сутки после дробления в контрольных подгруппах наблюдалось увеличение РТМЛ на почечный антиген и составляло в I группе $57,60 \pm 0,28$, во II — $54,69 \pm 0,29$, в III группе $52,19 \pm 0,29$. Тенденция прослеживается и на 5-е сутки и составляет $71,85 \pm 0,80$, $68,79 \pm 0,80$ и $59,20 \pm 0,56$ соответственно (различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,005$). Таким образом, в незащищенных тканях почки происходит усиление процессов свободно-радикального окисления.

Применение иммуномодуляторов необходимо как в дооперационном периоде, так и после; тем самым анализ РТМЛ является объективным в плане определения уровня повреждения почек при проведении дробления.

Разработанная иммунотерапия влияет на подвижные макрофаги, фагоциты крови и ретикулоэндотелиальной системы, которые обуславливают миграцию нейтрофилов в очаг повреждения. Таким образом, выявлены показания у больных уролитиазом для иммунокорректирующей терапии до и после литотрипсии, что демонстрируют полученные положительные результаты пациентов основной подгруппы.

Таблица 18 — Показатели РТМЛ (%) до и после литотрипсии, $M \pm m$

Группы	Перед литотрипсией	3 часа после литотрипсии	1-е сутки после литотрипсии	5-е сутки после литотрипсии
I основная	49,45±0,92	59,31±0,62*	69,01±0,70*	76,19±0,67*
I контрольная	49,66±0,89	57,60±0,28*	66,05±0,74*	71,85±0,80*
II основная	49,71±0,78	56,87±0,39*	62,05±1,13*	70,31±0,54*
II контрольная	49,79±0,84	54,69±0,29*	58,00±0,42*	68,79±0,80*
III основная	49,82±0,88	52,19±0,29*	58,33±0,49*	65,90±0,60*
III контрольная	49,82±0,86	50,21±0,26*	57,30±0,74*	59,20±0,56*

* $p < 0,005$ достоверность различий до и после литотрипсии.

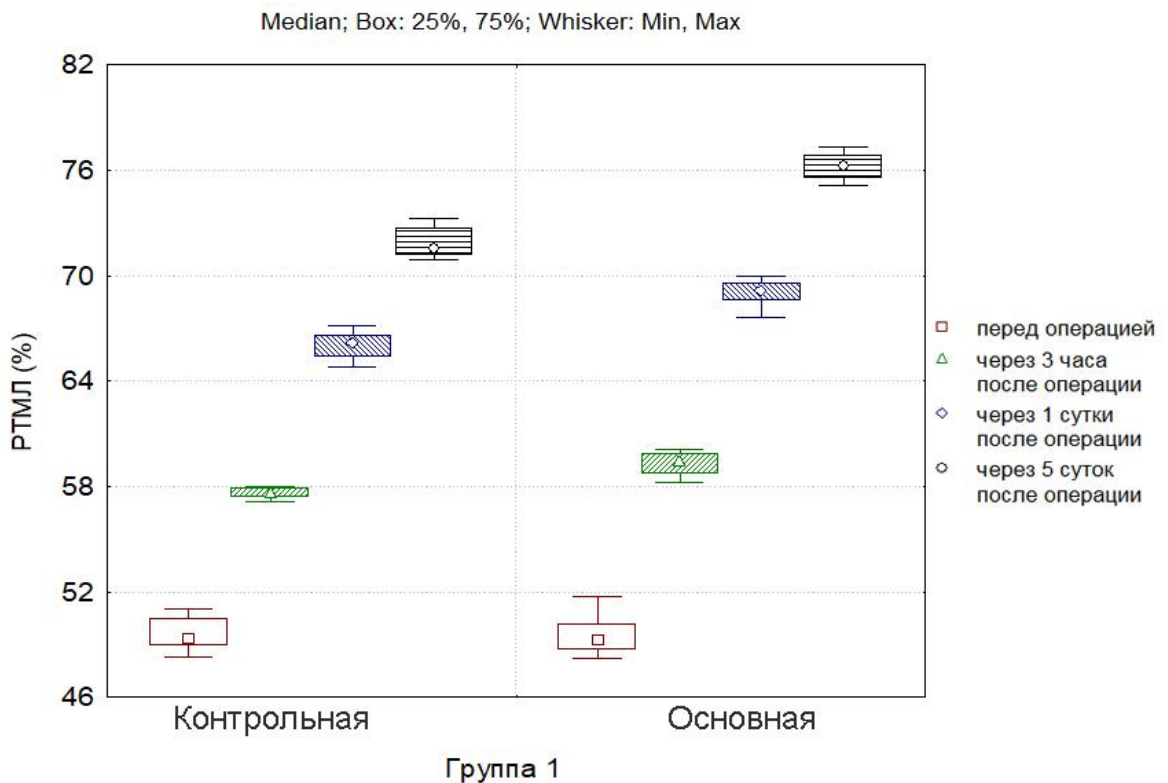


Рисунок 10 — Показатели РТМЛ у пациентов I группы (%)

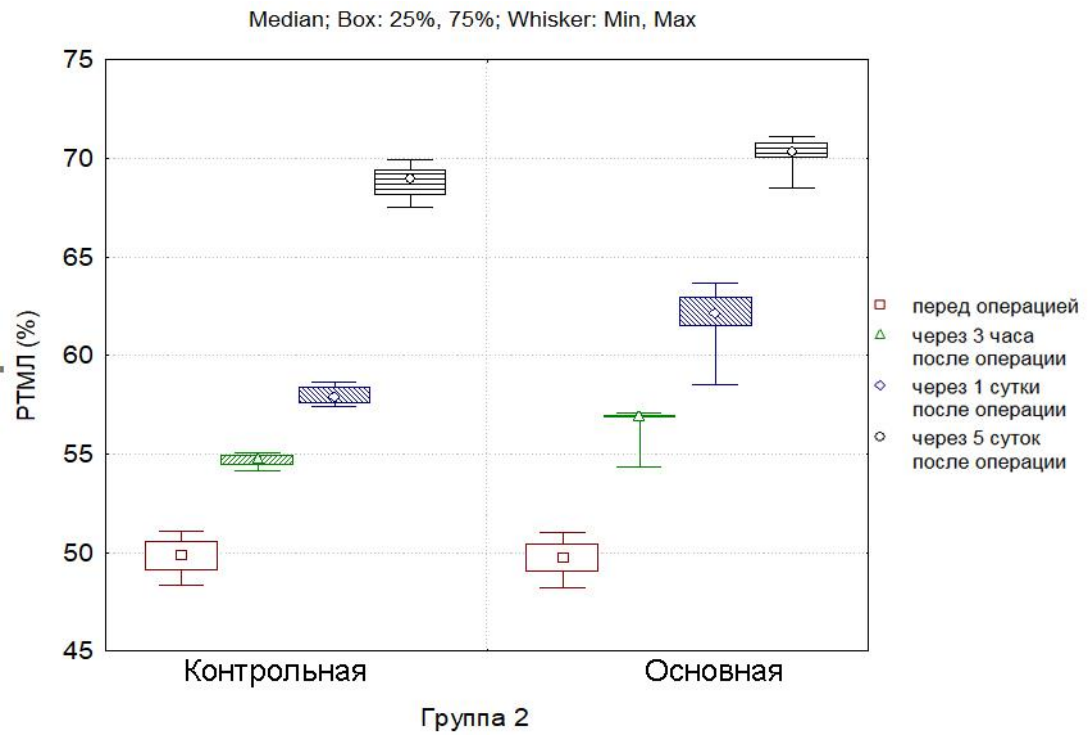


Рисунок 11 — Показатели РТМЛ у пациентов II группы (%)

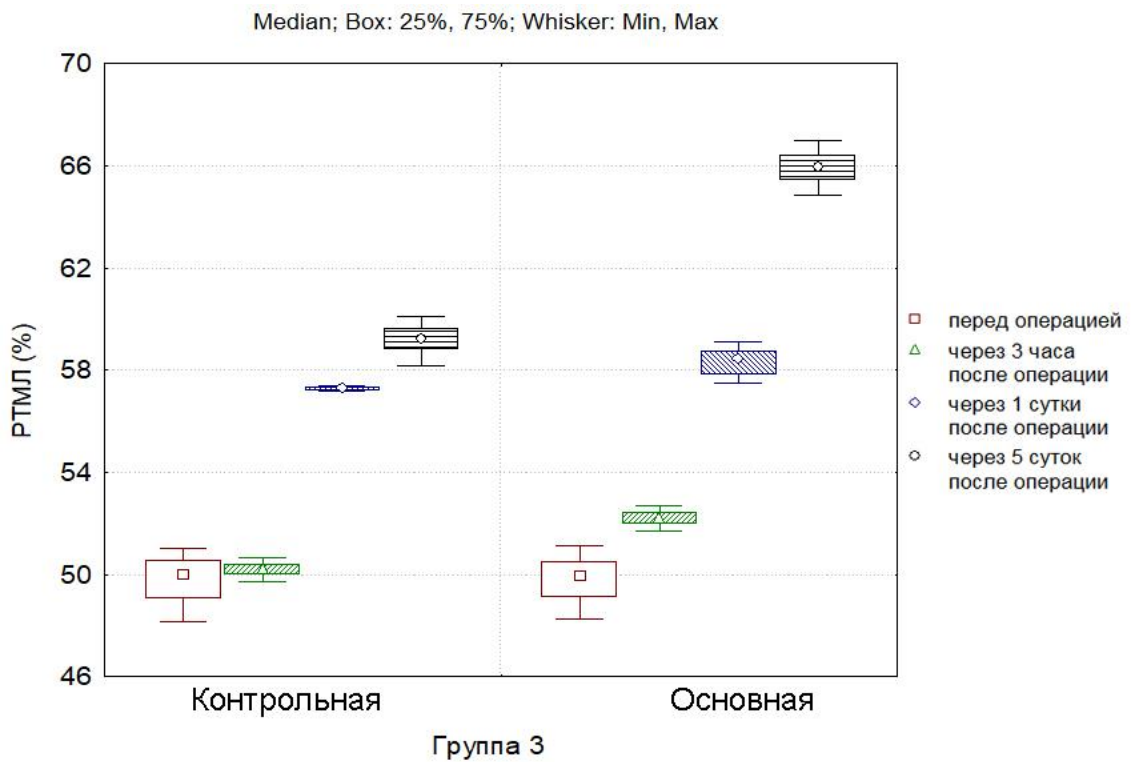


Рисунок 12 — Показатели РТМЛ у пациентов III группы (%)

4.2 Оценка селективной протеинурии в подгруппах до и после проведения литотрипсии

При оценке селективной протеинурии у исследуемых в группах примерно у 30% отмечалось присутствие в моче альбумина и орозомукоида (α_2 -кислого гликопротеина). Молекулы α_1 -антитрипсина, а также легкие цепи иммуноглобулина обнаружены почти в 25% случаев. Также стоит отметить, что у некоторых исследуемых имело место как наличие в моче только одного типа протеина, так и сочетание нескольких: двух или трех молекул (таблица 19, рисунки 13–15).

Используемый новый способ профилактики повреждения почек у исследуемых оказывал стабилизирующее действие на мембраны клеток, а об эффективности этого воздействия указывала протеинограмма в динамике. Из рисунков 13–15 видно, что через 3 часа после литотрипсии отмечается увеличение частоты обнаружения белков в моче у пациентов, которое достигает максимальных значений за период наблюдения в I и II группа, но на 1-е сутки после литотрипсии в I группе основной подгруппе количество больных, в моче которых отмечался альбумин, уменьшилось в 2 раза, а на 5-е сутки селективная протеинурия выявлялась в 3 раза реже. Во II группе на 1-е сутки альбумин выявлялся в 16,7% случаях основной группы, а на 5-е сутки — только в 8,3% случаях. В III группе тенденция выявления альбумина была иной: максимальная частота обнаружения в основной группе составляла 63,6% в основной группе на 1-е сутки, и к 5-м суткам доходила до 48,5%.

В контрольных подгруппах отмечалась другая картина. После дробления на 1-е сутки выявлены белки у тех исследуемых, у которых они не были обнаружены при первичном исследовании. Также вместе с альбумином обнаруживался орозомукоид в сочетании с легкими цепями иммуноглобулинов и α_1 -антитрипсин. На 5-е сутки после литотрипсии количество исследуемых, у которых были обнаружены протеины, уменьшалось, но по сравнению с основной группой было значимо больше (см. таблицу 19).

Таблица 19 — Количество больных селективной протеинурии до и после литотрипсии

Белок			Количество пациентов, абс.			
			перед литотрипсией	после литотрипсии		
				3 часа	1-е сутки	5-е сутки
I группа	основная	Альбумин	12	15	6	3*
		Орозомукоид	11	13	8	4*
		α_1 -антитрипсин + Ig	7	16*	14*	12
	контрольная	Альбумин	13	18*	10	7*
		Орозомукоид	12	15	11	7*
		α_1 -антитрипсин + Ig	8	18*	17*	16
II группа	основная	Альбумин	19	23	13	7*
		Орозомукоид	16	19	16	10
		α_1 -антитрипсин + Ig	10	24*	22*	19*
	контрольная	Альбумин	17	26	18	13
		Орозомукоид	17	23	18	13
		α_1 -антитрипсин + Ig	11	28*	24*	21*

Продолжение таблицы 19

III группа	основная	Альбумин	26	42*	40*	32
		Орозомукоид	24	37*	27	23
		α_1 -антитрипсин + Ig	16	38*	35*	31
	контррольная	Альбумин	27	48*	45*	39*
		Орозомукоид	23	40*	30	26
		α_1 -антитрипсин + Ig	15	43*	40*	34*

* Достоверность различий между показателями до и после литотрипсии по U-критерию Манна–Уитни ($p \leq 0,05$).

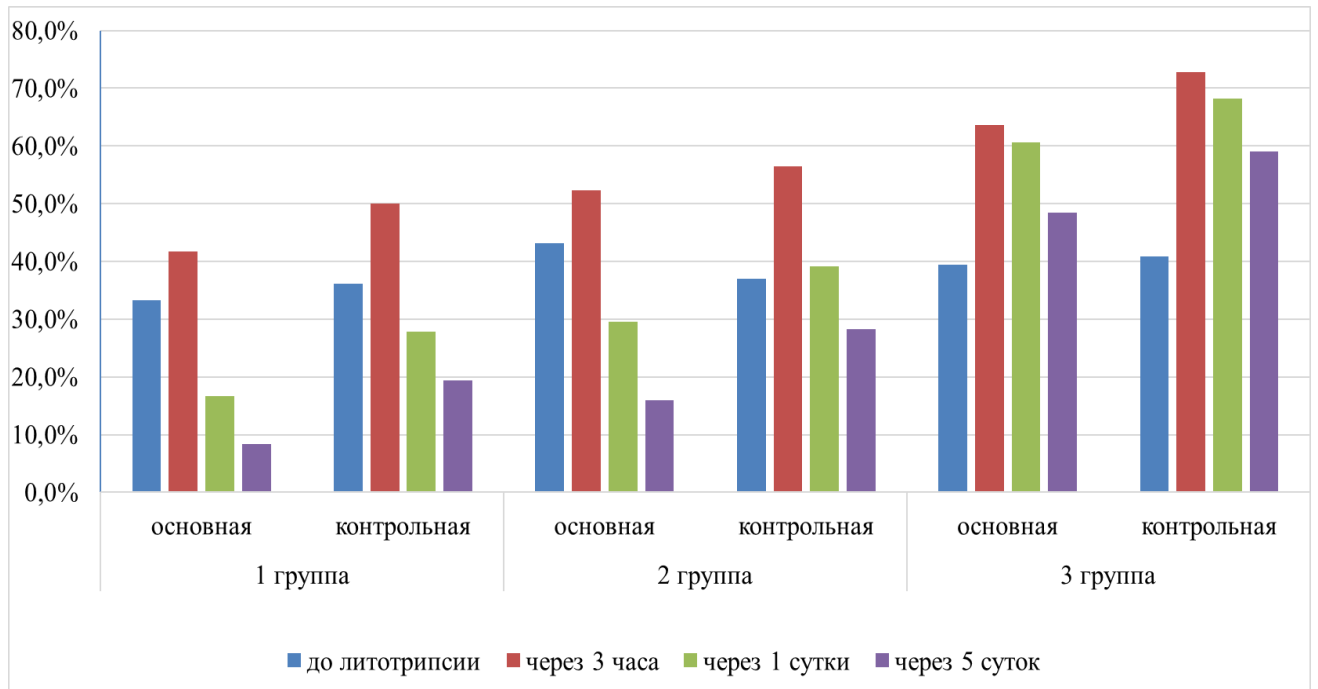


Рисунок 13 — Частота выявления альбумина у пациентов в подгруппах (%)

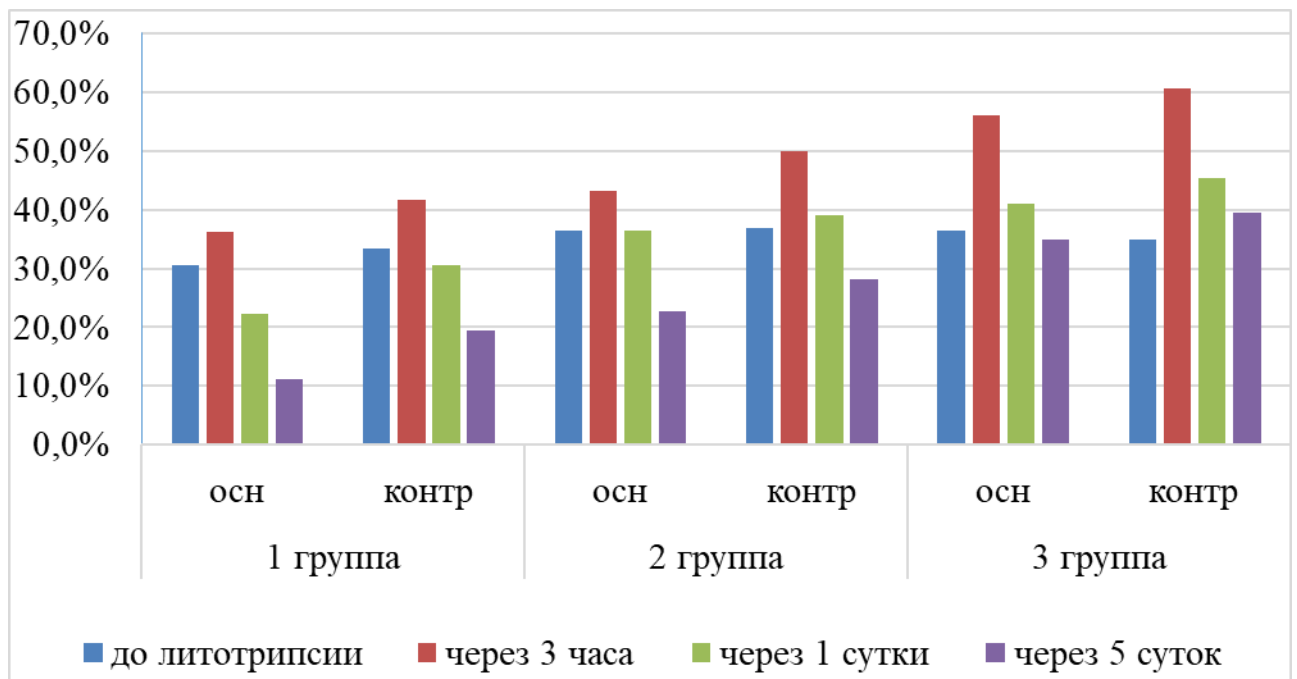


Рисунок 14 — Частота выявления орозомукоида у пациентов в подгруппах (%)

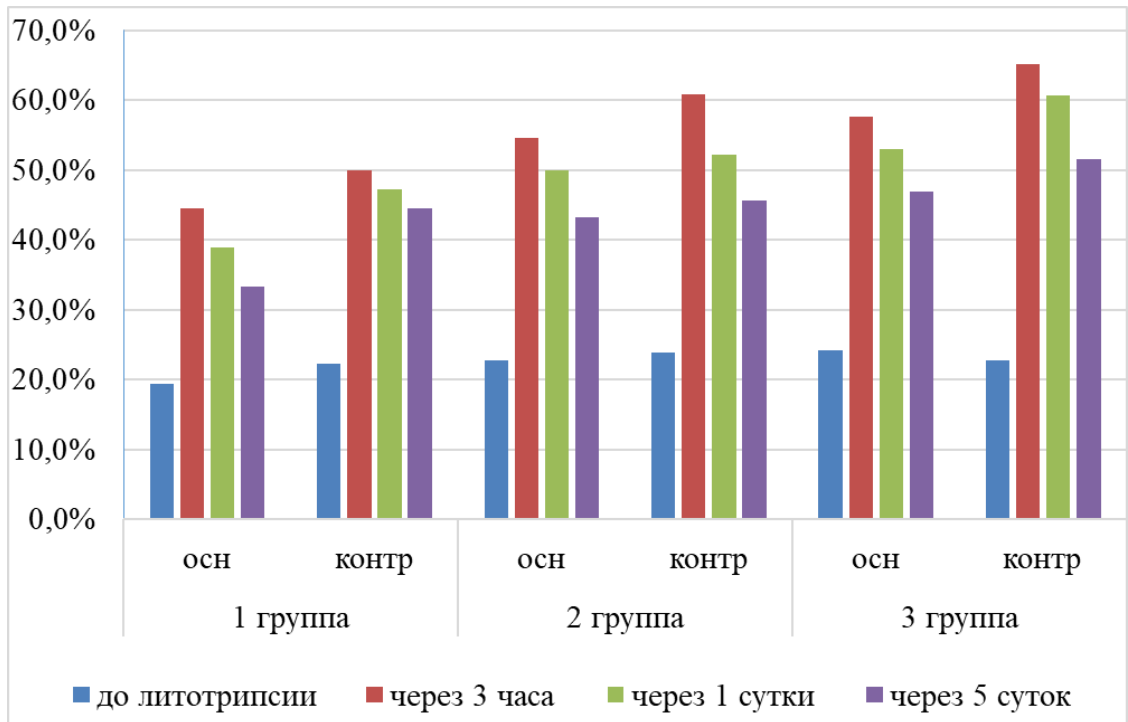


Рисунок 15 — Частота выявления α_1 -антитрипсина + иммуноглобулинов у пациентов в подгруппах (%)

Проанализировав результаты селективной протеинурии можно сделать заключение, что первично большое содержание белков низкой и средней молекулярности в моче характеризует фон клубочковой фильтрации, что несет мало информации и отражает только то, что при мочекаменной болезни происходит нарушение фильтрационной функции почки. В нашем исследовании протеинограмма выполнена для оценки влияния энергии, применяемой при дроблении, на клубочковую фильтрацию как без предварительной подготовки к литотрипсии, так и с таковой.

4.3 Динамика изменения ИЛ-18 в подгруппах до и после проведения литотрипсии

На сегодняшний день остается множество открытых вопросов при изучении механизмов регуляции физиологических функций посредством иммунитета при

инфекционно-воспалительных процессах, это касается также фибринолиза крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [44]. Провоспалительные цитокины являются инициаторами иммунных и гемостатических процессов при многих патологиях, что вызывает определенный интерес у многих ученых [10].

Использование различных видов энергии при выполнении литотрипсии привело к росту показателя, наиболее выраженному через 3 часа после проведения дробления, а в последующие периоды наблюдения значения биомаркера снижались. Так, через 3 часа после операции с использованием лазерной КЛТ содержание ИЛ-18 возросло примерно в 12 раз в подгруппах ($p = 0,001$), пневматической КЛТ в 14 раз ($p = 0,001$), а после ДЛТ в 20 раз ($p = 0,001$). На первые сутки показатели несколько снизились, хотя и были существенно выше дооперационного уровня — при лазерной КЛТ в основной подгруппе в 2,5 раза, в контрольной — в 3,2 раза ($p = 0,001$), при пневматической КЛТ — в основной подгруппе в 4,3 раза, в контрольной — в 5 раз ($p = 0,001$), после ДЛТ в основной подгруппе — в 10,3 раз, в контрольной — в 13,6 раз ($p = 0,001$). К 5-м суткам уровень ИЛ-18 был несколько выше дооперационного уровня в I группе, но все же оставался в 5–7 раз ниже содержания цитокина в группе после проведения ДЛТ (таблица 20, рисунки 16–18). Сравнительная оценка содержания цитокина при применении различных видов литотрипсии свидетельствует о более выраженном послеоперационном повреждении канальцев при использовании дистанционной энергии.

При анализе различного содержания ИЛ-18 в группах установлено, что использование лазерной энергии при лечении камней более эффективно и обладает меньшей травматичностью, поскольку в группе с использованием пневматической энергии на 1-е и 5-е сутки уровень ИЛ-18 был достоверно выше в 1,8 и 1,5 раз соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 20 — Динамика содержания ИЛ-18 в зависимости от вида используемой энергии в подгруппах, пг/мл ($M \pm m$)

Группы		Перед литотрипсией	После литотрипсии		
			3 часа	1е сутки	5е сутки
I группа	основная	2,13±0,48	24,40±2,82*	5,31±1,10*	2,78±0,37
	контрольная	2,26±0,50	26,49±2,95*	7,16±1,20*	3,89±0,37
II группа	основная	2,27±0,28	28,92±4,20*	9,73±1,54*	4,24±0,60
	контрольная	2,19±0,38	30,95±3,06*	10,93±0,95*	5,88±0,58*
III группа	основная	2,03±0,49	38,50±9,28*	20,93±5,58*	9,69±3,24*
	контрольная	2,10±0,41	45,88±7,30*	28,50±1,56*	14,28±2,15*

* Достоверность различий между показателями до и после литотрипсии по U-критерию Манна–Уитни ($p \leq 0,05$).

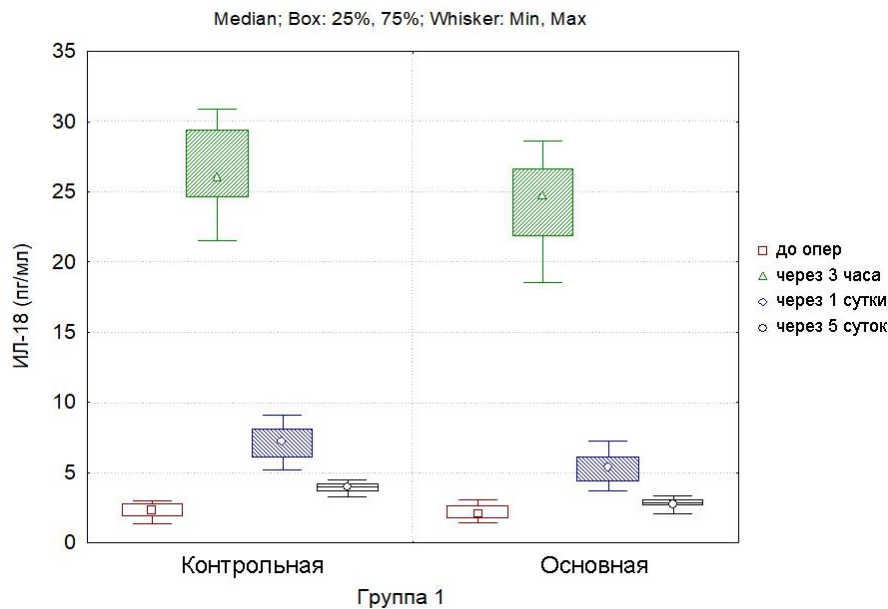


Рисунок 16 — Показатели содержания ИЛ-18 у пациентов I группы

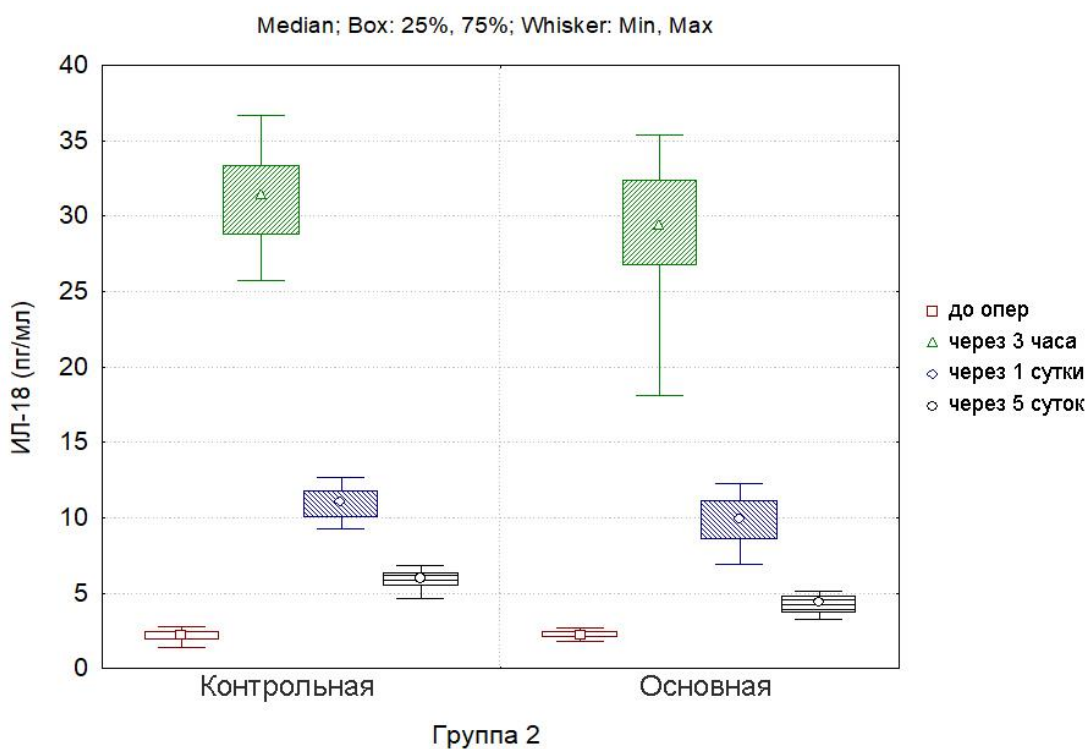


Рисунок 17 — Показатели содержания ИЛ-18 у пациентов II группы

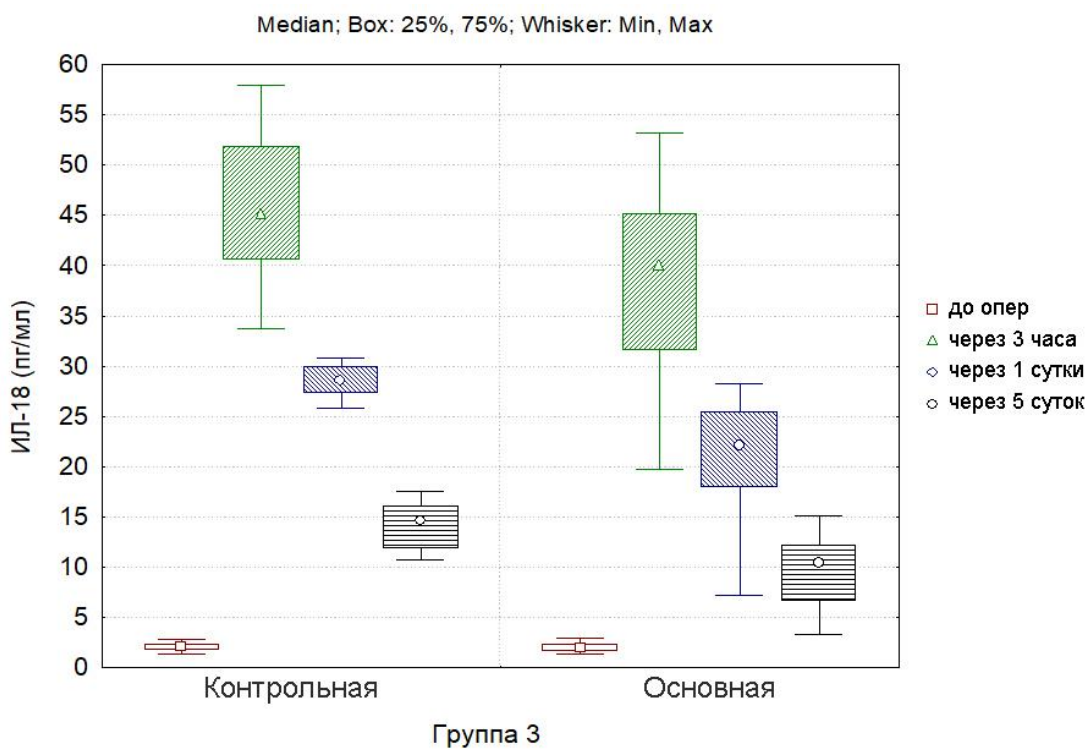


Рисунок 18 — Показатели содержания ИЛ-18 у пациентов III группы

В результате полученных данных по содержанию ИЛ-18 в моче более предпочтительно использовать лазерную КЛТ.

Послеоперационные значения были наибольшими через 3 часа после литотрипсии. Начиная с первых суток, содержание ИЛ-18 постепенно снижалось и к концу 5-х суток приближалось к значениям дооперационного уровня при использовании лазерной литотрипсии. Сравнение эффективности использования различных видов энергии показало, что значения содержания ИЛ-18 были выше в группе пациентов, которым проводилась дистанционная литотрипсия, причем различия между группами были подтверждены статистически на первые сутки ($p = 0,0073$).

Проведенное исследование показывает, что ИЛ-18 является биомаркером, констатирующим раннее повреждение почек, так как наивысший пик его отмечается в первые часы после дробления конкремента в группах, где не была проведена профилактика повреждений почек. Данный факт свидетельствует о выраженном повреждении почечных канальцев и интерстиция, что диктует необходимость назначения в этой группе пациентов соответствующей нефропротективной терапии.

4.4 Динамика изменения NGAL в подгруппах до и после проведения литотрипсии

Через 3 часа после операций произошло повышение NGAL в 1,3–2 раза по сравнению с дооперационными значениями (таблица 20, рисунки 19–21).

При выполнении литотрипсии вне зависимости от вида применяемой энергии наиболее высокие значения NGAL приходятся на первые сутки, что говорит о поражении дистальных канальцев нефрона. Значения биомаркера достоверно были повышены по сравнению с основной группой на первые сутки во всех группах в 2–4 раза по сравнению с дооперационным уровнем ($p = 0,0003$).

Повышение NGAL на первые сутки может быть связано с более поздней реакцией этого биомаркера на травматическое воздействие.

На 5-е сутки маркер повреждения почечной ткани снизился и находился в I и II группах практически на дооперационном уровне, в III группе был выше дооперационного уровня в 2 раза в основной подгруппе и в 2,7 раза в контрольной.

Сравнительная оценка использования различных методов проведения литотрипсии показала, что предпочтительнее использовать лазерную КЛТ. Так, на первые сутки уровень NGAL был ниже в 1,2 раза по сравнению с пневматической КЛТ ($p = 0,0343$) и в 1,6 раз после ДЛТ ($p = 0,0246$), на 5-е сутки в 2 раза ниже по сравнению с группой ДЛТ ($p = 0,0025$).

Таблица 20 — Динамика содержания NGAL в зависимости от вида используемой энергии в подгруппах, нг/мл ($M \pm m$)

Группы	Первичное обследование		После литотрипсии		
			3 часа	1-е сутки	5-е сутки
I группа	основная	1,45±0,26	1,91±0,57	4,41±1,03*	1,42±0,24
	контрольная	1,44±0,26	2,06±0,60	5,21±1,28*	1,45±0,23
II группа	основная	1,40±0,25	2,12±0,45	5,46±1,12*	1,48±0,32
	контрольная	1,41±0,28	2,30±0,61	6,03±1,42*	1,71±0,05
III группа	основная	1,40±0,26	2,50±0,69	7,24±2,02*	2,88±0,95*
	контрольная	1,44±0,23	2,94±0,64	8,34±1,60*	3,89±0,53*

* Достоверность различий между группами по U-критерию Манна–Уитни ($p \leq 0,05$).

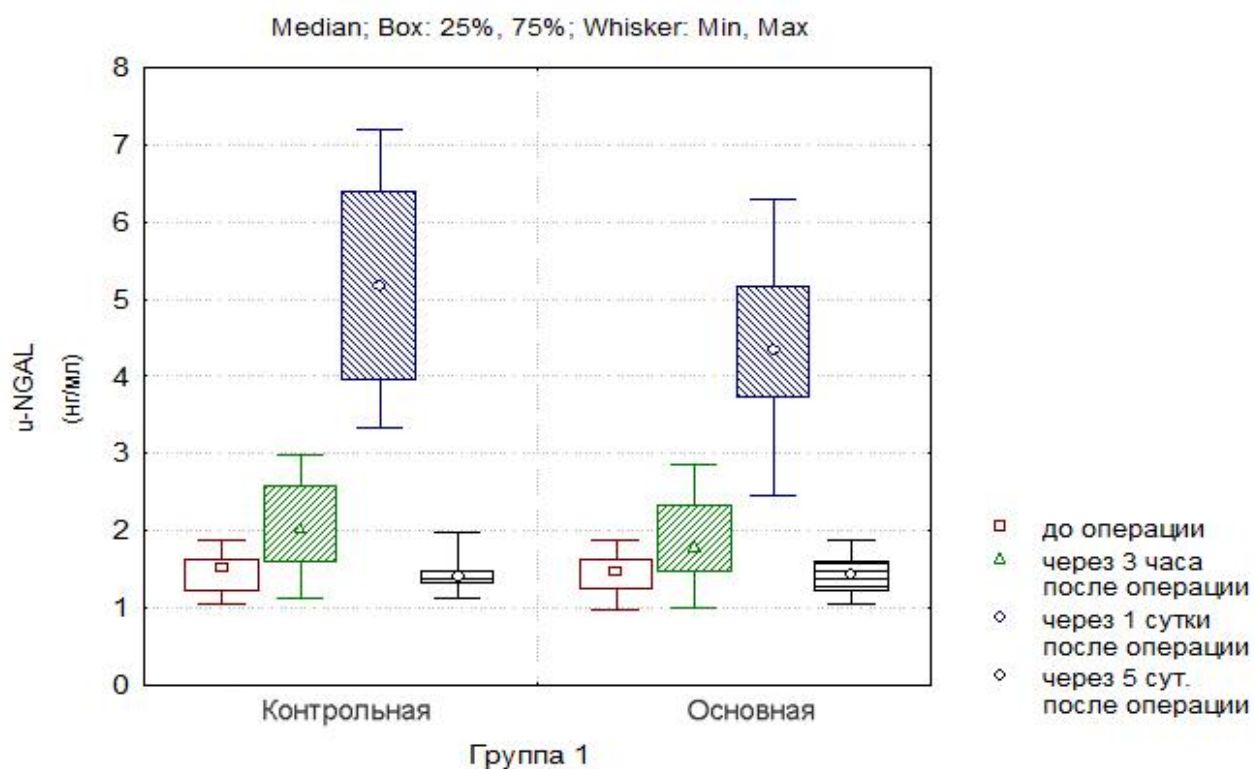


Рисунок 19 — Показатели содержания NGAL у пациентов I группы

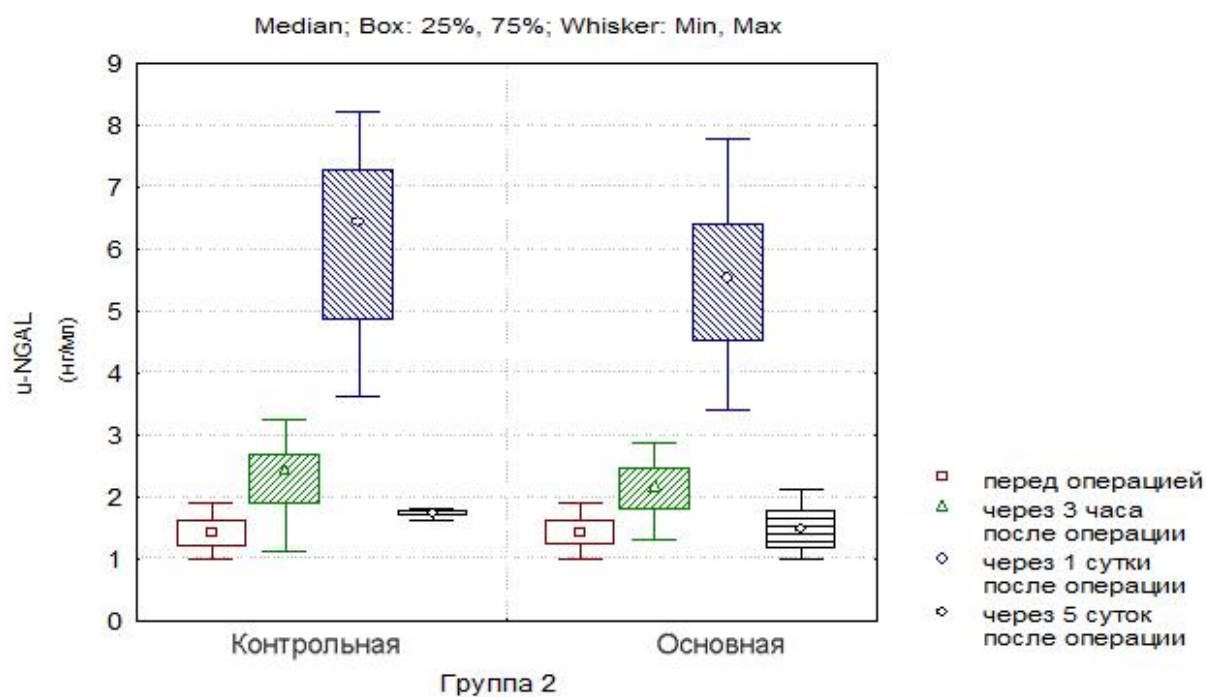


Рисунок 20 — Показатели содержания NGAL у пациентов II группы

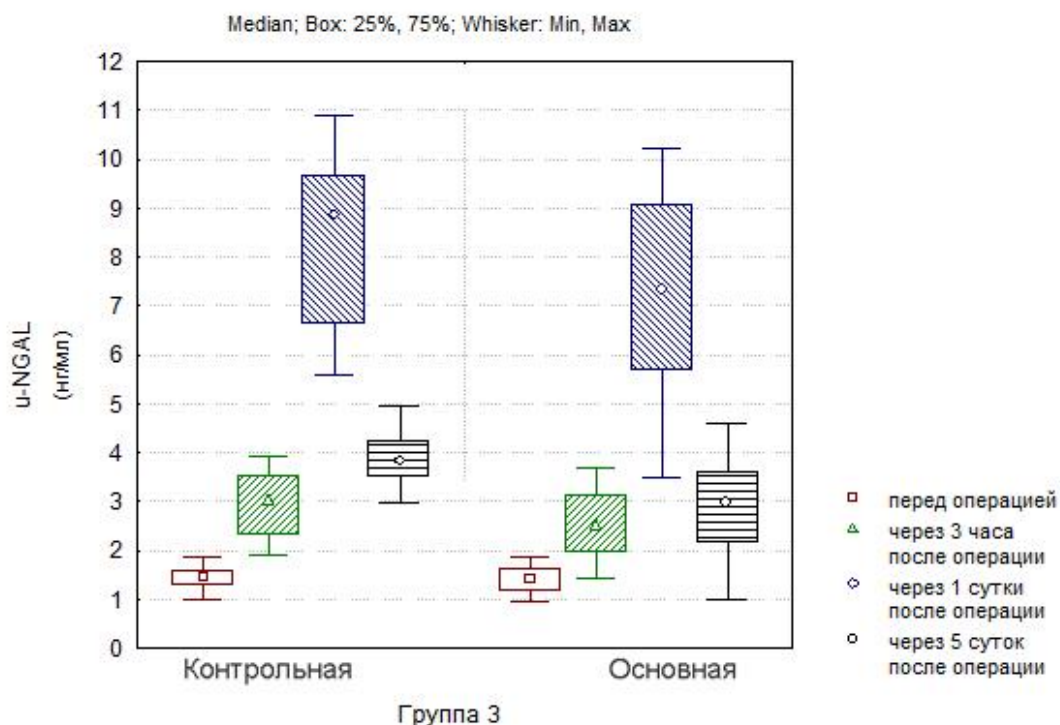


Рисунок 21 — Показатели содержания NGAL у пациентов III группы

Литотрипсия с использованием лазера более предпочтительна ввиду минимальной ретропульсации уrolита, а следовательно, и вероятность повреждения почки минимальна. Также благодаря достижению мелкодисперсной фрагментации возможно в большем числе случаев достижения «stone free rate». К недостаткам данного способа следует отнести более продолжительное время дробления, составляющее в среднем в нашем исследовании $45 \pm 5,4$ минут, что во многом обусловлено снижением визуализации вследствие формирования облака мелкодисперсной взвеси и необходимостью остановки для восстановления визуализации.

Дистанционная литотрипсия камня почки приводила к росту NGAL в моче через 3 часа — в 2 раза; через сутки — в 6 раз; через 5 суток уровень NGAL превышал значения в 2,7 раза.

Таким образом, экспрессия NGAL и повышение его синтеза происходит в течение нескольких часов в ответ на повреждение эпителия канальцев с целью стимулирования восстановления клеток в дистальных частях нефрона. Другой

функцией повышенного синтеза NGAL является антиинфекционное бактериостатическое действие [11].

Приводим примеры из клинической практики.

Клинический пример № 1.

Больной А., 54 года, обратился в клинику 20.03.2018. Пациент предъявлял жалобы на боли в правой поясничной области, головную боль, учащенное мочеиспускание. Из анамнеза: считает себя больным в течение суток, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. Анамнез жизни: без особенностей. Хронических заболеваний нет. Объективно: общее состояние удовлетворительное, в сознании, контактен. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски и влажности, отеков нет. Гемодинамика: пульс 69 ударов в минуту, ритмичный, не напряжен, артериальное давление 132/87 мм рт.ст. Частота дыхания 16 в минуту, одышки нет. Язык сухой, чистый. Живот обычной формы, симметричный, не увеличен, не вздут, не напряжен, участвует в акте дыхания, перитонеальных симптомов нет, перистальтика активная. Почки не пальпируются, пальпация в их проекции болезненна справа, поколачивание по поясничной области болезненно справа. Наружные половые органы без особенностей. Стул 19.03.2018. Мочеиспускание самостоятельное, учащено, диурез около 1500 мл/сут. По результатам клинического анализа крови: Hb — 108 г/л, RBC — $3,2 \times 10^{12}$ /л, LEU — $8,2 \times 10^9$ /л, билирубин — 12 ммоль/л, креатинин — 89 мкмоль/л, мочевины — 7,9 ммоль/л, PTML — 50,32%, NGAL — 1,45 нг/мл, ИЛ-18 — 1,71 пг/мл. Микроскопия мочи: мутная, pH 5,2, лейкоциты — 10–20 в поле зрения, белок — 0,036 г/л, эритроциты — 7–9 в поле зрения, слизь — умеренно (++)). При определении селективной протеинурии определялся альбумин и α_1 -антитрипсин в моче. При выполнении двухэнергетической компьютерной томографии выявлен камень полостной системы правой почки размером 1,5 см × 1,0 см с плотностью 1376 HU (Mixed), 1763 (80 кВ), 1209 HU (140 кВ), ДЭО = 1,47, предположительно конкремент определен как Са-содержащий камень без вевеллита. По данным динамической реносцинтиграфии, отражающее функциональное состояние почек, получены следующие

результаты: СКФобщ 106,75мл/мин, Tmax, 4,35 мин, T1/2 18,62 мин. За 7 суток до операции и непосредственно после оперативного вмешательства проводили антибактериальную терапию, включающую в/м введение цефтриаксона 1,0 г 2 раз в сутки согласно данным антибиотикограммы, в/м вводили альфа-токоферола ацетат по 1 мл 10% раствора 3 раза в сутки, в/в струйно вводили мельдоний по 500 мг 2 раза в сутки, в/м вводили лонгидазу 3000 МЕ на 1-е и 5-е сутки лечения, в день операции и на 3-и, 7-е сутки после операции; за 90 мин до операции и ежедневно в течение 3 суток после в/в вводили 500 мл реополиглюкина 1 раз в день. После операции к вышеуказанной медикаментозной терапии добавили в/в введение 10% раствора маннитола 500 мл 1 раз в сутки в течение 3 дней. Под эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля в мочевые пути провели уретерореноскоп, затем струну-проводник с атравматичным концом и по струне провели инструмент по мочеточнику, далее в ЧЛС почки до камня. Выполнили литотрипсию с использованием лазерной энергии. На протяжении литотрипсии мелкодисперстные частицы эвакуировали путем вымывания током ирригационной жидкости. В конце операции установили мочеточниковый стент Ch № 4,8, который был удален на 3-и сутки. Послеоперационный период без особенностей. Клинический анализ крови и биохимический на 1-е и 5-е сутки без особенностей. В послеоперационном периоде отмечались следующие изменения специфических биомаркеров: РТМЛ через 3 часа после операции 59,90%, через сутки — 67,96%, через 5 суток — 77,14%; NGAL через 3 часа после операции 1,35 нг/мл, через сутки — 5,33 нг/мл, через 5 суток — 1,66 нг/мл; ИЛ-18 через 3 часа 25,74 пг/мл, через сутки — 7,17 пг/мл, через 5 суток — 2,70 пг/мл. Через 5 суток в моче определялся α_1 -антитрипсин. По результатам выполнения повторной реносцинтиграфии значимых изменений функционального состояния почек не получено. На 4-е сутки после дробления пациент выписан для дальнейшего лечения у уролога поликлиники.

По результатам ИК-Фурье-спектроскопии химический состав конкремента соответствует: ведделит 75%, карбонатапатит 25%.

Клинический пример № 2.

Больной А., 27 лет, обратился в клинику 21.02.2018. Пациент предъявлял жалобы на боли в левой поясничной области, тошноту, слабость. Из анамнеза: считает себя больным в течение 2 суток, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. Анамнез жизни: без особенностей. Хронических заболеваний нет. Объективно: общее состояние удовлетворительное, в сознании, контактен. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски и влажности, отеков нет. Гемодинамика: пульс 72 удара в минуту, ритмичный, не напряжен, артериальное давление 129/92 мм рт.ст. Частота дыхания 17 в минуту, одышки нет. Язык сухой, чистый. Живот обычной формы, симметричный, не увеличен, не вздут, не напряжен, участвует в акте дыхания, перитонеальных симптомов нет, перистальтика активная. Почки не пальпируются, пальпация в их проекции болезненна справа, поколачивание по поясничной области болезненно справа. Наружные половые органы без особенностей. Стул 21.03.2018. Мочеиспускание самостоятельное, учащено, диурез около 1400 мл/сут. Клинико-биохимические анализы крови: Hb — 108 г/л, RBC — $3,2 \times 10^{12}$ /л, LEU — $7,8 \times 10^9$ /л, креатинин — 92 мкмоль/л, билирубин — 11 ммоль/л, мочевины — 6,8 ммоль/л, PTML — 48,98%, NGAL — 1,39 нг/мл, ИЛ-18 — 2,49 пг/мл. Микроскопия мочи: мутная, pH 5,4, лейкоциты — 5–10 в поле зрения, белок — 0,036 г/л, эритроциты — 8–9 в поле зрения, слизь — умеренно (++) . При определении селективной протеинурии определялся орозомукоид. При выполнении двухэнергетической компьютерной томографии выявлен камень полостной системы правой почки размером 0,9 см × 1,2 см с плотностью 1334 HU (Mixed), 1639 (80 кВ), 1180 HU (140 кВ), ДЭО = 1,44, предположительно конкремент определен как Са-содержащий камень без вевеллита. По результатам динамической реносцинтиграфии: СКФобщ 109,12 мл/мин, Tmax 3,91 мин, T1/2 17,78 мин. За 7 сток до операции и непосредственно после оперативного вмешательства проводили антибактериальную терапию, включающую в/м введение амоксициллина 1,0 г 2 раза в сутки согласно данным антибиотикограммы, в/м вводили альфа-токоферола ацетат по 1 мл 10% раствора 3 раза в сутки, в/в струйно вводили мельдоний по 500 мг 2 раза в сутки, в/м

вводили лонгидазу 3000 МЕ на 1-е и 5-е сутки лечения, в день операции и на 3-и, 7-е сутки после операции; за 90 мин до операции и ежедневно в течение 3 суток после в/в вводили 500 мл реополиглюкина 1 раз в день. После операции к вышеуказанной медикаментозной терапии добавили в/в введение 10% раствора маннитола 500 мл 1 раз в сутки в течение 3 дней. Под эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля в мочевые пути провели уретерореноскоп, затем струну-проводник с атравматичным концом и по струне провели инструмент по мочеточнику, далее в ЧЛС почки до камня. Выполнили литотрипсию с использованием пневматической энергии. На протяжении литотрипсии мелкодисперсные частицы эвакуировали путем вымывания током ирригационной жидкости, также выполнили литоэкстракцию. В конце операции установили мочеточниковый стент Ch № 4,8, который был удален на 3-и сутки. Осложнений в послеоперационном периоде не было. Клинико-биохимические анализы крови на 1-е и 5-е сутки без особенностей. В послеоперационном периоде отмечались следующие изменения специфических биомаркеров: РТМЛ через 3 часа после операции 56,87%, через сутки — 63,67%, через 5 суток — 70,01%; NGAL через 3 часа после операции 2,62 нг/мл, через сутки — 6,86 нг/мл, через 5 суток — 1,08 нг/мл; ИЛ-18 через 3 часа 30,06 пг/мл, через сутки — 8,71 пг/мл, через 5 суток — 4,25 пг/мл. Через 5 суток в моче белки не определялись. По результатам выполнения повторной реносцинтиграфии значимых изменений функционального состояния почек не получено.

На 4-е сутки пациент выписан под наблюдение в поликлинике по месту жительства.

По результатам ИК-Фурье-спектроскопии химический состав конкремента соответствует: веделит 65%, гидроксиапатит 35%.

Клинический пример № 3.

Больная К., 42 года обратилась в клинику 06.04.2018. Пациентка предъявляла жалобы на боли в левой поясничной области, тошноту, слабость. Из анамнеза: считает себя больной в течение суток, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. Анамнез жизни: без особенностей. Хронических

заболеваний нет. Объективно: общее состояние удовлетворительное, в сознании, контактна. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски и влажности, отеков нет. Гемодинамика: пульс 66 ударов в минуту, ритмичный, не напряжен, артериальное давление 123/82 мм рт.ст. Частота дыхания 16 в минуту, одышки нет. Язык сухой, чистый. Живот обычной формы, симметричный, не увеличен, не вздут, не напряжен, участвует в акте дыхания, перитонеальных симптомов нет, перистальтика активная. Почки не пальпируются, пальпация в их проекции болезненна справа, поколачивание по поясничной области болезненно справа. Наружные половые органы без особенностей. Стул 05.04.2018. Мочеиспускание самостоятельное, учащено, диурез около 1550 мл/сут. Клинико-биохимические анализы крови: Hb — 112 г/л, RBC — $4,6 \times 10^{12}$ /л, LEU — $8,3 \times 10^9$ /л, мочевины — 6,7 ммоль/л, креатинин — 101 мкмоль/л, билирубин — 13 ммоль/л, PTML — 48,79%, NGAL — 1,38 нг/мл, ИЛ-18 — 2,52 пг/мл. Микроскопия мочи: мутная, pH 5,6, лейкоциты — 10–15 в поле зрения, белок — 0,013 г/л, эритроциты — 10–12 в поле зрения, слизь — умеренно (++) . При определении селективной протеинурии определялся орозомукоид через 3 часа после литотрипсии. При выполнении двухэнергетической компьютерной томографии выявлен камень полостной системы правой почки размером 1,3 см × 1,6 см с плотностью 377 HU (Mixed), 363 (80 кВ), 384 HU (140 кВ), ДЭО = 0,93, предположительно конкремент определен как конкремент из мочевой кислоты. По результатам динамической реносцинтиграфии: СКФобщ 119,66мл/мин, Tmax, 4,52 мин, T1/2 19,56 мин. За 7 суток до операции и непосредственно после оперативного вмешательства проводили антибактериальную терапию, включающую в/м введение сульфасина 1,5 г 3 раза в сутки согласно данным антибиотикограммы, в/м вводили альфа-токоферола ацетат по 1 мл 10% раствора 3 раза в сутки, в/в струйно вводили мельдоний по 500 мг 2 раза в сутки, в/м вводили лонгидазу 3000 МЕ на 1-е и 5-е сутки лечения, в день операции и на 3-и, 7-е сутки после операции; за 90 мин до операции и ежедневно 3 дня после в/в вводили 500 мл реополиглюкина 1 раз в сутки. После

операции к вышеуказанной медикаментозной терапии добавили в/в введение 10% раствора маннитола 500 мл — 1 раз в сутки в течение 3 дней. Выполнили дистанционную литотрипсию. Фрагментации камня удалось достичь за 400 импульсов. Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Клинико-биохимические анализы крови на 1-е и 5-е сутки без особенностей. В послеоперационном периоде отмечались следующие изменения биомаркеров: РТМЛ через 3 часа 57,92%, через сутки — 65,66%, через 5 суток — 71,50%; NGAL через 3 часа 1,21 нг/мл, через сутки — 5,14 нг/мл, через 5 суток — 1,79 нг/мл; ИЛ-18 через 3 часа 30,35 пг/мл, через сутки — 8,35 пг/мл, через 5 суток — 4,43 пг/мл. По результатам выполнения повторной реносцинтиграфии : СКФобщ 92,74±1,33 мл/мин, Tmax 6,49±0,49 мин, T1/2 28,77±0,61 мин.

На 3-и сутки пациентка выписана под наблюдение в поликлинике по месту жительства.

После отхождения всех фрагментов камня по результатам ИК-Фурье-спектроскопии химический состав конкремента соответствует: мочевиная кислота безводная 75%, белок 20%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день вопросы хирургического лечения нефролитиаза являются в высшей степени актуальной проблемой, имеющей и медицинское, и экономическое значение. Каждый год во всем мире число заболевших возрастает на 1–5%, а прирост числа пациентов с мочекаменной болезнью в России за последние 12 лет составил 26% и продолжает неуклонно увеличиваться. Это делает проблему поиска путей эффективного лечения МКБ чрезвычайно актуальной. В последние годы подходы к диагностике и лечению уролитиаза существенно изменились, поскольку разрабатываются и совершенствуются малоинвазивные методы хирургических вмешательств, ведущие к существенному снижению числа и тяжести осложнений в послеоперационном периоде, вследствие чего традиционные методы оценки нарушений клубочкового и тубулярного аппарата почек становятся малоинформативны. Цель настоящего исследования состоит в том, чтобы внести ясность в определенные вопросы, касающиеся диагностики и лечения уролитиаза. Улучшить результаты лечения больных мочекаменной болезнью путем повышения эффективности удаления мочевых камней с учетом их плотности и анатомо-функционального состояния почек.

В ходе работы было обследовано 294 пациента (159 мужчин и 135 женщин) в возрасте 19–60 лет. В среднем возраст обследуемых составил $35,6 \pm 18,9$ лет. Все исследуемые были разделены на 3 группы в зависимости от применяемой энергии для оценки травматического воздействия различных методик дробления камней. В I группе (72 пациента) проведена контактная литотрипсия с использованием лазерной энергии. II группа состояла из 90 пациентов, которым выполнена литотрипсия с использованием пневматической энергии. В III группе (132 пациента) проведена дистанционная литотрипсия. Все группы разделены на основную и контрольную подгруппы. В основной подгруппе использовался разработанный способ (патент РФ № 2018128435) лечения больных с нефролитиазом. В контрольной подгруппе использовались традиционные методы

лечения такими препаратами, как антибиотики, уросептики, спазмолитики и фитопрепараты. Статистически группы и подгруппы не отличались и были сопоставимы по всем критериям.

Около 70% пациентов находились в трудоспособном возрасте от 30 до 60 лет. За всеми группами пациентов в течение недели осуществлялось наблюдение, что позволило оценить эффективность нового способа лечения, а именно профилактики повреждения почки при проведении литотрипсии.

Всем пациентам перед проведением литотрипсии выполнена ДЭКТ и установлены единичные камни почек размерами до 2 см и максимальной плотностью 1612 НУ.

Клинически уролитиаз у пациентов в нашем исследовании проявлялся болью в поясничной области, при этом почечная колика в момент исследования отмечалась только у 15% и купировалась после назначения терапии.

Исследование, затрагивавшее минеральный состав уролитов, было интересно с практической точки зрения, так как после установления химического состава камня возможно проведение метафилактики уролитиаза.

При обследовании пациентов наиболее часто встречался оксалатный уролитиаз. Среди других форм уролитиаза оксалатный составил 64,3%.

Фосфатные камни были обнаружены в 9,2% случаев, и их формирование связано с инфекцией мочевой системы — граммотрицательной микрофлорой. Установлено посредством посева мочи, что преимущественно основными инициаторами воспалительного процесса являются кишечная палочка, протей и клебсиелла, требующие соответствующей антибактериальной терапии.

В 20,1% случаев выявлялись уратные конкременты. Также в результате проведения ИК-Фурье-спектроскопии обнаружены достаточно редкие конкременты — цистины, которые встречались в 1,0% случаев. Все конкременты были также разделены на 2 группы по количеству компонентов в уrolите — мономинеральные и полиминеральные (32,1 и 67,9% соответственно), полученные данные предоставили дополнительную информацию о характере и особенностях формирования конкремента.

Кальция оксалат встречался и был основным компонентом чаще других, а в полиминеральных конкрементах чаще был в связи с апатитом и гидроксилapatитом. Основным компонентом оксалатного уролитиаза является вевеллит, который встречался в 6 раз чаще по сравнению с дигидратом оксалата кальция.

Помимо оксалатов выявлены также фосфаты, которые представлены струвитом в 4,1% и гидроксилapatитом в 1,4% случаев. В уратах мочевиная кислота безводная в мономинеральных камнях выявлена в 10,5%, а мочевиная кислота в сочетании с кальцием оксалатом моногидратом — у 9,5%.

При первичном обследовании всем 294 пациентам было выполнено ДЭКТ.

У всех пациентов уролиты располагались с одной стороны. В правой почке камни встречались чаще, чем с левой (61,56 и 38,44%). В 18,03% почечные камни имели размер менее 1 см, в 81,97% — 1–2 см, при этом средний размер камня составлял $1,34 \pm 0,31$ см. Конкременты располагались в чашечно-лоханочной системе, из них в лоханке — у 24,49%, а в чашечках — 75,51%. Для определения подходящего метода удаления камней использовалась денситометрия *in vivo*. Плотность камней варьировала от 216 до 1612 НУ, средняя плотность камня составляла $800 \pm 277,07$ НУ, большая часть исследуемых — 247 (84%) человек — имели высокую радиоденсивность (НУ), из них 1001–1250 — 123 камня, 1251–1500 — 113 камня и более 1500 НУ — 11 камней, 30 (10,2%) — менее 500 НУ, 17 (5,8%) — от 501 до 1000 НУ.

Выявлена взаимосвязь между средней плотностью, ДЭО и типом минерала, полученном при химическом анализе при помощи ИК-Фурье-спектроскопии у 98,3% пациентов.

Так, камни, содержащие вевеллит, имеют ДЭО от 1,35 до 1,43 и плотность выше 1000 НУ; при этом кальцийсодержащие конкременты без вевеллита, несмотря на то что они имеют также высокую структурную плотность, имеют ДЭО выше 1,43. Конкременты мочевиной кислоты имеют плотность менее 500 НУ и ДЭО менее 1,27, а у струвитных и цистиновых конкрементов при средней плотности около 800 НУ, ДЭО составляет от 1,27 до 1,349.

С целью оценки функциональной способности почек у пациентов с МКБ определена концентрация в крови креатинина, а также выполнена динамическая сцинтиграфия. До начала оперативного вмешательства содержание креатинина в группах пациентов было на уровне верхней границы нормы, что обусловлено снижением скорости клубочковой фильтрации у пациентов с МКБ, однако достоверность различий статистическими методами подтвердить не удалось вследствие значительного разброса значений. Количественная оценка содержания креатинина крови показала, что изменения как до оперативного вмешательства, так и после него не носят достоверный характер, за исключением III группы пациентов, у которых наблюдалось достоверное повышение уровня креатинина по сравнению с дооперационными значениями.

Анатомо-функциональное состояние почек оценивалось по данным динамической нефросцинтиграфии по времени максимального накопления радиоактивного фармацевтического препарата, вклада в общее накопление, времени полувыведения препарата. Сопоставление полученных результатов позволило сделать вывод, что восстановление почечной функции у больных I и II групп происходит быстрее, по сравнению с III группой ($p < 0,05$). У пациентов III группы после литотрипсии имела место более тяжелая степень нарушения функции почки, отмечены также снижение поступления РФП в сосудистое русло почки, удлинение накопления, диффузно-неравномерное распределение РФП в почке. При проведении контактной литотрипсии происходит восстановление функции в короткие сроки — на 1-е сутки ($p < 0,05$).

Исходя из вышесказанного, мы считаем, что для диагностики уролитиаза и определения тактики лечения пациентов с данной нозологией рекомендовано выполнять ДЭКТ с определением радиоденсивности конкремента, его локализации и размера, предполагаемого химического состава, а также динамическую сцинтиграфию для оценки анатомо-функционального состояния почек.

Таким образом, определение радиоденсивности, а также двухэнергетического отношения предоставляет возможность идентифицировать

вид уrolита с высокой степенью достоверности и выбрать эффективный метод дробления конкрементов.

Процессы свободнорадикального окисления протеинов и липидов приводят к прогрессированию воспалительного процесса в почках у больных уrolитиазом, что ведет к повреждению и дестабилизации мембран клеток, все это подтверждает необходимость назначения препаратов с антиоксидантным действием. Также при воспалении в почках у пациентов имеются изменения, которые влекут за собой нарушения микроциркуляции, из-за чего назначение терапии, улучшающей кровоток в почках также необходимо. Представленные данные протеинограмм отражали нарушения клубочковой фильтрации у пациентов, а выполнение литотрипсии само по себе приводит к нарушению функции почек из-за повреждения мембран и изменения гистологической структуры, по мнению многих авторов.

Для определения рисков возникновения повреждения почек после литотрипсии большое значение имеют биомаркеры острого повреждения почек. Были проведены сравнения параметров биомаркеров как по группам (в зависимости от применяемой энергии), так и с учетом факта подготовки пациентов к литотрипсии. Несмотря на эффективность и низкую инвазивность ударно-волновые импульсы при ДЛТ оказывают травматическое воздействие на почечную ткань. Степень и характер этого воздействия зависят от первичного функционального состояния почки, локализации уrolита и его размера, выраженности воспаления, опыта врача в определении точности литотрипсии, а также настроек мощности и количества импульсов.

Выполненные исследования биомаркеров повреждения почек и специфических лабораторных тестов (ИЛ-18, NGAL, определение селективной протеинурии и РТМЛ) предоставили данные о функциональном состоянии почек и иммунитета у исследуемых. Первично пациенты обследованы до проведения дробления, затем через 3 часа, на 1-е сутки и на 5-е сутки после. В результате первичного исследования оценено анатомио-функциональное состояние почек, что имеет значение в выборе тактики дробления. Также разработанный комплекс

диагностики позволил оценить эффективность способа подготовки почек и проведения литотрипсии, который направлен на снижение травматического воздействия энергии на почку.

Разработанный нами способ (патент РФ № 2018128435) лечения представлял собой комплексную медикаментозную терапию мембраностабилизирующего, антигипоксанта, общеукрепляющего и противовоспалительного действия, а также непосредственно сам процесс литотрипсии. При этом следует отметить, что разработанный способ предусматривает лечение не только в дооперационный период, но также интраоперационно и после дробления для повышения устойчивости почек к травматическому воздействию.

После проведения первичных исследований была получена информация о вовлечении в процесс механизмов иммунитета, а также клеточных мембран почек. Выполненные анализы в ближайшие сроки после дробления подтвердили эффективность применяемой терапии. Результаты показали достаточно высокую устойчивость почки на фоне разработанных профилактических мероприятий к возможным негативным воздействиям при лечении уролитиаза.

Так после выполнения литотрипсии в основной подгруппе у пациентов отмечается повышение численного значения РТМЛ, что следует рассматривать как положительный показатель прогноза в плане восстановления функции почки в ответ на травматическое воздействие литотрипсии. Перед литотрипсией уровень РТМЛ в группах достоверно не различался, через 3 часа после операции отмечалось повышение РТМЛ в I группе в 1,2 раза, во II группе в 1,14, в III группе показатели практически не изменились. К 1-м суткам в основных группах по сравнению с предоперационным уровнем соответственно в 1,4, 1,2 и 1,1 раз. К 5-м суткам сохранялась тенденция, и показатели РТМЛ увеличились в 1,5, 1,4 и 1,3 раза. В контрольных подгруппах происходит увеличение РТМЛ на 1-е сутки после литотрипсии на почечный антиген, и тенденция прослеживается и на 5-е сутки (различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,005$).

Это позволяет говорить об усилении процессов свободно-радикального окисления в тканях незащищенного почечно-лоханочного сегмента.

Таким образом, выявлены показания у больных уролитиазом для иммунокорректирующей терапии до и после литотрипсии, что демонстрируют полученные положительные результаты пациентов основной подгруппы.

При оценке селективной протеинурии у исследуемых в группах примерно у 30% отмечалось присутствие в моче альбумина и орозомукоида (α_2 -кислого гликопротеина). Молекулы α_1 -антитрипсина, а также легкие цепи иммуноглобулина обнаружены почти в 25% случаев. Также стоит отметить, что у некоторых исследуемых имело место как наличие в моче только одного типа протеина, так и сочетание нескольких: двух или трех молекул.

Разработанный способ лечения пациентов с уролитиазом оказывал стабилизирующее действие на мембраны клеток, а об эффективности этого воздействия указывала протеинограмма в динамике. Через 3 часа после литотрипсии отмечается увеличение частоты обнаружения белков в моче у пациентов, которое достигает максимальных значений за период наблюдения в I и II группе, но на 1-е сутки после литотрипсии в I группе основной подгруппе количество больных, в моче которых отмечался альбумин, уменьшилось в 2 раза, а на 5-е сутки после селективной протеинурия выявлялась в 3 раза реже. Во II группе на 1-е сутки альбумин выявлялся в 16,7% случаях основной подгруппы, а на 5-е сутки — только в 8,3% случаях. В III группе тенденция выявления альбумина была иной: максимальная частота обнаружения в основной подгруппе составляла 63,6%, и к 5-м суткам доходила до 48,5%.

В контрольных подгруппах отмечалась другая картина. После дробления на 1-е сутки выявлен альбумин у тех исследуемых, у которых он не был обнаружен при первичном исследовании. Также вместе с ним выявлялись орозомукоид в сочетании с легкими цепями иммуноглобулинов и α_1 -антитрипсин. На 5-е сутки после дробления количество пациентов, у которых были обнаружены протеины, уменьшалось, но по сравнению с основной группой было значимо больше.

Таким образом, результаты селективной протеинурии в подгруппах характеризуются достаточно высоким уровнем содержания в моче специфических средне- и низкомолекулярных белков, однако после проведения литотрипсии на фоне профилактических мероприятий повреждающее воздействие литотрипсии на процессы фильтрации в почке меньше, чем в контрольных подгруппах.

После выполнения литотрипсии отмечался рост биомаркеров повреждения почек, при этом каждый маркер имел свои временные характеристики. ИЛ-18 является наиболее «ранним», так его содержание максимально было уже через 3 часа после литотрипсии, а при измерении на 1-е сутки и к 5-м суткам постепенно снижалось. При выполнении литотрипсии различными видами энергии наиболее высокие значения NGAL приходятся на 1-е сутки. Значения биомаркера достоверно были повышены по сравнению с основной подгруппой на первые сутки во всех группах в 2–4 раза по сравнению с дооперационным уровнем.

Повышение NGAL на первые сутки, возможно, связано с более отсроченной реакцией этого биомаркера на повреждение, вызванное оперативным вмешательством.

На 5-е сутки маркер повреждения почечной ткани находился в I и II группах практически на дооперационном уровне, в III группе был выше дооперационного уровня в 2 раза в основной группе и в 2,7 раза в контрольной.

Оценка использования различных методов литотрипсии показала, что предпочтительнее использовать лазерную КЛТ. Так, на 1-е сутки уровень NGAL был ниже в 1,2 раза по сравнению с пневматической КЛТ и в 1,6 раз после ДЛТ, на 5-е сутки в 2 раза ниже по сравнению с группой ДЛТ.

Проведенный статистический анализ отражает, что при использовании различных видов энергии при выполнении литотрипсии привело к росту ИЛ-18, наиболее выраженному через 3 часа после проведения оперативного вмешательства, а в дальнейшие периоды наблюдения значения биомаркера падали. Так, через 3 часа после операции с использованием лазерной КЛТ содержание ИЛ-18 возросло примерно в 12 раз в подгруппах, пневматической

КЛТ в 14 раз, а после ДЛТ в 20 раз. На первые сутки показатели несколько снизились, хотя и были существенно выше дооперационного уровня — при лазерной КЛТ в основной подгруппе в 2,5 раза, контрольной — в 3,2 раза, при пневматической КЛТ — в основной подгруппе в 4,3 раза, контрольной в 5 раз, после ДЛТ в основной подгруппе в 10,3 раз, в контрольной в 13,6 раз. К 5-м суткам уровень ИЛ-18 был несколько выше дооперационного уровня в I группе, но все же оставался в 5–7 раз ниже содержания цитокина в группе после проведения ДЛТ.

При статистическом анализе различий содержания цитокина в группах с использованием различных видов энергии установлено, что использование лазерной КЛТ при лечении камней более предпочтительно, поскольку в группе с использованием пневматической КЛТ на 1-е и 5-е сутки уровень ИЛ-18 был достоверно выше в 1,8 раза и 1,5 раз соответственно по сравнению с группой пациентов, у которых применялась лазерная энергия для дробления конкрементов. Сравнительная оценка содержания цитокина при использовании различных видов литотрипсии свидетельствует о более выраженном послеоперационном повреждении канальцев при использовании дистанционной энергии.

При применении различных видов энергий длительностью более 30 секунд (лазерной, пневматической и др.) возможно развитие стриктур мочеточника, при этом степень ее не зависит от типа применяемой энергии.

Таким образом, изучение биомаркеров повреждения почек до и после литотрипсии показало, что их уровень зависит от вида используемой энергии. Сравнительный анализ ближайших результатов литотрипсии у больных основной и контрольной подгрупп показал высокую эффективность разработанного способа лечения пациентов с уролитиазом.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанное использование комплекса диагностических биомаркеров: липокалина-2, интерлейкина-18, реакции торможения миграции лейкоцитов, селективной протеинурии — улучшает диагностику степени повреждения почек до и после нефролитотрипсии при камнях различной плотности.

2. Проведенный анализ между данными двухэнергетической компьютерной томографии и результатами минералогического исследования позволяет достоверно определить состав мочевого камня *in vivo* у 98,3% пациентов.

3. Информация об анатомо-функциональном состоянии почек и плотности мочевых камней по данным динамической реносцинтиграфии и двухэнергетической компьютерной томографии является критерием выбора оптимального метода нефролитотрипсии, повышающего эффективность до 98,8% ($p < 0,01$).

4. Разработанный комплекс профилактической фармакотерапии повреждений почек при проведении контактной литотрипсии показал свою эффективность в пред-, интра- и послеоперационном периодах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для уточнения степени повреждения почек при нефролитотрипсии всем пациентам перед и после оперативного вмешательства необходимо исследовать уровень диагностических биомаркеров, такие как липокалин-2, интерлейкин-18, реакция торможения миграции лейкоцитов и селективная протеинурия.

2. Для оптимального выбора метода нефролитотрипсии всем пациентам выполнять двухэнергетическую компьютерную томографию с целью определения плотности и предполагаемого состава уrolитов, а биоминералогический анализ мочевых камней для последующей послеоперационной патогенетической терапии уролитолиза.

3. При отборе пациентов для литотрипсии использовать разработанную квалификационную вариацию структурной плотности камней, позволяющую минимизировать осложнения во время и послеоперационном периодах.

4. Для профилактики повреждений почек при проведении литотрипсии применять разработанную фармакотерапию с мембраностабилизирующим и ангиопротекторным действием, улучшающую функциональное состояние почек.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ	— аденозинтрифосфат
ДЛТ	— дистанционная литотрипсия
ДЭКТ	— двухэнергетическая компьютерная томография
ДЭО	— двухэнергетическое отношение
ИК	— инфракрасный
ИЛ	— интерлейкин
КЛТ	— контактная литотрипсия
КОЕ	— колониеобразующая единица
КТ	— компьютерная томография
МКБ	— мочекаменная болезнь
МОК	— моногидрат оксалата конкремент
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОПП	— острое почечное повреждение
РТМЛ	— реакция торможения миграции лейкоцитов
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЧЛС	— чашечно-лоханочная система
НУ	— единицы Хаунсфилда
NGAL (липокалин-2)	— neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 14-летний опыт дистанционной ударно-волновой литотрипсии / В. Н. Ткачук, С. Х. Аль-Шукри, А. О. Иванов [и др.] // Материалы Пленума правления российского общества урологов (Сочи, 28–30 апр. 2003 г.) / отв. ред. Н. А. Лопаткин. — М. : Изд-во ООО «Информполиграф», 2003. — С. 303–304.
2. 3D-технологии в планировании и навигации лапароскопических операций пациентов с конкрементами почек и мочеточника / Ю. Г. Аляев, Е. С. Сирота, Е. А. Безруков, С. Х. Али // Урология. — 2019. — № 4. — С. 9–15.
3. Акулин, С. М. Осложнения оперативных вмешательств при лечении больных коралловидным нефролитиазом (лечение и профилактика) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23 / Акулин Сергей Михайлович. — М., 2010. — 200 с.
4. Александров, В. П. Мочекаменная болезнь: лечение и профилактика / В. П. Александров. — СПб. : Невский проспект, 2002. — 128 с.
5. Аль-Шукри, С. Х. Повреждающее действие ударной волны при выполнении дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных нефролитиазом / С. Х. Аль-Шукри, Р. М. Аммо, В. Н. Ткачук // Нефрология. — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 78–83.
6. Аляев, Ю. Г. Безнефростомная мини-перкутанная нефролитотрипсия / Ю. Г. Аляев, Н. А. Григорьев, И. В. Дьяконов // Вопросы урологии и андрологии. — 2018. — Т. 6, № 3. — С. 16–21.
7. Аляев, Ю. Г. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения / Ю. Г. Аляев, В. И. Руденко, М. А. Газимиев. — М. : «Триада», 2006. — С. 1–208.
8. Боровиков, В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. — СПб. : Питер, 2001. — 656 с. — (Для профессионалов).
9. Боровиков, В. П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных / В. П. Боровиков. — М. : Горячая линия-Телеком, 2013. — 288 с.

10. Бриль, Д. Е. Влияние ронколейкина на иммунитет и гемостаз в норме и при хроническом простатите : автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.23 / Бриль Дмитрий Евгеньевич. — Чита, 2001. — 26 с.
11. Вельков, В. В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. — 2011. — № 2 (38). — С. 90–100.
12. Вельков, В. В. Новые возможности для лабораторной диагностики хронической и острой ренальной дисфункции / В. В. Вельков, О. И. Резникова // Клинико-лабораторный консилиум. — 2011. — Т. 39, № 2. — С. 26–30.
13. Виды морфологических изменений стенки мочеточника, возникающие при контактной литотрипсии / С. В. Попов, А. И. Новиков, И. А. Горогоцкий, Б. В. Лубсанов // Астраханский мед. журн. — 2011. — № 2. — С. 109–111.
14. Владимиров, Ю. А. Глава 1. Биологические мембраны — первичные источники мишени свободных радикалов // Источники и мишени свободных радикалов в крови человека. Монография ; под ред. Ю. А. Владимирова. — Москва. — 2017. — С. 5–84. с.
15. Возможности комплексного лучевого обследования в выявлении конкрементов в мочевыводящих путях у больных мочекаменной болезнью / Е. В. Васильева, Г. Е. Труфанов, В. В. Рязанов, В. В. Ипатов // Журн. Экспериментальные исследования. — 2012. — № 3 (39). — С. 214–218.
16. Возможности современных нефропротекторов в комплексном лечении больных МКБ / А. Н. Россоловский, О. Л. Березинец, Н. Б. Захарова [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2013. — Т. 3, № 4. — С. 887–891.
17. Вошула, В. И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика / В. И. Вошула. — Мн. : Изд-во ВЭВЭР, 2006. — 268 с.
18. Глыбочко, П. В. Оперативное лечение коралловидного нефролитиаза / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Н. А. Григорьев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2011. — Т. 1, № 4. — С. 159–174.

19. Голованова, О. А. Биоминералогия мочевых, желчных, зубных и слюнных камней из организма человека : дис. ... д-ра геолого-минералогических наук : 25.00.05 / Голованова Ольга Александровна. — СПб., 2008. — 333 с.
20. Григорьев, Н. А. Острый пиелонефрит / Н. А. Григорьев, А. В. Зайцев, Р. Р. Харчилава // Урология. — 2017. — № 1-S1. — С. 19–26.
21. Гулямов, С. М. Диагностика, профилактика и лечение повреждения почки при ДУВЛ : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.23 / Гулямов Минходж Гулямович. — СПб., 2004. — 128 с.
22. Двухэнергетическая компьютерная томография в диагностике мочекаменной болезни: новый метод определения химического состава мочевых камней / А. Г. Мартов, Д. А. Мазуренко, М. М. Климкова [и др.] // Урология. — 2017. — № 3 — С. 98–103.
23. Дзеранов, Н. К. Лечение мочекаменной болезни — комплексная медицинская проблема / Н. К. Дзеранов // Качество жизни. Медицина. — 2005. — № 2. — С. 46–51.
24. Дзеранов, Н. К. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации / Н. К. Дзеранов, Н. А. Лопаткин. — М., 2007. — 296 с.
25. Дзеранов, Н. К. Сравнительная клиническая эффективность дистанционной и контактной уретеролитотрипсии у больных мочекаменной болезнью / Н. К. Дзеранов, В. И. Руденко, В. А. Беженар // Фарматека. — 2013. — № 3. — С. 38–42.
26. Дзеранов, Н. К. Сроки проведения дистанционной литотрипсии после контактной уретеролитотрипсии / Н. К. Дзеранов, Е. В. Черепанова, А. В. Лыков // Саратовский научно-мед. журн. — 2011. — Т. 7, № S2. — С. 156.
27. Диагностика и коррекция метаболических нарушений у больных рецидивным уролитиазом после удаления камней эндоскопическими методами / Т. Х. Назаров, Б. Г. Гулиев, О. В. Стецик [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. — 2015. — Т. 16, № 3. — С. 22–28.

28. Дистанционная литотрипсия: достоинства, недостатки и перспективы / В. Н. Павлов, А. В. Алексеев, А. М. Пушкарев [и др.] // Урология. — 2016. — № 4. — С. 122–127.
29. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее / Н. А. Лопаткин, М. Ф. Трапезникова, В. В. Дутов [и др.] // Урология. — 2007. — № 6. — С. 3–13.
30. Дифференцированный подход к оценке почечного повреждения у больных мочекаменной болезнью с помощью неинвазивных маркеров / А. Н. Россоловский, П. В. Глыбочко, В. М. Попков [и др.] // Саратовский научно-мед. журн. — 2010. — Т. 6, № 3. — С. 708–715.
31. Есилевский, Ю. М. Реография органов мочеполовой системы / Ю. М. Есилевский. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 67 с.
32. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы) / О. И. Аполихин, А. В. Сивков, В. А. Комарова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. — 2018. — № 4. — С. 4–14.
33. Зайцев, А. А. Нозокомиальные инфекции и резистентность к антибиотикам: роль отделений интенсивной терапии / А. А. Зайцев // Актуальные проблемы МКС. — 2003. — Вып. 10. — С. 207–215.
34. Зайцев, А. В. Хронический пиелонефрит / А. В. Зайцев, Г. Р. Касян, Р. Р. Харчилава // Урология. — 2016. — № 3, S3. — С. 11–17.
35. Значение некоторых физико-химических и биохимических факторов мочи, предрасполагающих к развитию рецидивного уролитиаза. / Т. Х. Назаров, М. А. Ахмедов, Е. О. Стецик [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. — 2015. — № 2 (55). — С. 65–71.
36. Значение подъема уровня провоспалительных цитокинов в моче при обострении хронического калькулезного пиелонефрита / П. В. Глыбочко, Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин [и др.] // Уральский мед. журн. — 2001. — Т. 84, № 6. — С. 121–123.

37. Идиопатическая гиперкальциурия. Диагностика и лечение / Ю. В. Олефир, А. Н. Яворский, Д. В. Бутнару [и др.] // Урология. — 2017. — № 6. — С. 112–119.
38. Исследование состава мочевых камней *in vivo* с применением современных информационных технологий / Ю. Г. Аляев, Г. М. Кузьмичева, М. О. Колесникова [и др.] // Врачебное сословие. — 2009. — № 1. — С. 19–22.
39. Камни почек и мочеточников / А. С. Переверзев, В. В. Россихин, Ю. А. Илюхин, В. Л. Ярославский. — Харьков, 2004. — 224 с.
40. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — С. 864–884.
41. Клинико-биохимические аспекты патогенеза уролитиаза / З. А. Кадыров, С. И. Сулейманов, В. Ш. Рамишвили, В. Г. Истратов // Урология. — 2017. — № 6. — С. 43–49.
42. Колпаков, И. С. Морфология и генез мочевых камней : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Колпаков Иван Савельевич. — М., 1965. — 16 с.
43. Колпаков, И. С. Мочекаменная болезнь : учеб. пособие для системы послевуз. образования врачей / И. С. Колпаков. — М. : ИЦ Academia, 2006. — 224 с. — (Высшее профессиональное образование. Медицина).
44. Кузник, Б. И. Физиология и патология системы крови / Б. И. Кузник. — М. : Вузовская книга, 2004. — 335 с.
45. Кутлуев, М. М. Сроки рецидивирования после полного удаления конкрементов в разных отделах мочевой системы. Опыт пятилетнего наблюдения / М. М. Кутлуев, Р. И. Сафиуллин, К. С. Мочалов // Урология. — 2018. — № 1. — С. 20–25.
46. Лопаткин, Н. А. Мочекаменная болезнь / Н. А. Лопаткин, Э. К. Яненко // Русский мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 3. — С. 117–120.
47. Лопаткин, Н. А. Руководство по урологии / Н. А. Лопаткин. — М. : Медицина, 1998. — Т. 1. — С. 155–265.

48. Лопаткин, Н. А. Руководство по урологии / Н. А. Лопаткин. — М. : Медицина, 1998. — Т. 2. — С. 693–762.

49. Лоран, О. Б. Инфекции мочевыводящих путей и репродуктивной системы у мужчин : практическое руководство / О. Б. Лоран, В. В. Рафальский // Антибактериальная терапия ; под ред. Л. С. Страгунского. — 2000. — С.106–109.

50. Лучевая диагностика [Электронный ресурс] : учебник / Г. Е. Труфанов [и др.] ; под ред. Г. Е. Труфанова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 496 с. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434680.html>.

51. Макурин, В. В. Применение дистанционной ударно-волновой литотрипсии при коралловидном нефролитиазе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.23 / Макурин Виталий Викторович. — М., 2005. — 24 с.

52. Маркеры повреждения почек и нефропротективная терапия при радикальной цистэктомии / В. Н. Павлов, А. М. Пушкарев, Я. В. Кондратенко [и др.] // Урология. — 2015. — № 5. — С. 27–30.

53. Мартов, А. Г. Реабилитация пациентов после выполнения современных эндоурологических операций по поводу мочекаменной болезни / А. Г. Мартов, Д. В. Ергаков // Урология. — 2018. — № 40 — С. 49–55.

54. Матусевич, А. А. Возможности компьютерной томографии в диагностике мочекаменной болезни. / А. А. Матусевич, А. А. Прохницкая // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2016. — Т. 5, № 12. — С. 1636–1636.

55. Медицинская статистика : сб. стат. / ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika>.

56. Меньшиков, В. В. Лабораторный специалист и клиническая интерпретация лабораторных результатов / В. В. Меньшиков // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — Т. 59, № 5. — С. 60–64.

57. Минералогический состав камней, факторы риска и метаболические нарушения у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом / А. В. Кустов,

А. И. Стрельников, М. А. Морыганов [и др.] // Урология. — 2017. — № 4. — С. 22–26.

58. Мосоян, М. С. NGAL — ранний биомаркер острого повреждения почек после резекции почки и нефрэктомии / М. С. Мосоян, С. Х. Аль-Шукри, А. М. Есаян // Нефрология. — 2013. — Т. 17, № 2. — С. 55–59.

59. Мочекаменная болезнь / Н. А. Григорьев, И. В. Семенякин, В. А. Малхасян [и др.] // Урология. — 2016. — № 2-S2. — С. 37–69.

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

61. Назаров, Т. Х. Оценка функционального состояния почек до и после проведения литотрипсии при мочевых камнях высокой плотности / Т. Х. Назаров, И. В. Рычков, М. У. Агаюлов // Урологические ведомости. — 2017. — № 7. — С. 76–78.

62. Назаров, Т. Х. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочекаменной болезни : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.40 / Назаров Тоирхон Хакназарович. — СПб, 2009. — 370 с.

63. Оксидантный стресс при остром серозном и гнойном пиелонефрите / И. М. Холименко, А. И. Конопля, О. И. Братчиков [и др.] // Нефрология. — 2017. — Т. 21, № 1. — С. 87–94.

64. Олефир, Ю. В. Малоинвазивные методы лечения сложных форм нефролитиаза : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.40 / Олефир Юрий Витальевич. — М., 2008. — 268с.

65. Оперативное лечение одностороннего и двухстороннего коралловидного нефролитиаза / О. В. Теодорович, М. Н. Шатохин, Г. Г. Борисенко [и др.] // Урология. — 2013. — № 1. — С. 104–108.

66. Острое повреждение почек — современный взгляд / Г. Н. Чингаева, М. А. Жумабекова, Г. Б. Мамуова [и др.]. // Вестник КазНМУ. — 2013. — № 4 (1) — С. 86–90.

67. Оценка состава конкремента в лечении мочекаменной болезни / А. В. Акопян, С. Н. Зоркин, Л. Е. Воробьева [и др.] // Детская хирургия. — 2015. — № 19 (1). — С. 42–45.

68. Павлов, В. Н. Сравнительный анализ микробного спектра мочи и конкрементов у пациентов с рецидивным нефролитиазом после проведенного хирургического лечения / В. Н. Павлов, А. М. Пушкарев, К. Р. Хамидуллин [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. — 2015. — Т. 10, № 3. — С. 99–103.

69. Панин, А. Г. Патогенез дезинтеграции, растворения мочевого камня и физические методы лечения уролитиаза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27, 14.00.40 / Панин Александр Григорьевич. — СПб, 2000. — 39 с.

70. Пастушенков, В. Л. Лабораторные технологии / В. Л. Пастушенков. — СПб. : Изд-во «Интермедика», 2000. — 165 с.

71. Переверзев, А. С. Новые направления в проблеме патогенеза и лечения инфекции мочевых путей / А. С. Переверзев // «Инфекции» в урологии : материалы XIII Междунар. и межрегиональной науч.-практ. конф. урологов и Республиканской Ассоциации «Рациональное использование антибиотиков» ; под ред. проф. А. С. Переверзева. — Харьков, 2005. — С. 4–24.

72. Показания к дистанционной литотрипсии и перкутанной нефролитолапаксии при коралловидном камне единственной почки / Н. А. Лопаткин, Э. К. Яненко, Н. К. Дзеранов, А. Г. Мартов // Материалы Пленума правления российского общества урологов (Сочи, 28–30 апр. 2003 г.) / отв. ред. Н. А. Лопаткин. — М. : Изд-во ООО «Информполиграф», 2003. — С. 196–197.

73. Полиенко, А. К. Морфология и структура уролитов (мочевых камней) / А. К. Полиенко, О. А. Севостьянова // Междунар. науч.-исследовательский журн. — 2015. — № 1 (32). — С. 88–91.

74. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей / Л. С. Страчунский, В. В. Рафальский, С. В. Сохин, Э. Р. Аббаров // Урология. — 2000. — № 2. — С. 8–15.

75. Реброва, О. В. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. В. Реброва. — М. : Медиа Сфера, 2002. — 312 с.

76. Ретроградная интратанальная хирургия конкрементов почек 1–2,5 см — прогнозирование воспалительных осложнений / И. А. Абоян, С. В. Грачев, С. В. Павлов [и др.] // Материалы конгресса по эндоурологии и новым технологиям (Грузия, Батуми, 30 Окт. — 1 Ноября 2014 г.) — С. 63–64.

77. Роль инфекции мочевых путей в развитии рецидивного нефролитиаза / К. Р. Хамидуллин, А. М. Пушкарев, А. И. Тарасенко, В. Н. Павлов // Урология. — 2017. — № 5. — С. 150–155.

78. Руденко, В. И. Современные аспекты цитратного литолиза / В. И. Руденко, Л. М. Рапопорт, Г. М. Кузьмичева // Эффективная фармакотерапия. — 2017. — № 24. — С. 10–15.

79. Саенко, В. Ведение больных мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде / В. Саенко, В. Руденко, Н. Сорокин // Врач. — 2008. — № 1. — С. 76–79.

80. Симбирцев, А. С. Новые подходы к клиническому применению Беталейкина рекомбинантного интерлейкина-1 бета человека / А. С. Симбирцев, С. А. Кетлинский, М. Л. Гершанович // Terra Medica. — 2000. — № 1. — С. 3–5.

81. Современная лечебная тактика при билатеральном коралловидном нефролитиазе / О. В. Теодорович, М. Н. Шатохин, Г. Г. Борисенко [и др.] // Урология. — 2013. — № 5. — С. 70–73.

82. Современные представления об эпидемиологии и патогенезе уролитиаза / В. Ф. Куликовский, С. В. Шкодкин, С. А. Батищев [и др.] // Научн. результат. Медицина и фармация. — 2016. — Т. 2, № 4. — С. 5–13.

83. Современные технологии в диагностике и лечении мочекаменной болезни / Ю. Г. Аляев, В. А. Григорян, В. И. Руденко [и др.]. — М. : Изд-во Литтерра, 2007. — 139 с. — (Иллюстрированные руководства).

84. Стандартизирование техники фиброуретероскопии — путь к повышению частоты полного удаления камней / И. А. Абоян, С. В. Грачев,

С. В. Павлов [и др.] // Материалы конгресса по эндоурологии и новым технологиям (Грузия, Батуми, 30 Окт. — 1 Ноября 2014 г.) — С. 68–69.

85. Стецик, О. В. Дистанционная и контактная лазерная литотрипсия в лечении больных уролитиазом (клинико-экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.23 / Стецик Олег Васильевич. — СПб., 2000. — 181 с.

86. Тиктинский, О. Л. Мочекаменная болезнь / О. Л. Тиктинский, В. П. Александров. — СПб. : Питер, 2000. — 384 с.

87. Тиктинский, О. Л. Пиелонефриты / О. Л. Тиктинский, С. Н. Калинина. — СПб. : Изд-во СПб МАПО, Медиа Пресс, 1996. — 238 с.

88. Тиц, Н. У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н. У. Тиц ; пер. с англ. под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Лабинформ, 1997. — 906 с.

89. Ткачук, В. Н. Профилактика осложнений дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных нефролитиазом / В. Н. Ткачук, Р. Аммо // Урологические ведомости. — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 8–11.

90. Трансуретральная эндоскопическая пиелолитотрипсия в комбинированном лечении сложных форм нефролитиаза / Ю. В. Олефир, Б. А. Гарилевич, М. Ю. Акименко [и др.] // Урология. — 2007. — № 4. — С. 15–19.

91. Трапезникова, М. Ф. Сравнительный анализ современных методов лечения коралловидного нефролитиаза / М. Ф. Трапезникова, В. В. Дутов // Материалы Пленума правления российского общества урологов (Сочи, 28–30 апр. 2003 г.) / отв. ред. Н. А. Лопаткин. — М. : Изд-во ООО «Информполиграф», 2003. — С. 311–312.

92. Трухачёва, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачёва. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 384 с. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970425671.html>

93. Фатихов, Р. Р. Трансуретральная контактная литотрипсия в лечении камней почек. : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.23 / Фатихов Рамис Рафисович. — М., 2009. — 123 с.

94. Цистатин С и NGAL (липокалин-2): маркеры преคลินิกеской болезни почек и субклинического острого повреждения почек у больных артериальной гипертензией / А. В. Волков, О. В. Шевченко, Э. А. Федотов, В. В. Бородулин // Журн. научн. ст. «Здоровье и образование в XXI веке». — 2012. — Т. 14, № 2. — С. 36–38.

95. Шарипова, Ф. Е. Внутрисосудистая фотомодификация крови в комплексе с ронколейкином в лечении больных хроническим пиелонефритом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.40 / Шарипова Фазила Едгоровна — СПб, 2006. — 127 с.

96. Эходоплерографическая оценка состояния почечного кровотока до и после трансуретральной контактной нефролитотрипсии / Т. Н. Назаров, А. И. Новиков, С. В. Попов [и др.] // Материалы междунар. науч.-практ. конференции, посвященной 110-летию кафедры урологии и андрологии СПб МАПО. — СПб., 2011. — С. 131.

97. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований : лекции для адъюнктов и аспирантов / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — СПб. : ВмедА, 2005. — 266 с.

98. A London experience 1995–2012: demographic, dietary and biochemical characteristics of a large adult cohort of patients with renal stone disease / P. M. Ferraro, W. G. Robertson, N. Johri [et al.] // QJM. — 2015. — Vol. 108. — P. 561–568.

99. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone / A. Trinchieri, F. Ostini, R. Nespoli [et al.] // J. Urol. — 1999. — Vol. 162, № 1. — P. 27–30.

100. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R. L. Mehta, J. A. Kellum, S. V. Shah [et al.] // Crit. Care. — 2007. — Vol. 11, № 2. — P. R31.

101. Advances in CT imaging for urolithiasis / Y. Andrabi, M. Patino, C. J. Das [et al.] // *Indian J. Urol.* — 2015. — Vol. 31. — P. 185–193.

102. Agraval, M. S. Endourological renal salvage in patients with calculus nephropathy and advanced uraemia / M. S. Agraval, M. Aron, H. S. Asopa // *B.J.U. Int.* — 1999. — Vol. 84, № 3. — P. 252–256.

103. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S. Coca, R. Yalavarthy, J. Concato, C. Parikh // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 73, № 9. — P. 1008–1016.

104. Blijenberg, B. G. Validation of a natural urinary stone data based infrared library searching system with artificial survey samples / B. G. Blijenberg, M. van Vliet, L. Zwang // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1997. — Vol. 35, № 8. — P. 625–630.

105. *Campbell-Walsh urology* / A. J. Wein, L. R. Kavoussi, A. V. Partin, C. A. Peters. — Eleventh edition. — Elsevier, 2016. — P. 1170–1300.

106. Characterization of urinary stones with dual-energy CT: improved differentiation using a tin filter / P. Stolzmann, S. Leschka, H. Scheffel [et al.] // *Invest Radiol.* — 2010. — Vol. 45, № 1. — P. 1–6.

107. Chaussy, Ch. *Extracorporeal Shock-Wave lithotripsy* / Ch. Chaussy. — Basel-Munchen, 1986. — P. 195.

108. Cho Korean, S. Y. Current status of flexible ureteroscopy in urology / S. Y. Cho Korean // *J. Urol.* — 2015. — № 56 (10). — P. 680–688.

109. Comparison of Ho:YAG laser and pneumatic lithotripsy in the treatment of impacted ureteral stones: an analysis of risk factors / T. Degirmenci, B. Gunlusoy, Z. Kozacioglu [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* — 2014. — Vol. 30, № 3. — P. 153–158.

110. Conte, A. Relation between calcium oxalate hydrate form found in renal calculi and some urinary parameters / A. Conte, C. Genestar, F. Grases // *Urologia internationalis.* — 1990. — Vol. 45, № 1. — P. 25–27.

111. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro / C. A. Zarse, T. A. Hameed, M. E. Jackson [et al.] // *Jr. Urol Res.* — 2007. — Vol. 35. — P. 201.

112. Current trends in flexible ureteroscopy: an update. / S. Hein, M. Schönthaler, R. Suarez-Ibarrola [et al.] // *Urol.* — 2019. — Vol. 50, № 1. — P. 56–62.

113. Curry, T. S. Christensen's physics of diagnostic radiology / T. S. Curry, J. E. Dowdey, R. C. Murry — 4th ed. — Philadelphia, Pa : Lea & Febiger. — 1990. — P. 61–69.

114. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy // *Urol. Res.* — 2007. — № 35. — P. 319.

115. Determination of renal stone composition in phantom and patients using single-source dual-energy computed tomography. / N. M. Kulkarni, B. H. Eisner, D. F. Pinho [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2013. — Vol. 37, № 1. — P. 37–45.

116. Determination of renal stone composition with dual-energy CT: in vivo analysis and comparison with x-ray diffraction / G. Hidas, R. Eliahou, M. Duvdevani [et al.] // *Radiology.* — 2010. — Vol. 257. — P. 394–401.

117. Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in clinical setting. / S. Y. Nakada, D. G. Hoff, S. Attai [et al.] // *Urology.* — 2000. — Vol. 55, № 6. — P. 816–819.

118. Determining the composition of urinary tract calculi using stone-targeted dual-energy CT: evaluation of a low-dose scanning protocol in a clinical environment / R. J. Chaytor, K. Rajbabu, P. A. Jones, L. McKnight // *Br. J. Radiol.* — 2016. — Vol. 89. — P. 1067.

119. Di Impact of severe sepsis on serum and urinary biomarkers of acute kidney injury in critically ill children: an observational study / M. Di Nardo, A. Ficarella, Z. Ricci [et al.] // *Blood Purification.* — 2013. — Vol. 35, № 1–3. — P. 172–176.

120. Dretler, S. P. Words of wisdom. Re: Ureteroscopic treatment of patients with small, painful, non-obstructing renal stones: the small stone syndrome / S. P. Dretler, B. H. Eisner // *Eur. Urol.* — 2013. — Vol. 63 (1). — P. 182.

121. Dual energy can accurately differentiate uric acid-containing urinary calculi from calcium stones / A. Spek, F. Strittmatter, A. Graser [et al.] // *World J. Urol.* — 2016. — Vol. 34, № 9. — P. 1297–1302.

122. Dual energy CT: preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen / A. Graser, T. R. Johnson, H. Chandarana, M. Macari // *Eur. Radiol.* — 2009. — Vol. 19, № 1. — P. 13–23.

123. Dual-energy computed tomography for characterizing urinary calcified calculi and uric acid calculi: a meta-analysis / X. Zheng, Y. Liu, M. Li [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2016. — Vol. 85. — P. 1843.

124. EAU Guidelines on Urolithiasis / C. Turk [et al.] // *Eur. Urol.* — 2018. — P. 1–58.

125. Efficacy and safety of Ho:YAG laser lithotripsy for ureteroscopic removal of proximal and distal ureteral calculi / W. Y. Khoder, M. Bader, R. Sroka [et al.] // *BMC Urology.* — 2014. — Vol. 14. — P. 62.

126. Elashry, O. M. Preventing stone retropulsion during intracorporeal lithotripsy / O. M. Elashry, A. M. Tawfik // *Nat. Rev. Urol.* — 2012. — Vol. 9, № 12. — P. 691–698.

127. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury / K. Mori, H. T. Lee, D. Rapoport [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, № 3. — P. 610–621.

128. Epidemiologia de la litiasis urinaria en nuestra Unidad. Evolucion en el tiempo y factores predictivos. [Epidemiology of urinary lithiasis in our Unit. Clinical course in time and predictive factors] / F. Arias Funez, E. Garcia Cuerpo, F. Lovaco Castellanos [et al.] // *Arch. Esp. Urol.* — 2000. — Vol. 53, № 4. — P. 343–347.

129. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, and cystatin C as molecular markers before and after unilateral shock wave lithotripsy / I. S. Kardakos, D. I. Volanis, A. Kalikaki [et al.] // *Urology.* — 2014. — Vol. 84, № 4. — P. 783–788.

130. Evaluation of the impact of shock wave lithotripsy on kidneys using a new marker: how do neutrophil gelatinase-associated lipocalin values change after shock wave lithotripsy? / F. Zekey, T. Senkul, F. Ates [et al.] // *Urology.* — 2012. — Vol. 80, № 2. — P. 267–272.

131. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement / E. L. Knight, J. C. Verhave, D. Spiegelman [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1416–1421.

132. Gault, M. H. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15,624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998 / M. H. Gault, L. Chafe // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 164, № 2. — P. 302–307.

133. Goel, M. C. Management of staghorn calculus: analysis of combination therapy and open surgery / M. C. Goel, R. Ahlawat, M. Bhandari // *Urol. Int.* — 1999. — Vol. 63, № 4. — P. 228–233.

134. Grasso, M. Small diameter, actively deflectable, flexible ureteropyeloscopy / M. Grasso, D. Bargley // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 160, № 5. — P. 1648–1653.

135. Halawa, A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction / A. Halawa // *Ann. Transplant.* — 2011. — Vol. 16, № 1. — P. 90–98.

136. Improved dual-energy material discrimination for dual-source CT by means of additional spectral filtration / A. N. Primak, J. C Ramirez Giraldo, X. Liu [et al.] // *Med Phys.* — 2009. — Vol. 36, № 4. — P. 1359–1369.

137. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury / V. Y. Melnikov, B. A. Molitoris // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* — 2008. — Vol. 19, № 4. — P. 537–544.

138. In vivo characterization of urinary calculi on dual-energy CT: going a step ahead with sub-differentiation of calcium stones / S. Acharya, A. Goyal, A. S. Bhalla [et al.] // *Acta Radiol.* — 2015. — Vol. 56 (7). — P. 881–889.

139. Increase in the Prevalence of Symptomatic Upper Urinary tract Stones during the Last Ten Years / A. Trinchieri, F. Coppi, E. Montanari [et al.] // *Eur. Urol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 23–25.

140. Intraoperative complications after 8150 semirigid ureteroscopies for ureteral lithiasis: risk analysis and management / D. Georgescu, R. Multescu, B. Geavlete, P. Geavlete // *Chirurgia (Bucuresti).* — 2014. — Vol. 109, № 3. — P. 369–374.

141. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen, A.H. Johnsen, H. Sengelav [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1993. — Vol. 268. — P. 10425–10432.
142. Joseph, P. M. Noise considerations in dual energy CT scanning / P. M. Joseph, S. K. Hilal // *Med. Phys.* — 2012. — № 6. — P. 418–425.
143. Kellum, J. A. Acute kidney injury: epidemiology and assessment / J. A. Kellum, E. A. Hoste // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* — 2008. — Vol. 241. — P. 6–11.
144. Lasowska-Myjak, B. Serum and urinary biomarks of acute kidney injury / B. Lasowska-Myjak // *Blood Purif.* — 2010. — Vol. 29, № 4. — P. 357–365.
145. Material differentiation by dual energy CT: initial experience / T. R. Johnson, B. Krauss, M. Sedlmair [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2007. — Vol. 17, № 6. — P. 1510–1517.
146. Matlaga, B. R. Dual source computed tomography: a novel technique to determine stone composition / B. R. Matlaga, S. Kawamoto, E. Fishman // *Urology.* — 2008. — Vol. 72, № 5. — P. 1164–1168.
147. Metabolic assessment of elderly men with urolithiasis / C. H. Freitas Junior, E. Mazzucchi, A. Danilovic [et al.] // *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* — 2012. — Vol. 67, № 5. — P. 457–461.
148. Mostafavi, M. R. Accurate determination of chemical composition of urinary calculi by spiral computerized tomography / M. R. Mostafavi, R. D. Ernst, B. Saltzman // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 159. — P. 673–675.
149. Murota-Kawano, A. Outpatient basis extracorporeal shock wave lithotripsy for ureter stones: efficacy of the third generation lithotripter as the first line treatment / A. Murota-Kawano, K. Ohya, H. Sekine // *Int. J. Urol.* — 2008. — Vol. 15, № 3. — P. 210–215.
150. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may play a protective role against rats ischemia/reperfusion renal injury via inhibiting tubular epithelial cellapoptosis / S. An, X. Zang, W. Yuan [et al.] // *Renal Failure.* — 2013. — Vol. 35, № 1. — P. 143–9.

151. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K. M. Schmidt-Off, K. Mori, A. Kalandadze [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2006. — Vol. 15, № 4. — P. 442–449.

152. Noninvasive differentiation of uric acid versus non-uric acid kidney stones using dual-energy CT / A. N. Primak, J. G. Fletcher, T. J. Vrtiska [et al.] // *Acad Radiol.* — 2007. — Vol. 14, № 12. — P. 1441–1447.

153. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness / S. M. Bagshaw, M. Bennett, M. Haase [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2010. — Vol. 36. — P. 452–461.

154. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure / T. Breidhardt, T. Socrates, B. Drexler [et al.] // *Crit. Care.* — 2012. — Vol. 16, № 1. — P. R2.

155. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study / L. B. Daniels, E. Barrett-Connor, P. Clopton [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59. — P. 1101–1109.

156. Pneumatic versus laser ureteroscopic lithotripsy: a comparison of initial outcomes and cost / A. Demir, M.A. Karadag, K. Cecen [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* — 2014. — Vol. 46, № 11. — P. 2087–93.

157. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi / R. Ganesamoni, R. B. Sabnis, S. Mishra [et al.] // *J. Endourol.* — 2012. — Vol. 27, № 12. — P. 1444–1449.

158. Role stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis / J. Kourambas, P. Fslan, C.L. The [et al.] // *J. Endourol.* — 2001. — Vol. 15, № 2. — P.181–186.

159. Rutchik, S. D. Ureteropelvic junction obstruction and renal calculi: pathophysiology and implications for management / S. D. Rutchik, M. I. Resnick // *Urol. Clin. North Am.* — 1998. — Vol. 25. — P. 317–321.

160. Saw, K. C. Management of calyceal stones / K. C. Saw, J. E. Lingeman // *AUA Update Series.* — 1999. — Vol. 20. — P. 15–159.

161. Single Center, Single Operator Comparative Study of the Effectiveness of Electrohydraulic and Electromagnetic Lithotripters in the Management of 10- to 20-mm Single Upper Urinary Tract Calculi / A. Jamshaid, M. N. Ather, G. Hussain, K. B. Khawaja // *Urology*. — 2008. — Vol. 72, № 5. — P. 991–995.

162. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy. / T. Patel, K. Kozakowski, G. Hruby, M. Gupta // *J. Endourol.* — 2009. — Vol. 23. — P. 1383.

163. Socioeconomic aspects of evidence-based metaphylaxis / W. L. Strohmaier // *Urology*. — 2006. — Vol. 45. — P. 1406–1409.

164. Spiral computed tomography: role in determination of chemical compositions of pure and mixed urinary stones — an in vitro study / S. Deveci, M. Coskun, M. I. Tekin [et al.] // *Urology*. — 2004. — Vol. 64. — P. 237–240.

165. Standardized Grading of Shock Wave Lithotripsy Complications with Modified Clavien System / V. Mittal, A. Srivastava, R. Kappor [et al.] // *Urol. Int.* — 2016. — Vol. 97, № 3. — P. 273–278.

166. Stone characteristics on noncontrast computed tomography: establishing definitive patterns to discriminate calcium and uric acid compositions / G. S. Marchini, E. M. Remer, S. Gebreselassie [et al.] // *Urology*. — 2013. — Vol. 82, № 3. — P. 539–546.

167. Strohmaier, W. L. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? / W. L. Strohmaier // *Eur. Urol.* — 2000. — V. 37, № 3. — P. 339–344.

168. Study of the structure of struvite stones with scanning electron microscopy and energy-dispersive X-ray microanalysis / T. Suzuki, M. Yano, S. Sumi [et al.] // *Urologia internationalis*. — 1997. — Vol. 58, № 2. — P. 88–92.

169. Sun, C. Y. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury-beyond the direct renin inhibition / C. Y. Sun, W. J. Cherg, H. Z. Jian // *Hypertens. Res.* — 2012. — Vol. 35, № 3. — P. 304–311.

170. The effect of newer generation lithotripsy upon renal function assessed by nuclear scintigraphy / M. Gupta, D. M. Bolton, P. Irby [et al.] // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 947–950.

171. The impact of metaphylaxis of kidney stone formers patients / J. A. Meneses, F. M. Lucas, J. P. Castro, R. B. Monteiro // *Urol. Res.* — 2012. — Vol. 40, № 3. — P. 225–229.

172. The influence of internal stone structure upon the fracture behaviour of urinary calculi / G. Pittomvils, H. Vandeursen, M. Wevers [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* — 1994. — Vol. 20. — P. 803–810.

173. Thirty years of interferon-tau research; Past, present and future perspective / K. Imakawa, R. Bai, K. Nakamura, K. Kusama // *Anim. Sci. J.* — 2017. — Vol. 88, № 7. — P. 927–936.

174. Truong, L. D. Cell apoptosis and proliferation in experimental chronic obstructive uropathy / L. D. Truong, G. Petrusevska // *Yang Kidney Int.* — 1996. — Vol. 50. — P. 200–207.

175. Urinary biomarkers for the prediction of reversibility in acute-on-chronic renal failure / C. C. Luk, K. M. Chow, J. S. Kwok [et al.] // *Dis. Markers.* — 2013. — Vol. 34, № 3. — P. 179–185.

176. Urinary calculi composed of uric acid, cystine, and mineral salts: differentiation with dual-energy CT at a radiation dose comparable to that of intravenous pyelography / C. Thomas, M. Heuschmid, D. Schilling [et al.] // *Radiology.* — 2010. — Vol. 257, № 2. — P. 402–409.

177. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis / C. R. Parikh, A. Jani, V. Y. Melnikov [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43. — P. 405–414.

178. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary interleukin-18 in early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients / Z. D. Zang, Y. Z. Huang, Y. Yang [et al.] // *Zhong-hua Nei Ke Za Zhi.* — 2010. — Vol. 49, № 5. — P. 396–399.

179. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary interleukin-18 in early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients / Z. D. Zang, Y. Z. Huang, Y. Yang [et al.] // *Zhong-hua Nei Ke Za Zhi.* — 2010. — Vol. 49, № 5. — P. 396–399.

180. Urinary NGAL and KIM-1: biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery / Z. Abassi, A. Shalabi, R. Sohotnik [et al.] // *J. Urology*. — 2013. — Vol. 189, № 4. — P. 1559–1566.

181. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation / J. C. Sirota, A. Walcher, S. Faubel [et al.] // *BMC Nephrology*. — 2013. — № 14. — P. 17.

182. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation / C. R. Parikh, A. Jani, J. Mishra [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2006. — № 6. — P. 1639–1645.

183. Volmer, M. Infrared analysis of urinary calculi by a single reflection accessory and a neural network interpretation algorithm / M. Volmer, J. C. De Vries, H. M. Goldschmidt // *Clinical chemistry*. — 2001. — Vol. 47, № 7. — P. 1287–1296.

184. Zhong, P. Mechanisms of differing stone fragility in extracorporeal shockwave lithotripsy / P. Zhong, G. M. Preminger // *J. Endourol.* — 1994. — Vol. 8, № 4. — P. 263–268.