

проблемы изменений психического статуса пациентов. На фоне длительно текущего заболевания с большим количеством обострений, неоднократных курсов амбулаторного и стационарного лечения по этому поводу у женщин формируется тенденция к социальной изоляции. Мы полагаем, что применение в комплексной терапии хронического рецидивирующего цистита у женщин препарата из группы анксиолитиков способствует более скорому регрессу так тревожащих женщин дизурических явлений, а также препятствует формированию социальной изоляции больных, что подтверждено в ходе оценки психического статуса у больных до и после лечения.

По нашим данным, наиболее частым возбудителем хронического цистита является кишечная палочка, что совпадает с мнением многих авторов, и вопрос о её частой резистентности к стандартной антибактериальной терапии остается открытым. Наш опыт лечения хронического цистита нитрофуранами доказал их высокую активность против значимых возбудителей данной нозологии. Вариант комплексного лечения хронического цистита у женщин, предложенный нами, способствовал исчезновению боли, дизурии, привел к восстановлению нормального уротелия и исчезновению психоневрологических жалоб.

**Заключение.** Фурамаг – высокоэффективный препарат для лечения женщин с хроническим циститом в стадии обострения. Он может быть рекомендован как средство «срочной помощи» при первых симптомах заболевания.

При исследовании психического статуса пациентов с данной нозологией отмечаются выраженные тревожно-депрессивные расстройства, повышение агрессивности, раздражительности и психоэмоциональной лабильности.

Применение препаратов фурамаг и адаптол в комплексной терапии хронического цистита в стадии обострения позволяет эффективно купировать клинические и лабораторные проявления заболевания, скорректировать психический статус и улучшить качество жизни женщин в более короткие сроки лечения.

#### **Конфликт интересов.**

Финансирование исследования и публикации статьи самостоятельное.

#### **Библиографический список**

1. Бобков Ю.Г. Фармакологическая коррекция утомления. М., 1984. 137 с.
2. Громов Л.И., Дудко Е.Н. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вестник фармакологии и фармации. 2003. № 10. С. 11-17.
3. Зайцев А.В. Диагностика и лечение интерстициального цистита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 38 с.
4. Wiedermann B. Changing resistance patterns in urinary tract infections: global perspectives and treatment consequences // Clin. Drug. Invest. 2001. Vol. 21, Suppl. 1. P. 1-24.
5. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии // Русский медицинский журнал. 1997. Т. 5, № 24. С. 1579-1589.
6. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространенности антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничной инфекции мочевых путей // Антибиотики и химиотерапия. 2005. № 5091. С. 3-10.
7. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата Фурамаг у пациентов с острым циститом / С.В. Яковлев, Л.А. Логвинов, И.А. Ключков [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия. 2005. Т. 7, № 4. С. 120-126.
8. Blondeau J.M. Current issues in the management of urinary tract infections // Drugs. 2004. Vol. 64, № 6. P. 611-628.
9. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевых путей / Л.С. Страчунский, В.В. Рафальский, С.В. Сехин [и др.] // Урология. 2000. № 2. С. 8-15.
10. Циститы / Г.Н. Скрыбин, В.П. Александров, Д.Г. Кореньков [и др.]. СПб., 2006. С.
11. Gupta K., Hooton T.M., Stamm W.E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections // Ann. Intern. Med. 2001. Vol. 135. P. 41-50.
12. Gupta K., Scholes D., Stamm W.E. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women // JAMA. 1999. Vol. 281. P. 736-738.
13. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy / T.M. Hooton, R. Besser, B. Foxman [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. P. 75-80.
14. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women: Infectious Disease Society of America (IDSA) / J.W. Warren, E. Abrutyn, J.R. Hebel [et al.] // Clin. Infect. Dis. 1999. Vol. 29, № 4. P. 745-758.

УДК 616.62-003.7:616.61-001:577.2]073.43-074-079.4(045)

Оригинальная статья

### **ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНЫХ МАРКЕРОВ**

**А.Н. Россоловский** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук; **П.В. Глыбочко** – ректор ГОУ ВПО Первый Московский ГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава, член-корр. РАМН, профессор, доктор медицинских наук; **В.М. Попков** – ректор ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующий кафедрой урологии, кандидат медицинских наук; **А.Б. Полозов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор кафедры урологии, доктор медицинских наук; **О.Л. Березинец** – ГУЗ «ОКХЦ» врач-кардиолог, кандидат медицинских наук; **Н.Б. Захарова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующая ЦНИЛ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук; **А.Н. Понукалин** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук; **Б.И. Блюмберг** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук.

#### **DIFFERENTIATED APPROACH TO RENAL DAMAGE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS BY NONINVASIVE MARKERS**

**A.N. Rossolovsky** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **P.V. Glybochko** – Rector of the First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, RAMS Corresponding Member, Professor, Doctor of Medical Science; **V.M. Popkov** – Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Candidate of Medical Science; **A.B. Polozov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Doctor of Medical Science; **O.L. Berezinets** – Doctor-cardiologist, Candidate of Medical Science; **N.B. Zakharova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science; **A.N. Ponuskalin** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **B.I. Blyumberg** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления – 03.08.2010 г.

Дата принятия в печать – 16.09.2010 г.

**Росоловский А.Н., Глыбочко П.В., Попков В.М., Полозов А.Б., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б., Березинец О.Л., Блумберг Б.И.** Дифференцированный подход к оценке почечного повреждения у больных мочекаменной болезнью с помощью неинвазивных маркеров // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 708–715.

Целью работы стала оценка клинического значения маркеров почечного повреждения при хирургическом лечении мочекаменной болезни. Проанализированы результаты операций у 110 больных мочекаменной болезнью. В исследовании представлены новые кандидаты в качестве биохимических маркеров острого почечного повреждения и интерстициального фиброза, потенциально обладающие высокой чувствительностью и специфичностью. В процессе исследования определяли содержание данных биомаркеров в моче пациентов. Высокие концентрации медиаторов почечного повреждения (Л2, ИЛ-18) и интерстициального фиброза (MCP-1, TGF $\beta$ , IGF1) у больных на фоне имеющихся выраженных тубулоинтерстициальных изменений, сохраняющиеся в послеоперационном периоде высокие показатели нефрофиброза могут свидетельствовать о необратимости данных изменений, что ведет к прогрессированию хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, медиаторы острого почечного повреждения и нефрофиброза, тубулоинтерстициальный фиброз.

**Rosolovsky A.N., Glybochko P.V., Popkov V.M., Polozov A.B., Ponukalin A.N., Zakharova N.B., Berезinets O.L., Blumberg B.I.** The differential approach to estimation of renal damage in the patients with nephrolithiasis by means of noninvasive markers // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010. Vol. 6, № 3. P. 708–715.

The aim of this study was the estimation of clinical importance markers of renal damage at surgical treatment of nephrolithiasis. We studied results of operations in 110 patients with nephrolithiasis. The study presents new candidates for biochemical markers of acute kidney injury and renal interstitial fibrosis, with potentially high sensitivity and specificity. In this study were measured the concentrations of these biomarkers in urine. We suggested, that increased concentrations molecular mediators of renal damage (L2, IL-18) and interstitial fibrosis (MCP-1, TGF $\beta$ , IGF1) in the patients with nephrofibrosis and stronge tubulointerstitial injury, saved long-time period after operation, has been shown of progression chronic kidney disease.

**Key words:** nephrolithiasis, mediators of acute kidney injury and nephrofibrosis, interstitial fibrosis.

**Введение.** В последние десятилетия значительно изменились подходы в диагностике и лечению мочекаменной болезни. Продолжают разрабатываться и совершенствоваться новые малоинвазивные хирургические методы, позволяющие в большинстве случаев избежать открытых операций [1]. При этом послеоперационное течение, как правило, сопровождается ишемией органа с последующими функциональными нарушениями, особенно при наличии исходных признаков почечной недостаточности, что обусловлено повреждением функционально активных паренхиматозных клеток [2].

Вопрос о механизмах прогрессирования хронических заболеваний почек остается одним из центральных в современной уронефрологии. В большинстве развитых стран наблюдается тенденция к неуклонному росту числа лиц со стойким снижением функции почек, требующим крайне дорогостоящих методов лечения [3].

В настоящее время считается, что патоморфологической основой прогрессирующей почечной недостаточности является накопление экстрацеллюлярного матрикса и атрофия канальцев с формированием тубулоинтерстициального фиброза [4]. Кроме того, прогрессирующие заболевания почек протекают в тесной связи с нарушением функции сосудистого эндотелия, в том числе и перитубулярных капилляров [5, 6].

Независимо от первичных пусковых механизмов в формировании нефрофиброза основное значение принадлежит повышенной продукции ряда медиаторов клеточного ответа, цитокинов и факторов роста [7]. Одной из моделей развития почечного фиброза [8–10] является мочекаменная болезнь (МКБ), сопровождающаяся полной или частичной обструкцией мочевыводящих путей, ассоциирующаяся со снижением почечного кровотока и ведущая к развитию почечной недостаточности [11]. Согласно исследованию отдельных авторов присутствие конкрементов

та даже в отдельной чашечке способно оказывать влияние на уродинамику в целом. Возникающая при этом дискинезия приводит к изменениям микроциркуляции с последующим воспалением и пролиферативными процессами как в чашечке, так и в мозговом веществе почки с исходом в фиброз, что еще больше ухудшает функциональные возможности почки [12].

W.E. Yarger и J. Buerkert [13] доказали в своей работе, что развитие обструктивной уропатии связано с ранней дилатацией проксимальных и дистальных канальцев и быстро приводит к истончению кортикального слоя и тубулярной атрофии. Апоптоз клеток почечных канальцев, развивающийся под действием обструктивной уропатии, приводит к уменьшению функционального объема почки [14]. Диапазон функциональных нарушений при нефролитиазе бывает чрезвычайно широким. Степень нарушения почечных функций при МКБ зависит от выраженности обструкции, объема повреждения, наличия инфекционно-воспалительных изменений в паренхиме, а также адекватности проводимой терапии [15].

Для оценки степени выраженности и прогрессирования почечного повреждения в настоящее время предложено большое число прямых и непрямых маркеров. При этом традиционные маркеры почечной недостаточности, такие как, уровень сывороточного креатинина (сКр), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), и данные некоторых визуализирующих методов с определением толщины слоя действующей паренхимы позволяют оценивать почечное повреждение на более поздних стадиях, когда большая часть почечной паренхимы необратимо утрачивает свои функции.

Так, измерение концентрации сКр не всегда отражает объем и степень повреждения, так как этот показатель отстает по времени от момента повреждающего воздействия [16], а также не позволяет дифференцировать острое почечное повреждение от хронического почечного заболевания [17].

Одним из ключевых маркеров, используемых для разграничений стадий хронической болезни почек и прогнозирования темпов ее прогрессирования,

**Ответственный автор** – Росоловский Антон Николаевич.  
Адрес: 410017, г. Саратов, 1-й Телевизионный проезд, 3, кв. 42.  
Тел.: 44-72-19.  
E-mail: rossol@list.ru

является величина СКФ. Однако определение СКФ не всегда отражает степень истинного почечного повреждения. Например, при компенсаторной гипертерфии остаточных нефронов и их сохраненной фильтрационной способности редукции СКФ может не происходить [18]. Эти данные подтверждены и в работе S.S. Waikar и соавт., которые отметили, что снижение СКФ не всегда наблюдается даже в случаях тяжелого паренхиматозного повреждения почек [19].

С внедрением в практику дуплексной доплерографии почечного кровотока с цветным картированием потока крови появилась реальная возможность количественной оценки состояния микроциркуляторного русла почки, различные варианты изменений которого могут быть как проявлением адаптации почечной гемодинамики к изменениям внутриполостного давления при МКБ, так и следствием изменений структуры почечной паренхимы. Определяемые при стандартном УЗ-сканировании диффузные изменения почечной паренхимы в сочетании с уменьшением ее толщины, наличие участков склероза почечной ткани трактуются как проявления хронического почечного заболевания. Точность и специфичность методов ультразвуковой диагностики весьма субъективна и, по данным различных авторов, колеблется от 45 до 85% [20].

В экспериментальных и клинических исследованиях определен спектр наиболее значимых медиаторов, участвующих в реализации процессов нефрофиброза: хемокины, факторы роста (monocyte chemoattractant peptide-1, transforming growth factor  $\beta$ ), ряд эндотелиальных факторов [21]. Повышение их концентраций в крови и моче пациентов с МКБ ассоциируется с тяжелым течением нефролитиаза на фоне выраженных тубулоинтерстициальных изменений и может свидетельствовать о прогрессировании хронической болезни почек у этих больных [22].

В последние годы предложен ряд биомаркеров, экскретирующихся с мочой и позволяющих дифференцировать острое и хроническое повреждение почек на самых ранних стадиях. Большинство этих маркеров представляют собой соединения, экспрессирующиеся в канальцевом аппарате почек и в повышенных количествах выделяющиеся в мочу при условии повреждения данного органа. К ним относятся интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекула почечного повреждения-1, нейтрофил-гелатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL или липокалин-2 (Л2)), а также ряд ферментов, в норме обычно локализующихся в щеточной кайме проксимальных канальцев [23].

Липокалин-2, регистрируемый ранее, чем накопление креатинина сыворотки [24-26], является также перспективным маркером хронической болезни почек: он обратно пропорционален СКФ при почечной дисплазии, обструктивной уропатии и гломерулярных заболеваниях почек. Недавно предложена интересная теория «горящего леса», объясняющая связь между Л2 и СКФ [27]. Рост Л2, согласно этой теории, есть не только пассивное следствие снижения почечного клиренса, но результат «горящих» (поврежденных) тубулярных клеток, тогда как рост концентрации креатинина и снижение СКФ есть всего лишь пассивный результат потери функционирующих нефронов. Следовательно, Л2 является индикатором в реальном времени активного повреждения почечной паренхимы при хронической болезни почек.

Не менее интересным маркером при остром почечном повреждении является экскретирующийся с

мочой ИЛ-18 – цитокин, структурно подобный ИЛ-1, оказывающий выраженный эффект на активацию Т-клеток и являющийся модулятором инфекционных, аутоиммунных и воспалительных процессов. ИЛ-18 очень специфичен для острого почечного повреждения – на его уровень не влияют большинство нефротоксинов, хроническая болезнь почек, инфекция мочевого тракта, нефротический синдром или преренальная азотемия [28]. Определение повышенного уровня ИЛ-18 в моче предсказывала наличие острого почечного повреждения за 24 часа до роста уровня сывороточного креатинина [29].

Клиническое значение этих показателей при различных патологических состояниях только начинает оцениваться.

В связи с этим целью нашего исследования стала оценка клинического значения маркеров почечного повреждения при хирургическом лечении мочекаменной болезни.

**Методы.** Обследовано 110 пациентов с МКБ, оперированных в клинике уронефрологии клинической больницы им. С.Р. Миротворцева ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Росздрава. Все пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 60 больных МКБ с признаками нефросклероза, которым выполнялось хирургическое лечение; вторую – 50 пациентов с нефролитиазом без признаков нефросклероза; 3-ю группу – сравнения – 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными МКБ.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 лет, острый пиелонефрит, полная обструкция мочевыводящих путей с нарушением функции, аденома предстательной железы с инфравезикальной обструкцией, почечная недостаточность в острой и терминальной стадиях, больные с конкрементами мочеточников и нижних мочевыводящих путей, а также пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, в том числе выраженной артериальной гипертензией и онкологическими заболеваниями.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек и их сосудов на аппарате SonoAce-9900 Prime (Medison). В В-режиме оценивали размеры почек, толщину почечной паренхимы, состояние кортико-медуллярной дифференцировки и полостной системы, наличие участков склероза паренхимы. В режиме цветокодированных методик получали изображения крупных и мелких сосудов. Параметры импульсно-волновой доплерографии регистрировали на уровнях сегментарных, междолевых и дуговых артериях почек. Оценивали традиционные характеристики почечного кровотока: пиковую систолическую (Vps) и конечную диастолическую (Vpd) скорости кровотока, рассчитывали индекс резистентности (IR) и пульсовой индекс (Pi).

Всем пациентам были исследованы содержания моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) в образцах мочи методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 (США); ростовые факторы – трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1); маркеры прогрессирования хронического повреждения почек – Л2 и ИЛ-18, показателей состояния канальцевого состояния почек –  $\beta$ 2- микроглобулин ( $\beta$ 2-МГ).



Концентрация креатинина в сыворотке крови измерялась с использованием стандартных лабораторных методов. Расчет СКФ проводился с использованием пробы Реберга, уравнения Cockcroft – Gault и формулы, полученной в исследовании Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD).

Забор мочи для анализа проводился при поступлении, на 7-10-е сутки после операции и через 1-3 месяца. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ статистической обработки результатов StatSoft Statistica 7.0.

**Результаты.** В результате проведенного анализа составлена исходная характеристика больных в группах (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что у половины пациентов I группы был выявлен коралловидный нефролитиаз. Кроме того, у 35% этих больных заболевание носило рецидивный характер, что достоверно выше, чем во II группе ( $p \leq 0,05$ ). В течение всего периода наблюдения в рамках данного исследования пациенты I группы чаще госпитализировались и подвергались хирургическому лечению. Среднее значение уровня сывороточного креатинина у больных I группы составило  $121 \pm 24,3$ , что достоверно выше по сравнению с контролем ( $p \leq 0,05$ ). Скорость клубочковой фильтрации оказалась сниженной у больных I группы ( $p \leq 0,05$ ), по сравнению с контролем, и несколько ниже, чем у пациентов без нефросклероза ( $p \geq 0,05$ ).

В I группе пациентам чаще выполнялись открытые оперативные вмешательства, а во II группе – нефролитолитотомия. Около половины больных в обеих группах подверглись дистанционной литотрипсии (рис. 1).

При оценке экскреции с мочой молекулярных биомаркеров их значения в I группе достоверно превосходили контрольные уровни ( $p \leq 0,05$ ). Вместе с тем концентрации MCP-1, Л2 и ИЛ-18 были выше контрольных и у пациентов II группы ( $p \leq 0,05$ ) (см. табл. 1).

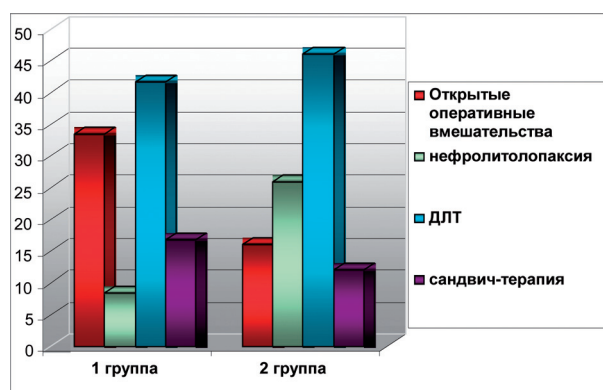


Рис. 1. Хирургическое лечение пациентов с нефролитиазом

При выполнении в предоперационном периоде дуплексной доплерографии почечного кровотока выявлялись достоверные различия между пациентами I группы и контролем по таким параметрам, как Vpd, IR и Pi ( $p \leq 0,05$ ). У больных МКБ без признаков нефросклероза подобных изменений не обнаруживалось (табл. 2).

В раннем послеоперационном периоде (7-10-е сутки) у всех обследованных обнаруживается более или менее значимое повышение содержания большинства изучаемых лабораторных показателей, что в значительной степени обусловлено хирургическим воздействием. Однако у пациентов I группы регистрируемые изменения имели более высокие значения ( $p \leq 0,05$ ). Так, концентрация маркеров канальцевого повреждения Л2, ИЛ-18 и  $\beta 2$ -МГ составила  $66,5 \pm 16,4$  нг/мл,  $53 \pm 12$  пг/мл и  $0,55 \pm 0,02$  мкг/мл соответственно, против  $28,8 \pm 7,5$  нг/мл,  $52,4 \pm 13,8$  пг/мл и  $0,36 \pm 0,05$  мкг/мл во II группе (табл. 3).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с МКБ (M±m)

Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=50)	Контроль (n=30)
Возраст	37,1±5,6	42,5±6,8	27,5±3,7
Пол, м, %	63,7	57,3	55,2
Анамнез > 5 лет, %	66%**	38%	-
Коралловидный нефролитиаз	53%**	30%	-
Рецидивный нефролитиаз	35%**	17%	-
Артериальная гипертензия II-III ст.	70%	58%	-
Среднее число госпитализаций в течение 1 года	2,7±1,3	1,3±0,7	
сКр, мкмоль/л	121±24,3*	97±16,3	87±14,7
СКФ (Cockcroft-Gault)	87,2±14,3*	105±20,1	110±18
СКФ (MDRD)	73,2±8,8*	89±10,3	103±15
Проба Реберга	78,6±10,1	93,7±13,4	120±11,8
MCP-1, пг/мл	1137±187*	966,2±76*	303±34
TGF-β, пг/мл	594,3±75**	405±58,6	387,6±45
IGF-1, нг/мл	19,3±3,7**	10,4±3,2	18±5,4
Л2, нг/мл	63,6±11,3*	63±13,3*	1,15±0,7
ИЛ-18, пг/мл	58±10,2*	61±8,6*	39,7±9
β2-МГ, мкг/мл	0,58±0,08*	0,34±0,07	0,2±0,08

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  между пациентами с МКБ и группой сравнения; \*\* –  $p \leq 0,05$  между группами

Параметры дуплексной доплерографии почечного кровотока на дооперационном этапе (M±m)

Группы больных	1 группа (n=60)		2 группа (n=50)		Контроль (n=30)	
	Дуговые артерии	Сегментарные артерии	Дуговые артерии	Сегментарные артерии	Дуговые артерии	Сегментарные артерии
Уровень измерения						
Vps	23,5±3,2	46±6,8	25,7±4,2	50,6±6,9	26,7±3,4	47±2,1
Vpd	11,2±1,4*	13,7±2,5*	14,4±2,8	20,3±3,7	15,5±1,7	23,1±3,3
IR	0,7±0,02*	0,74±0,09*	0,68±0,03*	0,7±0,02	0,63±0,03	0,67±0,02
Pi	0,98±0,06*	1,1±0,02	0,87±0,01	0,97±0,03	0,82±0,03	0,94±0,02
Толщина паренхимы	1,1±0,3**		1,9±0,2		2,0±0,09	

Примечание: \* – р между пациентами с МКБ и группой сравнения; \*\* – р между группами

Как видно из табл. 3, сКр и СКФ в обеих группах в раннем послеоперационном периоде и через 1-3 месяца после вмешательства практически не менялись (рис. 2,3) ( $p \geq 0,05$ ). В то же время у пациентов I группы отмечено более медленное восстановление функции. При этом концентрации молекулярных маркеров канальцевого повреждения в обеих группах существенно отличались через 7-10 дней и 1-3 месяца после операции (рис. 2, 3). Таким образом, в отличие от маркеров острого почечного повреждения ИЛ-18 и Л-2, сКр и СКФ не позволяют достоверно оценивать степень повреждения почечной паренхимы в периоперационном периоде и дифференцированно подходить к назначению нефропротективной терапии.

Через 1-3 месяца у пациентов I группы, на фоне сохраняющихся высоких значений маркеров повреждения тубулоинтерстициального аппарата (Л2, ИЛ-18 и β2-МГ), отмечается нарастание концентрации профибротических медиаторов (MCP-1, TGF-β, IGF-1). Концентрация TGF-β и IGF-1 через 1-3 месяца после операции составила 598,5±23,8 пг/мл и 27,5±3,2 нг/мл соответственно против 398±26,4 и 13,5±1,8 у пациентов без исходных признаков нефросклероза (рис. 4-6).

Во II группе больных через 1-3 месяца изучаемые показатели значительно снизились, а ряд медиаторов (MCP-1, TGF-β, IGF-1, ИЛ-18 и β2-МГ) были сопоставимы с контролем (см. табл. 3).

Таким образом, при сформировавшемся исходно нефросклерозе у пациентов с МКБ, несмотря на успешное хирургическое лечение и устранение обструкции мочевыводящих путей, не происходит полного восстановления почечной паренхимы, а у части пациентов на фоне операционной травмы возникает дальнейшая активация процессов нефрофиброза, сохраняющаяся по крайней мере 3 месяца.

Данные дуплексной доплерографии почечного кровотока в раннем послеоперационном периоде свидетельствовали о некоторой нормализации показателей в обеих группах (табл. 4). Тем не менее, у пациентов I группы сохранялось снижение конечной диастолической скорости кровотока и повышение индекса резистентности на уровне дуговых и сегментарных артерий по сравнению с пациентами II группы ( $p \leq 0,05$ ).

Через 1-3 месяца после хирургического лечения изучаемые параметры доплерографии не имели статистически значимых различий между группами ( $p \geq 0,05$ ) и являлись малоинформативными (табл. 5).

**Обсуждение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что традиционные методы оценки функционального состояния почечной паренхимы не могут в полной мере отражать стадию почечного повреждения. У больных МКБ необходимость многократного определения значения сКр и СКФ возникает довольно редко, поскольку данные показатели малоизменчивы на этапах хирургического лечения [30].

Таблица 3

Содержание исследуемых маркеров в моче через 7-10 дней и 1-3 месяца после операции (M±m)

Показатель	1 группа (n=60)		2 группа (n=50)	
	7-10 сутки	1-3 месяца	7-10 сутки	1-3 месяца
MCP-1, пг/мл	684±67,4*	821±48,2	529±52,6	302±31,7
TGF-β, пг/мл	469,5±12,6	598,5±23,8*	496,8±25	398±26,4
IGF-1, нг/мл	23±4,5	27,5±3,2*	18±2,9	13,5±1,8
Л2, нг/мл	66,5±16,4*	55,2±11,7*	28,8±7,5	24,9±8,3
ИЛ-18, пг/мл	53±12	75,2±18*	52,4±13,8	35±11
β2-МГ, мкг/мл	0,55±0,02*	0,31±0,07	0,36±0,05	0,3±0,01
сКр, мкмоль/л	125±13,7*	119±12,8	98±10,7	102,4±9
СКФ (Cockcroft-Gault)	85,7±10,2*	87,5±10,7	108,2±11,3	110±8,3
СКФ (MDRD)	71,5±12,8*	75,8±10,5	92,7±16,4	101,2±12

Примечание: \* – достоверность различий  $p \leq 0,05$  между группами

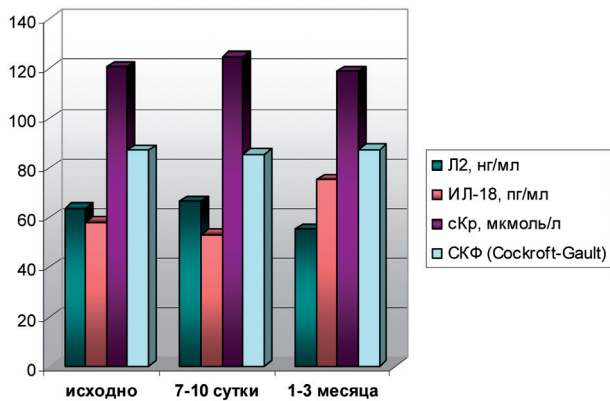


Рис.2. Динамическая оценка функционального состояния почек с применением стандартных методов (сКр, СКФ) и маркеров острого почечного повреждения ИЛ-18 и Л-2 у больных 1 группы

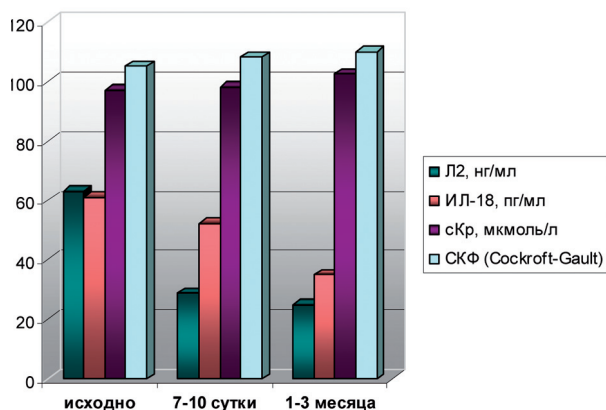


Рис.3. Динамическая оценка функционального состояния почек с применением стандартных методов (сКр, СКФ) и маркеров острого почечного повреждения ИЛ-18 и Л-2 у больных 2 группы.

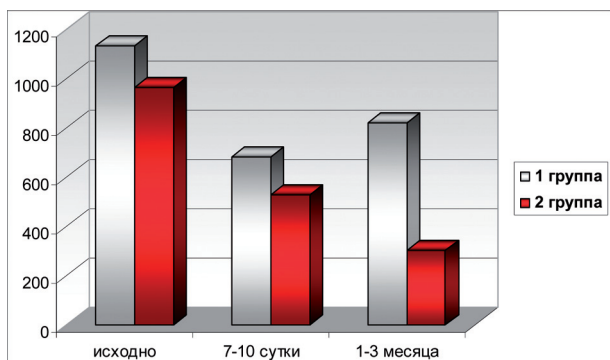


Рис. 4. Активация профибротического маркера MCP-1 в послеоперационном периоде у пациентов с исходным нефросклерозом

Измерением СКФ корректнее пользоваться, когда речь идет уже о хронической болезни почек.

Более значимой представляется оценка стабильности функции почек, а также прогнозирование степени тяжести острого почечного повреждения на фоне существующего хронического с явлениями нефросклероза. В преддверии оперативного вмешательства объективная оценка функционального состояния почечной паренхимы позволяет прогнозировать течение послеоперационного периода и минимизировать воздействие повреждающих факторов

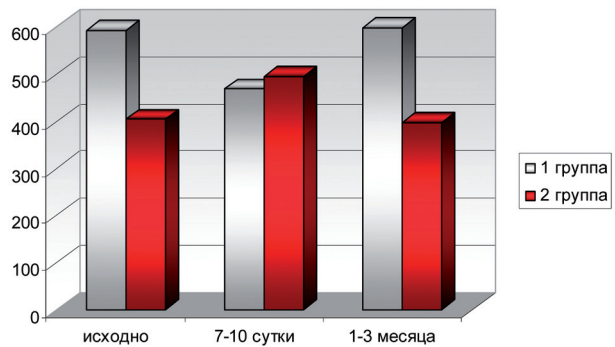


Рис.5. Активация профибротического маркера TGF-β в послеоперационном периоде у пациентов с исходным нефросклерозом

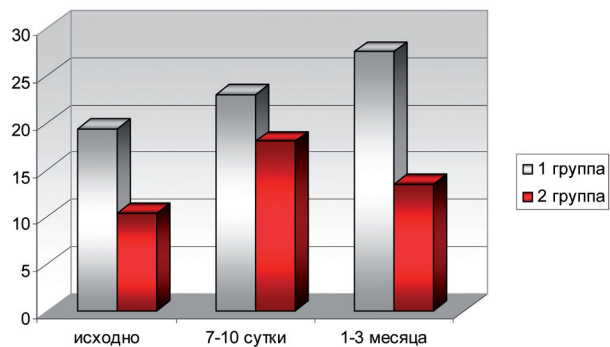


Рис. 6. Сравнительная оценка концентрации мочевого IGF-1 в группах

и индукцию клеточного ответа. Предложенные в исследовании подходы позволяют дифференцировать прогрессирующее повреждение с активацией клеточных механизмов от функционально менее значимого и потенциально обратимого повышения медиаторов воспаления и фиброза на фоне операционной травмы, что, в свою очередь, диктует необходимость своевременного лечебного воздействия.

Так, при устранении обструкции мочевыводящих путей, сопровождающейся ишемическим воздействием на почечную паренхиму, происходит снижение показателей, характеризующих острое повреждение канальцев (Л2, ИЛ-18). Однако при наличии констатированного нефросклероза на фоне операционной травмы происходит дальнейшее канальцевое повреждение, о чем свидетельствуют либо сохраняющиеся высокими, либо нарастающие уровни Л2, ИЛ-18, а в итоге – продолжающаяся активация профибротических факторов (TGF-β, IGF-1). Полученные данные должны учитываться при определении сроков повторных оперативных вмешательств, в том числе при необходимости улучшения качества дренирования полостной системы почки, а также при выполнении этапов «сандвич-терапии».

Повторные эпизоды почечного повреждения у больных с МКБ приводят к снижению репаративных возможностей почки с малой вероятностью полного восстановления почечной функции в отдаленном послеоперационном периоде. У пациентов с длительным анамнезом МКБ на фоне рецидивирующих атак пиелонефрита с явлениями обструкции мочевыводящих путей возникает каскадная активация иммунной системы, приводящая к хроническому почечному повреждению с исходом в нефросклероз.

Перспектива неинвазивной диагностики раннего почечного повреждения, в том числе с помощью

Таблица 4

## Состояние внутрипочечной гемодинамики через 7-10 дней после операции (M±m)

Группы больных	1 группа (n=60)		2 группа (n=50)	
	Дуговые артерии	Сегментарные артерии	Дуговые артерии	Сегментарные артерии
Уровень измерения				
Vps	22,5±3,7	46±3,8	25,7±4,2	48±5,6
Vpd	12,8±0,4*	15,7±2,5*	16,4±2,8	19,7±5,7
IR	0,7±0,03*	0,72±0,06*	0,65±0,04*	0,68±0,01*
Pi	0,96±0,04*	0,98±0,01	0,84±0,03	0,96±0,01

Примечание: \* – достоверность различий  $p \leq 0,05$  между группами

Таблица 5

## Состояние внутрипочечной гемодинамики через 1-3 месяца после операции (M±m)

Группы больных	1 группа (n=60)		2 группа (n=50)	
	Дуговые артерии	Сегментарные артерии	Дуговые артерии	Сегментарные артерии
Уровень измерения				
Vps	25,7±2,3	31,4±3,4	25,4±1,6	36,8±2,1
Vpd	14,8±2,1	18,2±0,06	16,2±1,1	22,5±3,4
IR	0,68±0,01	0,65±0,02	0,66±0,02	0,64±0,01
Pi	0,9±0,06	0,98±0,02	0,83±0,01	0,94±0,03

Примечание: измерение IR и Pi производилось в автоматическом режиме с использованием усредненных значений конечных диастолических скоростей.

ультразвуковых технологий, привлекает внимание многих исследователей [20]. Проведенное исследование демонстрирует возможность косвенной оценки структурно-функционального состояния почек по регистрируемым параметрам внутрипочечной гемодинамики. В более отдаленные сроки, когда согласно существующим представлениям воспалительная реакция и ишемическое повреждение нивелируются и состояние внутрипочечной гемодинамики приближается к нормальным значениям, использование предложенных лабораторных маркеров демонстрирует признаки сохраняющегося почечного повреждения и прогрессирующего нефросклероза.

Почечное повреждение у пациентов с МКБ реализуется в основном за счет тубулоинтерстициального компонента [4] и может быть обратимым у больных с непродолжительным анамнезом МКБ, отсутствием признаков нефросклероза и выраженной обструкции мочевыводящих путей.

#### Выводы.

1. Имеющееся при МКБ почечное повреждение, подтвержденное высокими значениями исследуемых биомаркеров у пациентов с нефросклерозом, приводит к увеличению периода восстановления почечных функций после хирургической травмы, что диктует необходимость в нефропротективной терапии.

2. Исследование в моче концентрации маркеров канальцевого повреждения позволяет более точно оценить степень повреждения почечной паренхимы по сравнению со стандартными методами (СКР и СКФ). Повышение уровня Л2 более 60 нг/мл и  $\beta 2$  МГ более 0,5 мкг/мл на 7-10-е сутки свидетельствует

о более выраженном тубулоинтерстициальном повреждении и необходимости назначения этим пациентам нефропротективной терапии.

3. Допплерографические параметры Vpd, IR и Pi являются информативными для скрининговой предоперационной и ранней послеоперационной диагностики внутрипочечной гемодинамики.

4. Активация репаративных процессов на фоне операционной травмы приводит к продолжительной экскреции с мочой профибротических медиаторов TGF- $\beta$  и IGF-1, что способствует дальнейшему прогрессированию нефросклероза у этих пациентов.

5. При наличии у пациентов с МКБ признаков нефросклероза отмечается повышение экскреции с мочой профибротических факторов MCP-1 более 1000 пг/мл и TGF- $\beta$  более 500 пг/мл.

#### Библиографический список

1. Саенко В., Руденко В., Сорокин Н. Ведение больных мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде // Врач. 2008. № 1. С. 76-79.
2. Казаченко А.В. Протекторная и регенерационная терапия при остром и хроническом повреждении почки: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
3. Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек // Терапевтический архив. 2007. № 6. С. 75-78.
4. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, И.Н. Бобкова [и др.] // Вестник Российской АМН. 2005. № 1. С. 3-8.
5. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гло-

мерулонефрите / И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева [и др.] // Терапевтический архив. 2007. № 3. С. 10-15.

6. Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И. Дисфункция эндотелия. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2008. С. 55.

7. Томилина Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6, № 3. С. 226-234.

8. Klahr S., Morrissey J.J. The role of growth factors, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy // *Semin Nephrol.* 1998. № 18. 622-632.

9. Klahr S. Nephrology Forum: obstructive nephropathy // *Kidney Int.* 1998. № 54. P. 286-300.

10. Morrissey J.J., Klahr S. Transcription factor NF- $\kappa$ B regulation of renal fibrosis // *Semin Nephrol.* 1998. № 18. P. 603-611.

11. Vaughan E.D., Sorenson E.J., Gillenwater J.Y. Haemodynamic response to chronic unilateral ureteric obstruction // *Renal. Invest. Urol.* 1970. № 8. P. 78.

12. Есилевский Ю.М. Реография органов мочеполовой системы // М: МЕДпресс-информ., 2004. С. 67.

13. Yarger W.E., Buerkert J. Effect of urinary tract obstruction on renal tubular function // *Semin Nephrol.* 1982. № 2. P. 17.

14. Truong L.D., Petrussevska G. Cell apoptosis and proliferation in experimental chronic obstructive uropathy // *Yang Kidney Int.* 1996. № 50. P. 200-207.

15. Horgan P.G., Sarazen A.A., Fitzpatrick J.M. The effect of stones on renal and ureteric physiology // *World J. Urol.* 1993. № 11. P.7-12.

16. Lameire N., Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure [Editorial] // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2004. № 10. P. 468-75.

17. Bonventre J.V., Weinberg J.M. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. № 14. P. 2199-2210.

18. Becker G.J., Hewitson T.D. The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2000. № 9. P. 133-138.

19. Waikar S.S., Liu K.D., G.M. Chertow. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3, № 3. P. 844-861.

20. Сравнительная оценка результатов доплерографического исследования сосудов почек и статической реносцинтиграфии с Тс-ДМЯК у детей с обструктивными уропатиями / И.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин, И.В. Дворяковский [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2005. № 6. С. 44-52.

21. Wada T., Okoyama Y.K. Chemokines: new target molecules in renal diseases // *Hobayashi, Clin. Exp. Neph.* 2000. № 4. P. 273-280.

22. Профибротические медиаторы в оценке тубулоинтерстициальных изменений при хирургическом лечении больных с мочекаменной болезнью / П.В. Глыбочко, А.Н. Россоловский, А.Н. Понукалин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. <http://elibrary.ru/issues.asp?id=25814&volume=5&selid=646307> Т. 5, № 3. С. 428-433.

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

24. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi [et al.] // *Lancet.* 2005. № 365. P. 1231-1238.

25. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra, Q. Ma, A. Prada [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. № 14. P. 2534-2543.

26. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery / G. Wagener, M. Jan, M. Kim [et al.] // *Anesthesiology.* 2006. № 105. P. 485-491.

27. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage // *Kidney Int.* 2007, May. Vol. 107. № 1. P. 967-970.

28. Lisowska-Myjak, B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury // *Blood Purif.* 2010. Vol. 4, № 29. P. 357-365.

29. 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.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2010, May. Vol. 5, № 49. P. 396-399.

30. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер // Клиническая нефрология. 2009. № 1. С. 11-15.