

7. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury./ W.K. Han [et al] // *Kidney International*. – 2002. – Vol.62, №1. – P. 237-244.
8. Вельков, В.В. NGAL (Липокалин 2) - «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: значение для нефрологии и кардиохирургии/ В.В. Вельков – 33 с.
9. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите / Н.А. Мухин [и др.] // *Вестник Российской АМН*. – 2005. – № 1. – С. 3-8.

УДК 616.62-003.7-089.879-085

© П.В. Глыбочко, А.Б. Полозов, А.И. Тарасенко, Б.И. Блюмберг, Д.Н. Хотько, Ю.Н. Тарасенко, 2013

П.В. Глыбочко¹, А.Б. Полозов², А.И. Тарасенко²,
Б.И. Блюмберг², Д.Н. Хотько², Ю.Н. Тарасенко²
**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ**

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

Целью работы являлась оптимизация нефропротективной терапии у пациентов с нефролитиазом при выполнении дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛТ). Проведено исследование 92 пациентов, подлежащих оперативному лечению методом ДУВЛТ. Доказана эффективность предложенного метода фармакологической коррекции у больных с нефролитиазом в программе ДУВЛТ, которая заключается в снижении уровня маркеров почечного повреждения, что позволяет сократить сроки между сеансами ДУВЛТ и способствует сохранению ренопротективного эффекта в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, нефропротективная терапия, липокалин-2, цистатин-С, кандесартан, нимесулид.

P.V. Glybochko, A.B. Polozov, A.I. Tarasenko, B.I. Blumberg, D.N. Hotko, Yu.N. Tarasenko
**PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF TUBULOINTERSTITIAL DAMAGE
IN PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS DURING DISTANCE SHOCK WAVE
LITHOTRIPSY**

The aim of the study was to optimize therapy for renal protection in patients with nephrolithiasis during distance shock wave lithotripsy (DSWL). The study of 92 patients to be treated by DSWL has been carried out. The research proves the efficiency of the proposed method of pharmacological correction in patients with nephrolithiasis in DSWL program, which includes reduction of kidney damage markers and time between sessions and helps to preserve renoprotective effect in the late postoperative period.

Key words: urolithiasis, renal protection therapy, lipokalin-2, cystatin-C, candesartan, nimesulide.

Среди урологических заболеваний одно из ведущих мест по распространенности, тяжести клинических проявлений и последствий занимает мочекаменная болезнь (МКБ). Эта патология встречается во всем мире не менее чем у 1-3% населения, а больные МКБ составляют 30-40 % пациентов урологических стационаров [1,2].

Основным интервенционным методом лечения мочекаменной болезни является дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛТ). Отсутствие мер профилактики осложнений при проведении ДУВЛТ у больных нефролитиазом приводит к повышенной травматизации почки, обуславливает повышение уровня бактериальной обсемененности мочи, резкие нарушения микроциркуляции, предрасполагающие к развитию пиелонефрита [3].

В многочисленных исследованиях показано повреждающее действие протеинурии на тубулярный аппарат почек, важное место в

развитии и усилении которой отводится ангиотензину II. В связи с этим, очевидна роль, которую могут играть лекарственные препараты, способные блокировать этот эффект ангиотензина II. В исследованиях Imura A. с соавт. [4] продемонстрировано эффективное уменьшение протеинурии на фоне приема кандесартана. В исследовании Салынова А.В. [5] было убедительно доказано, что транзиторная симптоматическая артериальная гипертензия в раннем послеоперационном периоде после дистанционной нефролитотрипсии развивается вследствие повышения гормональной активности надпочечника в результате воздействия на него энергии ударных волн.

Таким образом, нефропротективный эффект на фоне приема кандесартана реализуется не только за счет его антигипертензивной активности, но и за счет блокады внутрипочечных рецепторов ангиотензина, что делает перспективным использование данного пре-

парата у больных нефролитиазом с целью фармакологической коррекции послеоперационных осложнений и препятствует прогрессированию поражения почек.

В связи с вышесказанным представляется целесообразным разработать новые подходы коррекции выявленных нарушений путем фармакологического воздействия.

Цель исследования: оптимизация нефропротективной терапии больных нефролитиазом при выполнении ДУВЛТ.

Материал и методы. Материалом для настоящего исследования послужили клинические, лабораторные и инструментальные данные обследования 92 пациентов находившихся на стационарном лечении в клинике урологии КБ им. С.Р.Миротворцева СГМУ в период с октября 2010 по июль 2012 гг. Контрольная группа была сформирована из 30 пациентов без признаков мочекаменной болезни, проходивших обследование в клинικο-диагностическом отделении урологической клиники.

Основную группу составили 48 пациентов с нефролитиазом, которым в стационаре проведено оперативное лечение – дистанционная ударно-волновая литотрипсия и, наряду с традиционными методами обследования и лечения осуществлялась направленная фармакологическая коррекция, заключающаяся в приеме больными нимесулида за 2-3 дня до предстоящей ДУВЛТ и в последующие 7 дней после операции по 100 мг 2 раза в день внутрь и кандесартана 8 мг 1 раз в день в течение 1 месяца. Группа сравнения состояла из 44 пациентов после ДУВЛТ по поводу мочекаменной болезни, получавших традиционную для данной патологии медикаментозную терапию по стандартным схемам, направленную на ликвидацию бактериурии, обострения хронического пиелонефрита и элиминацию фрагментов конкремента.

Критерии включения в исследование: больные с верифицированным диагнозом мочекаменная болезнь, подлежащие оперативному лечению в объеме ДУВЛТ, размеры конкремента от 0,6 до 2,0 см, возраст больных от 25 до 60 лет, отсутствие нарушения экскреторной функции почек, пассажа мочи, активного воспалительного процесса, добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст больных моложе 25 и старше 60 лет, размеры конкремента менее 0,6 см и более 2,0 см, признаки нарушения выделительной функции почек и острого калькулезного пие-

лонефрита, невозможность выполнения ДУВЛТ, показания к открытым оперативным вмешательствам или ЧПНЛ, снижение функции почки на 50% и более, бактериурия 10^5 КОЕ и более, отказ пациента от участия в исследовании.

Все пациенты основной группы и группы сравнения получили оперативное лечение в объеме ДУВЛТ на аппарате «Sonolith I-sys», производства фирмы EDAP (Франция).

Пациентам проводилось определение уровня специфических биологических маркеров в сыворотке крови и моче, методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов на дооперационном этапе, на 5-7-е сутки (у больных группы сравнения после повторных сеансов ДУВЛТ) и через месяц. Использовали следующие наборы: для определения липокалина-2 (NGAL) Human Lipocalin-2/NGAL ELISA, BioVendor (Чехия); для определения цистатина-С Human Cystatin-C ELISA, BioVendor (Чехия).

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакетов Statistica 7.0, SPSS 17, а также статистических функций MS Excel'2003. Расчет описательной статистики и статистический анализ полученных данных проводились в соответствии со шкалой измерения признака и видом его распределения. Для выявления значимых различий нормально распределенных показателей, представленных в интервальной шкале, применялся критерий Стьюдента. Различия принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст основной группы составил – $41,3 \pm 3,1$ года, группы сравнения – $43,4 \pm 3,6$ года, контрольной группы – $43,8 \pm 3,3$ года. Средняя плотность конкремента составила $1016 \pm 86,18$ НУ в основной группе, группе сравнения $987 \pm 84,39$ НУ, размер $1,04 \pm 2,5$ и $0,96 \pm 2,41$ см соответственно.

Проведенный нами анализ позволил получить данные об особенностях маркеров почечного повреждения у пациентов с нефролитиазом в биологических жидкостях. Полученные данные представлены в табл.1.

У пациентов с нефролитиазом исходные показатели сывороточного креатинина, СКФ, липокалина-2 и цистатина-С в сыворотке крови и моче находились в пределах нормальных значений, что является подтверждением стабильной и удовлетворительной функций почек у пациентов основной группы и группы сравнения до проведения ДУВЛТ.

Проведенный анализ позволил выявить достоверные различия у пациентов основной группы и группы сравнения на фоне проводимой терапии (табл.1).

При анализе уровня креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации среди пациентов основной группы и группы сравнения на 1, 5-7-е послеоперационные сутки, а также через месяц после проведения ДУВЛТ достоверных различий с группой контроля не выявлено ($p > 0,05$). Наиболее выраженное изменение уровня NGAL отмечалось среди пациентов группы сравнения (до лечения $60,67 \pm 3,1$ нг/мл; 1-е сутки после проведения ДУВЛТ $102,79 \pm 4,37$ нг/мл; $p < 0,05$). У пациентов основной группы отмечалась нормализация исследуемого показателя уже к 5-7-м послеоперационным суткам, в то время как у пациентов группы срав-

нения уровень липокалина-2 в сыворотке крови оставался превышающим значения контрольной и основной группы. Изучение уровня сывороточного цистатина-С позволило выявить достоверное увеличение показателя в 1-е сутки после проведения ДУВЛТ как среди пациентов основной группы, так и группы сравнения по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$). При этом уже к 5-7-м послеоперационным суткам проводимого лечения среди пациентов основной группы наблюдалась нормализация уровня цистатина-С, который был сопоставим со значениями группы контроля ($p > 0,05$). В группе сравнения последующее динамическое изучение содержания цистатина-С в сыворотке крови позволило выявить, что и на 5-7-е сутки после проведения ДУВЛТ сохранялся повышенный уровень показателя ($1212,06 \pm 35,45$ нг/мл).

Таблица 1

Содержание маркеров почечного повреждения в сыворотке крови на фоне проводимого лечения ($M \pm m$)

Показатели цитокинового профиля	Основная группа (n=48)				Группа сравнения (n=44)				Контрольная группа (n=32)
	до лечения	1 п/о сутки	5-7 п/о сутки	1 месяц	до лечения	1 п/о сутки	5-7 п/о сутки	1 месяц	
Креатинин, мкмоль/л	93,36 $\pm$ 8,06	94,25 $\pm$ 8,4	93,63 $\pm$ 8,1	93,39 $\pm$ 7,8	95,25 $\pm$ 6,74	94,27 $\pm$ 6,1	94,18 $\pm$ 8,1	93,75 $\pm$ 8,6	88,63 $\pm$ 6,08
СКФ (Cockcroft-Gault)	106,83 $\pm$ 15,38	103,94 $\pm$ 4,9	105,33 $\pm$ 7,09	104,97 $\pm$ 17,6	102,34 $\pm$ 11,8	103,36 $\pm$ 3,05	102,79 $\pm$ 2,11	104,81 $\pm$ 4,03	109,09 $\pm$ 10,63
NGAL, нг/мл	58,93 $\pm$ 4,92*	56,58 $\pm$ 4,89*	34,23 $\pm$ 3,24	41,27 $\pm$ 3,01	60,67 $\pm$ 3,1*	102,79 $\pm$ 4,37*#	81,93 $\pm$ 2,19*	64,14 $\pm$ 2,96*	40,18 $\pm$ 0,69
Цистатин-С, нг/мл	1037,74 $\pm$ 40,13	1174,5 $\pm$ 2,26*	1043,58 $\pm$ 40,85	1024,59 $\pm$ 39,9	1052,17 $\pm$ 22,96	1228,45 $\pm$ 38,25*	1212,06 $\pm$ 35,45*	1138,51 $\pm$ 23,54	923,19 $\pm$ 14,47

* Достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$.# Достоверность различий с исходными данными группы, $p < 0,05$.

При анализе уровня α -липокалина-2 (в моче) в 1-е сутки после проведения ДУВЛТ выявлено увеличение показателя, достоверно превышающее исходные значения среди пациентов как основной, так и группы сравнения в 6 и 11 раз соответственно ($p < 0,05$). На 5-7-е сутки послеоперационного периода среди пациентов основной группы отмечался заметный подъем содержания α -липокалина-2 при сравнении с исходными значениями в 1,7 раза, который, однако, укладывался в границы нормальных величин. При изучении уровня α -липокалина-2 среди пациентов группы срав-

нения отмечено, что на 5-7-е сутки после проведения ДУВЛТ выявлено еще большее увеличение этого показателя – в 11,7 раза, что является подтверждением сохраняющегося тубулярного поражения. Через месяц после проведения ДУВЛТ отмечалась нормализация значений α -липокалина-2 среди пациентов и основной группы, и группы сравнения. Изучение уровня α -цистатина-С, проведенное в 1-е послеоперационные сутки, выявило достоверное увеличение абсолютных значений средних величин в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$).

Таблица 2.

Содержание маркеров почечного повреждения в моче на фоне проводимого лечения ($M \pm m$)

Показатели цитокинового профиля	Основная группа (n=48)				Группа сравнения (n=44)				Контрольная группа (n=32)
	до лечения	1 п/о сутки	5-7 п/о сутки	1 месяц	до лечения	1 п/о сутки	5-7 п/о сутки	1 месяц	
NGAL, нг/мл	6,72 $\pm$ 1,78*#	40,82 $\pm$ 3,48*	11,84 $\pm$ 7,8*	4,27 $\pm$ 1,01*	6,31 $\pm$ 1,73*	70,16 $\pm$ 6,83*#	74,13 $\pm$ 7,47*	6,44 $\pm$ 2,96*	0,00 $\pm$ 0,00
Цистатин-С, нг/мл	8,49 $\pm$ 1,35	40,4 $\pm$ 4,15*#	11,84 $\pm$ 2,8*	6,13 $\pm$ 0,98	9,27 $\pm$ 3,01	59,68 $\pm$ 4,68*#	46,994 $\pm$ 057*#	8,08 $\pm$ 1,»3	7,46 $\pm$ 1,79

* Достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$.# Достоверность различий с исходными данными группы, $p < 0,05$.

Наиболее выраженное увеличение уровня α -цистатина-С (в 6,44 раза) отмечено в группе пациентов, получающих стандартный комплекс проводимых лечебных мероприятий в послеоперационном периоде (исходные значения – $9,27 \pm 3,01$ нг/мл, 1-е сутки после проведения ДУВЛТ – $59,68 \pm 4,68$ нг/мл; $p < 0,05$). В основной группе также отмечалось увеличение показателя в 4,76 раза в сравнении с исходными значениями ($40,4 \pm 4,15$ нг/мл; $p < 0,05$). Анализ уровня α -цистатина-С на 5-7-е послеоперационные сутки выявил выраженную положительную динамику только среди пациентов основной группы ($11,84 \pm 2,8$ нг/мл), в то время как среди пациентов группы сравнения сохранялись увеличенные значения показателя ($44,99 \pm 7,05$ нг/мл; $p < 0,05$).

Через месяц после проведения ДУВЛТ отмечалась нормализация значений α -цистатина-С среди пациентов основной группы и группы сравнения.

Заключение. Результаты проведенного исследования, с одной стороны, являются подтверждением выраженного воздействия ударной волны на состояние почечной паренхимы, а с другой – позволяют отметить положительное влияние предлагаемой нефропротективной терапии, которое заключается в существенном уменьшении как тубулярного, так и клубочкового поражения и более выраженной его регрессии.

Доказана эффективность предложенного метода фармакологической коррекции у больных с нефролитиазом в программе ДУВЛТ, которая заключается в снижении уровня маркеров почечного повреждения, что позволяет сократить сроки между сеансами ДУВЛТ и способствует сохранению ренопротективного эффекта в отдаленном послеоперационном периоде.

Сведения об авторах статьи:

Глыбочко П.В. – член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, ректор ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Полозов А.Б. – д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Тарасенко А.И. – к.м.н., преподаватель кафедры хирургии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Блюмберг Б.И. – к.м.н., профессор кафедры урологии, с.н.с. НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Хотько Д.Н. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Тарасенко Ю.Н. – сотрудник кафедры урологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин, Н.А. Пятнадцатилетний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ / Н.А. Лопаткин, Н.К. Дзеранов// Матер. пленума правления Российского общества урологов. – М., 2003. – С. 5-25.
2. Диагностика, профилактика и лечение повреждения почки при дистанционной ударно-волновой литотрипсии / Т.Н. Назаров [и др.] // Урология. – 2007. – №4. – С. 6-10.
3. Неймарк, А.И. Комплексное лечение больных нефролитиазом, осложненным вторичным пиелонефритом./ А.И. Неймарк, Н.А. Ноздрачев, А.П. Скопа // Урология. – 2011. – №3. – С.9-13.
4. Additive antiproteinuric effect of angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with chronic glomerulonephritis./ A. Imura [et al] // Nippon Jinzo Gakkai Shi 2003. – Vol. 45, №5. – P.439-444.
5. Салынов, А.В. Причины и профилактика артериальной гипертензии у больных нефролитиазом после дистанционной литотрипсии: автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Рязань, 2006. – 25 с.

УДК 616.62.-003.7-089.879

© И.А. Горгоцкий, А.И. Новиков, С.В. Попов, И.Н. Орлов, Д.Д. Шкарупа, Н.П. Ярова, 2013

И.А. Горгоцкий^{1,3}, А.И. Новиков¹, С.В. Попов²,
И.Н. Орлов², Д.Д. Шкарупа³, Н.П. Ярова³

ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОГО ДОСТУПА В ЛЕЧЕНИИ СЛОЖНЫХ ФОРМ НЕФРОЛИТИАЗА

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²СПбГУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», г. Санкт-Петербург

Проанализированы результаты лечения 217 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 110 выполнялась трансуретральная нефролитотрипсия (ТУНЛ) и 107 дистанционная литотрипсия (ДЛТ) по поводу крупных (более 20 мм) и множественных конкрементов чашечно-лоханочной системы. В результате ультразвукового исследования и обзорной урогра-