

Тарасенко А.И., Кабиров И.Р., Алексеев А.В.

Маркеры повреждения почек в диагностике инфекционно-воспалительных у пациентов с мочекаменной болезнью после контактной уретеролитотрипсии

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Tarasenko A.I., Kabirov I.R., Alekseev A.V.

Markers of kidney damage in the diagnosis of infectious-inflammatory in patients with urolithiasis after contact ureterolithotripsy

Резюме

Одним из основных методов лечения пациентов с камнями мочеточников в настоящее время является трансуретральная контактная уретеролитотрипсия (КЛТ). Несмотря на высокую эффективность метода, остается актуальной проблема раннего выявления и предупреждения обострения воспалительных осложнений нефролитиаза. С целью улучшения диагностики пиелонефрита после КЛТ у пациентов с уролитиазом исследование диагностической эффективности липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (НГАЛ), цистатина С, β 2-микроглобулина и интерлейкина-18 проведено у 123 пациентов с камнями мочеточников. Наибольшая ценность в дооперационной диагностике пиелонефрита продемонстрирована для НГАЛ крови, НГАЛ и β 2-микроглобулина мочи. Самое значительное повышение в ранние сроки (через 2 часа) после КЛТ наблюдалось для β 2-микроглобулина и ИЛ-18 мочи. Концентрация НГАЛ мочи среди всех изученных маркеров оставалась повышенной сравнительно на более длительный срок.

Ключевые слова: Мочекаменная болезнь, контактная уретеролитотрипсия, пиелонефрит, маркеры повреждения почек

Summary

Currently one of the main methods of treatment of patients with ureteral stones is contact ureterolithotripsy (CULT). Despite the high effectiveness of the method, the problem of early detection and prevention of exacerbation of inflammatory complications of nephrolithiasis remains urgent. To improve the diagnosis of pyelonephritis after CULT in patients with urolithiasis, a study of the diagnostic efficacy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C, β 2-microglobulin, and interleukin-18 was performed in 123 patients with ureteral stones. The greatest value in preoperative diagnostics of pyelonephritis was demonstrated for serum NGAL of blood, urine NGAL, and urine β 2-microglobulin. The most significant increase during early term (2 hours) after CULT was observed for urine β 2-microglobulin and IL-18. The concentration of urine NGAL among all the studied markers remained elevated for a relatively longer period.

Keywords: Urolithiasis, contact ureterolithotripsy, pyelonephritis, markers of kidney damage

Введение

Трансуретеральный эндоскопический метод лечения мочекаменной болезни (МКБ) - контактная уретеролитотрипсия (КЛТ) получил широкое распространение в ведущих клиниках и урологических центрах в нашей стране и за рубежом, однако общий процент осложнений после КЛТ остается высоким и составляет 5-9% [1]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, выполнение КЛТ связано с меньшим количеством повторных операций, но с более высокой потребностью в дополнительных процедурах, более высокими рисками послеоперационных осложнений и более длительным пребыванием в стационаре, чем дистанционная литотрипсия [2].

Одним из осложнений уролитиаза является инфекция мочевыводящих путей (МВП), при этом, активность воспалительного процесса может возрастать после эндоурологических процедур, что обуславливает актуальность поиска эффективных диагностических тестов пиелонефрита, ассоциированного с МКБ после КЛТ. Стандартные методы обследования пациентов с МКБ предусматривают выявление микроорганизмов и симптомов местной и системной воспалительной реакции. На основании полученных данных принимается решение о проведении трансуретральной уретеролитотрипсии, способах и длительности лечения осложнений или периоперационной антибиотикопрофилактике, которая досто-

верно уменьшает частоту пиурии и бактериурии после КЛТ. Однако, существующие методы не всегда способны точно определить наличие инфекции МВП, особенно при умеренно выраженных симптомах системной воспалительной реакции на фоне сопутствующей патологии, при окклюзии мочеточника (низкая информативность тестов, основанных на исследовании мочи до ликвидации нарушения уродинамики), в случае негативных результатов бактериологического исследования мочи. Согласно рекомендациям американской ассоциации урологов в случае обнаружения во время операции пиурии следует прекратить процедуру, установить стент и провести соответствующую антибиотикотерапию [3].

Одним из перспективных направлений диагностики урологических заболеваний является исследование молекулярных маркеров почечного повреждения, повышение уровня которых в крови и моче существенно опережает изменение концентрации стандартных диагностических тестов [4]. «Идеальный» биомаркер должен активно синтезироваться или высвобождаться из депо в ранние сроки развития патологического процесса для увеличения чувствительности теста и продуцироваться поврежденными клетками почек для увеличения специфичности результатов исследования. Наиболее перспективными маркерами определения повреждения почек при различных заболеваниях на сегодняшний день являются мочевой липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (НГАЛ), цистатин С, β 2-микроглобулин, а также интерлейкин-18 (ИЛ-18) [5].

Цель настоящего исследования – установить диагностическую эффективность использования маркеров ренального повреждения (NGAL, β 2-микроглобулина, цистатина С, ИЛ-18) для выявления воспалительных осложнений уролитиаза после КУЛТ.

Материалы и методы

В основу клинического исследования положен анализ результатов эндоскопического лечения пациентов с МКБ на базе ГБУЗ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г.Уфы в период с 2013 по 2017 годы. В основную группу вошли 123 пациента с камнями мочеточника в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст $41,3 \pm 15,8$), из которых женщин – 63 (51,2%), мужчин – 60 человек (48,8%). В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 55 лет ($38,2 \pm 7,6$).

В комплекс обследования больных с целью уточнения диагноза и определения показаний к операции, выполнялись стандартные методы исследования, включающие такие лабораторные тесты как общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи. Осуществлялась количественная оценка содержания NGAL, цистатина С, ИЛ-18, β 2-микроглобулина до оперативного вмешательства и в динамике послеоперационного периода (через 2 часа, на первые и на седьмые сутки) в сыворотке крови и моче.

Оценка уровня биомаркеров осуществлялась с применением стандартных наборов реагентов для им-

муноферментных анализов «NGAL Rapid ELISAKit» производства Bio Porto Diagnostics A/S Дания, «Интерлейкин-18-ИФА-БЕСТ», производства ЗАО «Вектор БЕСТ», г. Новосибирск, β 2-микроглобулина тест набором производства Bio Porto Portugal. Количественную оценку содержания цистатина С в моче определяли наборами «Alfresa Pharma Corporation» (Япония), иммунотурбидиметрическим методом.

Для математической обработки результатов исследования использовался пакет программ Statistica 6.0 for Windows (2001). Результаты представляли в виде медианы значений и межквартильного интервала (Ме [25%; 75%]). Достоверность межгрупповых различий оценивалась по критерию (U) Манна–Уитни. Различия расценивались как значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные о частоте осложнений после КУЛТ (включая осложнения МКБ и осложнения уретеролитотрипсии) представлены в таблице 1.

Гематурия у большинства пациентов не была связана с клинически значимым повреждением мочевых путей и купировалась самостоятельно или после назначения гемостатиков в течение 1-3 суток. При повреждении мочеточника установлен мочеточниковый стент сроком на 3 месяца, контрольное обследование не выявило нарушения уродинамики или структурных изменений мочеточника. Острая задержка мочи у 3 пациентов купирована консервативно, у 1 пациенту выполнена эпицистостомия. Пациентам с уретритом проведена антибактериальная терапия в течение 5 дней. Пиелонефрит после КЛТ у 12 пациентов без нарушения уродинамики купирован консервативно, у 17 в связи с наличием расширения верхних мочевых путей выполнено стентирование мочеточника, у 8 – чрескожная пункционная нефростомия, у 1 пациента в связи с неэффективностью антибактериальной терапии, развитием острого гнойного пиелонефрита – вскрытие карбункулов почки, нефростомия.

Измерение концентрации маркеров ренального повреждения в сыворотке крови и моче в соответствии с дизайном исследования выявило существенные различия у пациентов в зависимости от течения послеоперационного периода (таб. 2-5).

Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови значимо не различалась у пациентов без пиелонефрита до и после КЛТ, не выявлено различий и с контрольной группой, а также с референсными значениями данного показателя. Аналогичные показатели установлены при исследовании сывороточных концентраций β 2-микроглобулина, НГАЛ. Вероятно, отсутствие существенных изменений ИЛ-18, β 2-микроглобулина, НГАЛ в сыворотке крови у пациентов без воспалительных осложнений обусловлено стабильным состоянием иммунной системы без выраженной активации иммунокомпетентных клеток, а также, отсутствием значимого повреждения почечных канальцев при неосложненном течении уретеролитиаза и при трансуретральном эндоскопическом лечении. Статистически достоверных различий концентраций цистатина С в раз-

Таблица 1 . Осложнения после КУЛТ

Вид осложнений	абс.	%
Гематурия	85	69,1
Пиелонефрит	37	30,1
Повреждение мочеточника	1	0,8
Острая задержка мочи	4	3,3
Уретрит	2	1,6
Повторные вмешательства	27	21,9

Таблица 2 . Динамика концентрации маркеров повреждения почек у пациентов с МКБ без пиелонефрита после КЛТ в сыворотке крови, Ме [25%; 75%]

Биомаркеры	Контроль n=30	Пациенты с МКБ, n=151			
		до операции	через 2 часа после операции	1-е сутки	7-е сутки
β2-микροглобулин (мкг/мл)	1,4 [0,8; 2,1]	1,3 [0,8; 2,2]	1,4 [0,7; 1,9]	1,8 [1,0; 2,3]	1,4 [0,8; 2,1]
НГАЛ (нг/мл)	17,4 [8,2; 26,5]	22,6 [10,5; 41,3]	26,8 [9,7; 45,6]	24,3 [8,4; 37,8]	24,6 [9,4; 40,4]
ИЛ-18 (пг/мл)	91,2 [82,5; 117,3]	96,3 [73,6; 142,4]	101,7 [87,3; 136,3]	121,2 [82,3; 137,5]	113,7 [76,5; 148,3]
Цистатин (нг/л)	1,1 [0,4; 1,5]	1,2 [0,3; 1,5]	1,3 [0,4; 1,4]	1,2 [0,4; 1,5]	1,2 [0,4; 1,3]

Таблица 3 . Динамика концентрации маркеров повреждения почек у пациентов с МКБ и пиелонефритом после КЛТ в сыворотке крови, Ме [25%; 75%]

Биомаркеры	Контроль n=30	Пациенты с МКБ, n=151			
		до операции	через 2 часа после операции	1-е сутки	7-е сутки
β2-микροглобулин (мкг/мл)	1,4 [0,8; 2,1]	1,9 [0,7; 2,7]	2,2 [1,3; 2,6]	2,7 [0,9; 3,2]	3,1 [1,1; 4,3]
НГАЛ (нг/мл)	17,4 [8,2; 26,5]	64,5 [21,7; 100,8]	78,4 [28,9; 121,7]	107,5 [45,6; 185,4]	82,2 [31,7; 143,6]
ИЛ-18 (пг/мл)	91,2 [82,5; 117,3]	118,7 [69,2; 167,8]	143,6 [81,4; 178,5]	154,3 [92,7; 165,9]	124,5 [67,4; 158,8]
Цистатин (нг/л)	1,1 [0,4; 1,5]	1,3 [0,3; 1,4]	1,3 [0,4; 1,4]	1,4 [0,3; 1,7]	1,2 [0,4; 1,5]

личные сроки после КЛТ, а также, от показателей контрольной группы не выявлено. Это объясняется отсутствием значимого ухудшения фильтрационной функции почечных клубочков у данной категории пациентов.

Статистически достоверные изменения уровней маркеров почечной травмы у пациентов с пиелонефритом после КЛТ были установлены только для концентрации НГАЛ сыворотки крови, причем увеличение уровня маркера в 3,7 раз по сравнению с контролем выявлено уже на дооперационном этапе, достоверный рост НГАЛ по сравнению с дооперационным и 2-часовым наблюдается и на 1 сутки послеоперационного периода. Вероятно, рост концентрации НГАЛ обусловлен наличием воспалительной острофазной реакции, при которой происходит высвобождение гранул нейтрофилов и макрофагов. Предположение о росте НГАЛ в крови вследствие аккумуляции в системной циркуляции за счет снижения гломерулярной фильтрации может быть отвергнуто, поскольку на всех этапах лечения уровни цистатина С не менялись. Изменения сывороточных концентраций β2-микροглобулина

и ИЛ-18 были статистически незначимы, однако продемонстрирована тенденция к увеличению уровня β2-микροглобулина на 1 сутки после операции с сохранением высоких показателей до 7 суток и ИЛ-18 через 2 часа и 1 сутки. Вероятно, дополнительные исследования помогут решить вопрос о роли последних маркеров в диагностике пиелонефрита после КЛТ, особенно важно это с учетом роста ИЛ-18 через 2 часа после КЛТ, делающего его потенциально самым ранним маркером активации инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях.

Концентрации НГАЛ и ИЛ-18 при уретеролитиазе значимо повышаются уже в дооперационном периоде, что обусловлено синтезом этих маркеров эпителием канальцев в ответ на повреждающие факторы, наиболее значимым из которых является повышенное внутрилоханочное давление при обструкции мочеточника камнем. Отсутствие подобных изменений для β2-микροглобулина и цистатина С объясняется, по-видимому, умеренной степенью повреждения, недостаточного для прекращения обратного захвата и метаболизма канальцами про-

Таблица 4. Динамика концентрации маркеров повреждения почек у пациентов с МКБ без пиелонефрита после КЛТ в моче, Ме [25%; 75%]

Биомаркеры	Контроль n=30	Пациенты с МКБ, n=151			
		до операции	через 2 часа после операции	1-е сутки	7-е сутки
β_2 микроглобулин (мкг/мл)	0,3 [0,0; 0,5]	0,3 [0,1; 0,6]	2,7 [0,7; 4,3]	1,7 [0,6; 2,9]	0,5 [0,1; 1,3]
НГАЛ (нг/мл)	0,3 [0,0; 0,7]	1,6 [0,5; 2,8]	2,6 [1,0; 3,5]	6,8 [2,7; 9,4]	1,3 [0,4; 2,5]
ИЛ-18 (нг/мл)	0,2 [0,0; 0,3]	3,1 [1,9; 5,6]	9,6 [4,9; 16,8]	5,6 [3,2; 7,8]	2,4 [1,1; 4,7]
Цистатин (нг/л)	0,1 [0,0; 0,2]	0,1 [0,0; 0,2]	0,1 [0,0; 0,3]	0,2 [0,0; 0,5]	0,1 [0,0; 0,2]

Таблица 5. Динамика концентрации маркеров повреждения почек у пациентов с МКБ и пиелонефритом после КЛТ в моче, Ме [25%; 75%]

Биомаркеры	Контроль n=30	Пациенты с МКБ, n=151			
		до операции	через 2 часа после операции	1-е сутки	7-е сутки
β_2 микроглобулин (мкг/мл)	0,3 [0,0; 0,5]	2,5 [2,2; 5,1]	4,3 [2,0; 5,9]	5,1 [1,9; 7,3]	4,7 [2,1; 6,8]
НГАЛ (нг/мл)	0,3 [0,0; 0,7]	3,5 [2,2; 5,1]	5,2 [2,7; 7,4]	12,0 [8,3; 16,7]	10,6 [7,3; 15,2]
ИЛ-18 (нг/мл)	0,2 [0,0; 0,3]	4,7 [2,4; 7,2]	13,3 [8,4; 17,6]	12,8 [7,5; 18,0]	10,7 [6,5; 13,8]
Цистатин (нг/л)	0,1 [0,0; 0,2]	0,1 [0,0; 0,2]	0,1 [0,0; 0,3]	0,2 [0,0; 0,5]	0,1 [0,0; 0,2]

фильтровавшихся через клубочки маркеров. В самые ранние сроки после КЛТ повышается концентрация β_2 микроглобулина и ИЛ-18 с последующим снижением через 1 и 7 суток, что можно объяснить восстановлением пассажа мочи и уменьшением повреждающего воздействия на паренхиму почки факторов, ассоциированных с окклюзией мочеточника. Этими же обстоятельствами обусловлено и увеличение концентрации НГАЛ мочи после КЛТ (наиболее выраженное через 1 сутки) с последующим статистически достоверным снижением через неделю после операции.

Динамика концентрации маркеров повреждения почек в моче у пациентов с МКБ и пиелонефритом после КЛТ схожа с таковой у больных без воспалительных осложнений, за исключением отсутствия снижения уровней β_2 микроглобулина, НГАЛ и ИЛ-18 после ликвидации окклюзии. Кроме того, уровни вышеуказанных маркеров при воспалении статистически значимо выше, чем без пиелонефрита. Это можно объяснить дополнительным фактором, способным вызвать альтерацию клеток почечных канальцев при инфекционно-воспалительных осложнениях уролитиаза. Наибольшие различия установлены для β_2 микроглобулина и НГАЛ, что согласуется с данными предыдущих исследований, указывающих на большую зависимость их концентраций от воспаления [6], в отличие от ИЛ-18, высокие уровни которого больше зависят от выраженности обструкции, чем от воспаления [7].

Заключение

В последние годы подходы к лечению уролитиаза существенно изменились, поскольку разрабатываются и со-

вершенствуются малоинвазивные методы хирургических вмешательств, ведущие к существенному снижению числа и тяжести осложнений в послеоперационном периоде. Следовательно, возникает необходимость совершенствования диагностических подходов для дооперационного выявления воспаления мочевых путей, поскольку почти 100% камней являются инфицированными, а традиционные методы диагностики основаны на получении данных о системной воспалительной реакции, которых может не быть при незначительном вовлечении паренхимы почки, и результатах исследования мочи, что затруднено при окклюзии мочеточника конкрементом. В то же время, инвазивное вмешательство, направленное на фрагментацию и извлечение камня, сопряжено с риском активации латентного воспаления, поэтому ранняя диагностика пиелонефрита может быть полезна в выборе метода литотрипсии, способа дренирования почки, вида и продолжительности антибактериальной терапии.

Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической информативности НГАЛ сыворотки крови, НГАЛ, β_2 микроглобулина и ИЛ-18 мочи в до- и послеоперационной диагностике пиелонефрита. Повышение уровней вышеуказанных маркеров связано с высоким риском клинически значимой инфекции мочевыводящих путей. Наибольшая ценность в дооперационной диагностике пиелонефрита продемонстрирована для НГАЛ крови, НГАЛ и β_2 микроглобулина мочи. Самое значительное повышение в ранние сроки (через 2 часа) после КЛТ наблюдалось для β_2 микроглобулина и ИЛ-18 мочи. Концентрация НГАЛ мочи среди всех изученных маркеров оставалась повышенной сравнительно на более длительный срок. ■

Тарасенко Артем Игоревич, Кабиров Ильдар Раифович, Алексеев Александр Владимирович, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Автор, ответственный за переписку — Алексеев Александр Владимирович, Alekseevdt@mail.ru, 8917419158.

Литература:

1. *W.Y. Khoder, M. Bader, R. Sroka [et al.]. Efficacy and safety of Ho:YAG laser lithotripsy for ureteroscopic removal of proximal and distal ureteral calculi. BMC Urology. – 2014. - Vol. 14. – P. 62.*
2. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2018.*
3. *AUA Guidelines. Surgical management of stones. 2016*
4. *I.S. Kardakos, D.I. Volanis, A. Kalikaki [et al.]. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, and cystatin C as molecular markers before and after unilateral shock wave lithotripsy. Urology. – 2014. – Vol. 84, № 4. – P. 783-8.*
5. *В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, И.Г. Ракипов и др. Биомаркеры повреждения почек при контактной уретеролитотрипсии. Медицинский вестник Башкортостана.-2015.-Т.10.-№3.-С.108-111.*
6. *Sharifiaghdas, F. Evaluating percutaneous nephrolithotomy-induced kidney damage by measuring urinary concentrations of beta2-microglobulin. Urol. J. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 277-82.*
7. *А.Н. Россоловский, П.В. Глыбочко, В.М. Попков и др. 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.*