

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОЛОМОЄЦЬ ЮЛІА СЕРГІЇВНА

УДК 616.61-003.7-06-07

ДИСЕРТАЦІЯ
ВИКОРИСТАННЯ ПРЕДИКТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ ДЛЯ
ПОПЕРЕДЖЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ
ХВОРОБУ

14.01.06 – урологія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Ю.С.Коломоєць

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:
доктор медичних наук, доцент
Бачурін Георгій Вікторович,
завідувач кафедри урології
Запорізького державного
медичного університету

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Коломоєць Ю.С. Використання предикторів запалення для попередження ускладнень у хворих на сечокам'яну хворобу.— Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – Урологія. – ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ, 2021.

Дисертація присвячена актуальній проблемі урологічної науки й практики, а саме покращенню результатів ранньої діагностики гострих інфекційних ускладнень нирок при сечокам'яній хворобі з порушенням уродинаміки, розробленню алгоритму лікування цієї категорії хворих на основі вивчення показників предикторів раннього гострого запального пошкодження нирок.

Актуальність теми. Сечокам'яна хвороба (СКХ) – складний та багатоетапний процес утворення каменів на тлі ензимопатій, порушень обміну речовин, що грають роль етіологічних чинників, розгортається дія екзо- та ендогенних, загальних і місцевих патогенетичних факторів (Лопаткин Н.А., 1995). У 30-80% випадків захворювання перебігає з явищами інфекційно-запального процесу, що може призвести до виникнення ускладнень, таких як ниркова недостатність, інвалідизація і навіть смерть (Пасєчніков С. П. та спіавт., 2013). В останні роки велика увага приділяється пошуку так званих біомаркерів гострого та хронічного ниркового пошкодження, а також визначення ролі цитокінів у виникненні запальної реакції, що дозволяють виявити патологічні зміни в нирках на ранніх етапах і встановити їхній характер, більш точно визначити стадію процесу, оцінити вираженість запалення і інтенсивність фіброгенезу (Кулаєва Н. Н., 1993, Назаров Т. Х., Комяков, Б. К., Рычков И. В. и соавт., 2019, Уразаева Л. И., Максудова А. Н., 2014).

Для вирішення поставлених завдань було проаналізовано результати обстеження та лікування 142 пацієнтів за період з 2018 по 2019 рр. Усі хворі були госпіталізовані до урологічного відділення КУ «Лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, що є клінічною базою кафедри урології Запорізького державного медичного університету.

Усіх пацієнтів та здорових осіб, які увійшли до проведеного дослідження, було розподілено на III клінічні групи:

I – хворі на сечокам'яну хворобу, яким виконували ІФА сечі, (n=70).
Середній вік 46,0 (32,0;61,5).

Подальший розподіл пацієнтів цієї групи було виконано за результатами ІФА і загальнолабораторних досліджень з обов'язковим урахуванням клінічних та анамнестичних даних, а саме:

IA – хворі, у яких предиктори запалення були в межах норми або відмічалось підвищення одного з трьох показників маркерів раннього пошкодження нирок (призначено консервативну терапію з подальшим загальноклінічним лабораторним контролем), (n=48);

IB – хворі, у яких відзначалось підвищення рівня двох та більше показників предикторів запалення (призначено невідкладне хірургічне лікування), (n=22);

II – порівняння – ретроспективний аналіз історій хвороб, що проводили консервативне лікування без визначення рівня предикторів запалення, (n=42).
Середній вік 45,5 (33,0;57,0);

III – контрольна – умовно клінічно здорові особи, (n=30).
Середній вік 37,0 (28,0;51,0).

Основним критерієм включення до дослідження були жінки та чоловіки з діагнозом СКХ у віці 18-90 років з наявністю каменя/каменів в сечоводі (різної локалізації) та з підписаною інформованою згодою на участь у дослідженні.

З метою визначення клінічного діагнозу усім хворим, під час госпіталізації до стаціонару, було проведено збір анамнестичних даних та

комплексне клініко – лабораторне обстеження, яке включало: скарги хворого, аналіз анамнезу захворювання, ІФА сечі, загальноклінічні лабораторні дослідження крові та сечі, біохімічне дослідження крові, бактеріологічне дослідження сечі, апаратна діагностика.

В перші часи госпіталізації хворого до стаціонару виконувався ІФА сечі з метою виявлення більш ранніх доклінічних ознак інфекційно-запальних ускладнень.

За результатами проведеного порівняльного дослідження у хворих на СКХ важливим тестом для виявлення більш ранніх доклінічних ознак інфекційно – запальних ускладнень був ІФА цитокіну (IL-1 β) та предикторів пошкодження нирок (β_2 –мікроглобуліну та NGAL) у сечі.

При порівняльній характеристиці, MCP-1 мав статистично достовірну значущу різницю лише між ІВ та ІІІ групами ($P_{1В-3} \leq 0,01$). При порівняльному аналізі ІА та ІВ груп статистично достовірно значущої різниці не отримано ($P \geq 0,05$). У зв'язку з цим зазначений маркер не мав інформаційної цінності в проведеному дослідженні.

Проведене дослідження дозволило визначити, що при інфекційно - запальному процесі значно підвищується концентрація β_2 - мікроглобуліну, IL-1 β та NGAL в перші 12 -24 години.

Встановлено, що для β_2 –мікроглобуліну точка відсікання (cut off–point) становила 0,13 мкг/мл, чутливість 95,5%, специфічність 66,7% та точність 75,7%.

Для IL-1 β - точка відсікання (cut off –point) дорівнювала 6 пг/мл, чутливість 86,4%, специфічність 85,4% та точність 85,7%.

Для ліпокаліну, асоційованого з нейтрофільною желатиназою (NGAL) точка відсікання (cut off – point) становила 11 нг/мл, чутливість 72,7%, специфічність 100,0% та точність 91,4%.

За результатами, які отримані після проведеного ROC - аналізу, найкращі прогностичні характеристики мав NGAL (91,4%), на ІІ місці - IL -1 β (85,7%). Третє місце посів β_2 –мікроглобулін (75,7%).

При дослідженні результатів загального аналізу крові (ЗАК) ІА групи (консервативне лікування, (n=48)) під час госпіталізації до стаціонару показники лейкоцитів, паличкоядерних та ШОЕ були в межах норми, що вказувало на відсутність виражених ознак інфекційно-запального процесу. В ІВ групі (оперативне лікування, (n=22)) лейкоцити вище норми були виявлені у 16 (72,7%) пацієнтів, підвищення показників паличкоядерних – у 13 (59,0%) хворих, ШОЕ – у 15 (68,2%) осіб.

За результатами порівняльного аналізу всіх трьох груп статистично значуща різниця була виявлена в аналізі показників лейкоцитів при порівнянні ІВ та ІІІ груп ($P_{ІВ-ІІІ} \leq 0,01$). Аналізуючи інші показники, такі як паличкоядерні та ШОЕ, достовірних відмінностей не отримано ($P > 0,05$).

У ІА групі (n=48) у хворих підвищення рівня креатиніну також не було виявлено, тоді як у ІВ (n=22) – у 11 (50,0%) осіб.

Під час проведення порівняльного аналізу показників креатиніну між групами визначено, що статистично значущо відрізнялись ІА та ІВ групи ($P \leq 0,05$), а також групи ІВ та ІІІ ($P \leq 0,05$).

Після проведеного порівняльного аналізу доведено, що загальний та біохімічний аналіз крові не завжди дозволяють виявити ранні ознаки інфекційно – запального процесу у нирках та визначитись з тактикою надання медичної допомоги.

При аналізі ІА групи у 25 пацієнтів (52,1%) показники маркері раннього пошкодження нирок були в межах норми, що вказувало на відсутність інфекційно-запальних ускладнень. Підвищення рівня одного з трьох маркерів раннього пошкодження нирок було виявлено у 23 хворих (47,9%). Підвищення рівня креатиніну та наявності лейкоцитозу із зсувом лейкоцитарної формули вліво взагалі не спостерігалось в цій групі хворих.

При проведенні аналізу ІВ групи (n=22) у всіх хворих відзначалося підвищення двох та більше показників предикторів запалення, що вказувало на наявність вираженого інфекційно – запального процесу. Лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво під час госпіталізації був визначений у

19 хворих (86,4%), підвищення рівня креатиніну виявлено у 11 пацієнтів (50,0%).

З метою визначення перебігу пієлонефриту і віддалених ускладнень після проведеної консервативної терапії, без визначення рівня предикторів, був проведений ретроспективний аналіз 42 історій хвороб. Відповідно до отриманих даних, у хворих ІА та ІВ групах відмічалася стабільно позитивна динаміка в лабораторних показниках на 10 добу лікування і на 30 день після проведеної терапії. У ІІ групі, навпаки, відмічалася виражено негативна динаміка в проведеному лікуванні.

При аналізі частоти виникнення найближчих ускладнень, в перші 10-14 днів лікування, визначено, що частота їх виникнення в ІІ групі в 5 разів вища порівняно з ІА групою. При аналізі віддалених результатів (через 1 місяць) проведеного лікування – частота ускладнень в ІІ групі в 3 рази вища, ніж в групі ІА.

Обґрунтовано, що під час госпіталізації хворого з порушенням уродинаміки і визначенням підвищення рівня одного з трьох маркерів раннього пошкодження нирок рекомендовано продовжити комплексну консервативну терапію з посиленням діагностичним контролем впродовж 5-7 діб. Якщо конкремент самостійно не відійшов, рекомендовано виконання планового хірургічно втручання. При загостренні обструктивних симптомів – проведення невідкладного хірургічного лікування.

В інших випадках, при підвищенні двох та більше показників предикторів запалення у хворих на СКХ під час госпіталізації до стаціонару, незалежно від рівня показників загальнолабораторних аналізів, які б вказували на наявність або відсутність інфекційно-запального процесу та розвитку ниркової недостатності, рекомендовано виконання невідкладного хірургічного втручання, яке направлене на дренування ураженої нирки та видалення конкременту з подальшим призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії.

Запропоновано застосування предикторів запалення, а саме β_2 -мікроглобуліну, IL-1 β та NGAL як діагностичних критеріїв інфекційно-запального процесу в перші 12-24 години, що є цінним клінічним засобом при порушенні уродинаміки у хворих на СКХ.

Визначено рекомендації щодо вибору тактики діагностики у хворих з порушенням уродинаміки та доведено перспективність використання предикторів раннього пошкодження нирок у них.

Розроблено алгоритм обстеження та вибору методу лікування за допомогою предикторів запалення у хворих на сечокам'яну хворобу, що значно прискорить процес одужання.

Доведено доцільність комбінованого використання предикторів запалення та загальнолабораторних досліджень, що суттєво знизить ризик розвитку незворотних процесів у нирках.

Новизна роботи полягає у наступному: встановлено визначальну роль предикторів запалення як факторів ризику в ранній діагностиці інфекційно-запальних процесів нирок у хворих з порушенням уродинаміки з приводу сечокам'яної хвороби. Виявлено зв'язок між показниками предикторів раннього запалення нирок з відтермінованими показниками порушень загальнолабораторних показників крові та функціональними змінами азотовидільної функції нирок. Запропоновано нову патогенетично обґрунтовану концепцію необхідності використання предикторів раннього запального процесу в нирках у подальшому клінічному лікуванні хворих з порушенням уродинаміки при СКХ. Удосконалено підхід до розробки диференційної діагностики запальних та гнійно-септичних ускладнень з використанням предикторів запалення нирок при виділенні груп хворих для проведення невідкладного хірургічного лікування та консервативної терапії пацієнтів із СКХ верхніх сечовивідних шляхів.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, інфекційно–запальні ускладнення, гостра ниркова недостатність, хронічна хвороба нирок, предиктори запалення.

SUMMARY

Kolomoiets Y.S. The use of predictors of inflammation to prevent complications in patients with urolithiasis. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in the specialty of 14.01.06 – urology. – State Institution « Institute of Urology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the topical problem of clinical urology - improving the results of early diagnosis of acute infectious kidney diseases in urolithiasis with urodynamic disorders, developing an algorithm for treating this category of patients based on the predictors of early acute inflammatory kidney damage.

Actuality of theme. Urolithiasis is a complex and multi-stage process of stone formation on the background of enzymopathies, metabolic disorders that play the role of etiological factors, the action of exogenous and endogenous, general and local pathogenetic factors (Lopatkin N.A, 1995). In 30-80% of cases, the disease occurs with the phenomena of infectious-inflammatory process, which can lead to complications such as renal failure, disability and even mortality (Pasechnikov S.P. et al., 2013). In recent years, much attention has been paid to the search for so-called biomarkers of acute and chronic renal damage, as well as determining the role of cytokines in the inflammatory response, to detect pathological changes in the kidneys in the early stages and establish their nature. and intensity of fibrogenesis (Kulaeva N.N., 1993, Nazarov T.H., Komyakov, B.K., Rychkov I.V. et al., 2019, Urazaeva L.I., Maksudova A.N., 2014).

To solve the tasks, the results of examination and treatment of 142 patients for the period from 2018 to 2019 were analyzed. All patients were hospitalized in the urology department of "Emergency and Ambulance Hospital" of Zaporizhia City Council, which is the clinical base of the Department of Urology of Zaporizhia State Medical university.

All patients and healthy individuals included in the study were divided into III clinical groups:

I - patients with urolithiasis who underwent ELISA (n = 70).

The average age was 46.0 (32.0; 61.5).

Further distribution of patients in this group was performed based on the results of ELISA and general laboratory studies with mandatory consideration of clinical and anamnestic data, namely:

IA - patients in whom the predictors of inflammation were within normal limits or there was an increase in one of the three indicators of markers of early renal damage (conservative therapy with subsequent general clinical laboratory control), (n = 48);

IB - patients with an increase in the level of two or more indicators of predictors of inflammation (prescribed emergency surgical treatment), (n = 22);

II - comparison - retrospective analysis of case histories of conservative treatment without determining the level of predictors of inflammation (n = 42). The average age was 45.5 (33.0; 57.0);

III - control - conditionally clinically healthy persons, (n = 30). The average age was 37.0 (28.0; 51.0).

The main criteria for inclusion in the study were women and men diagnosed with urolithiasis aged 18-90 years with the presence of stones / stones in the ureter (different localization) and signed informed consent to participate in the study.

In order to determine the clinical diagnosis, all patients, when hospitalized, were collected anamnestic data and a comprehensive clinical and laboratory examination, which included: complaints, medical history, ELISA, general clinical laboratory tests of blood and urine, biochemical blood tests, bacteriological examination urine, hardware diagnostics.

In the first days of hospitalization of the patient to the hospital, ELISA of urine was performed in order to detect earlier preclinical signs of infectious and inflammatory complications.

According to the results of a comparative study in patients with urolithiasis, an important test to detect earlier preclinical signs of infectious and inflammatory complications is ELISA cytokine (IL-1 β) and predictors of renal damage (β 2-microglobulin and NGAL) in urine.

In the comparative characterization, MCP-1 had a statistically significant difference only between groups IB and III ($P_{IB-3} \leq 0.01$). In the comparative analysis of IA and IB groups, no statistically significant difference was obtained ($P \geq 0.05$). Therefore, this marker has no informational value in the study.

The study revealed that the concentration of β 2 - microglobulin, IL-1 β and NGAL in the first 12 -24 hours is significantly increased during the infectious - inflammatory process.

It was found that for β 2 – microglobulin the cut-off point was 0,13 μ g/ml, sensitivity 95,5%, specificity 66,7% and accuracy 75,7%.

For IL-1 β , the cut off point was 6 pg/ml, sensitivity 86,4%, specificity 85,4% and accuracy 85,7%.

For neutrophil-associated lipocalin (NGAL), the cut-off point was 11 ng/ml, a sensitivity of 72,7%, a specificity of 100,0%, and an accuracy of 91,4%.

According to the results obtained after the ROC - analysis, the best prognostic characteristics have NGAL (91,4%), in second place - IL -1 β (85,7%). The third place is occupied by β 2-microglobulin (75,7%).

When examining the results of the general blood test of group IA (conservative treatment, (n = 48)), hospitalization, leukocytes, rod nuclei and erythrocyte sedimentation rate were within normal limits, indicating the absence of pronounced signs of infectious-inflammatory process. In the IB group (surgical treatment, (n = 22)) leukocytes above normal were detected in 16 (72,7%) patients, increase in rod-shaped - in 13 (59,0%) patients, erythrocyte sedimentation rate - in 15 (68,2%) persons.

According to the results of comparative analysis of all three groups, a statistically significant difference was found in the analysis of leukocyte parameters when comparing groups IB and III ($P_{IB-3} \leq 0.01$). In the analysis of other indicators,

such as rod and erythrocyte sedimentation rate, no significant differences were obtained ($P > 0.05$).

In the IA group ($n = 48$), patients did not show an increase in creatinine levels, while in IP ($n = 22$) - in 11 (50,0%) people.

When conducting a comparative analysis of creatinine between groups, it was found that statistically significantly different IA and IB groups ($P \leq 0.05$), as well as groups IB and III ($P \leq 0.05$).

After a comparative analysis, it is proved that general and biochemical analysis of blood does not always allow to detect early signs of infectious - inflammatory process in the kidneys and to determine the tactics of medical care.

In the analysis of IA group, in 25 patients (52,1%) the markers of early kidney damage were within normal limits, indicating the absence of infectious and inflammatory complications. Elevated levels of one of the three markers of early renal damage were found in 23 patients (47,9%). An increase in creatinine levels and the presence of leukocytosis with a shift of the leukocyte formula to the left was not observed in this group of patients.

When analyzing the group IB ($n = 22$), all patients showed an increase in two or more indicators of predictors of inflammation, which indicated the presence of a pronounced infectious - inflammatory process. Leukocytosis with a shift of the leukocyte formula to the left, during hospitalization, was detected in 19 patients (86,4%), an increase in creatinine was found in 11 patients (50,0%).

In order to determine the course of pyelonephritis and long-term complications after conservative therapy, without determining the level of predictors, a retrospective analysis of 42 case histories was performed. According to the obtained data, in patients of IA and IP groups there was a stable positive dynamic in laboratory parameters on the 10th day of treatment and on the 30th day after the start of therapy. In group II, on the contrary, there was a pronounced negative dynamic in the treatment.

When analyzing the frequency of the next complications in the first 10-14 days of treatment, it was determined that the frequency of their occurrence in group

II is 5 times more often than in group IA. When analyzing the long-term results (after 1 month) of the treatment - the frequency of complications in group II is 3 times more often than in group IA.

It is substantiated that at hospitalization of the patient with disturbance of urodynamic and definition of increase of level of one of three markers of early damage of kidneys, complex conservative therapy with the strengthened diagnostic control within 5-7 days is recommended. At independent untreated concretion - performance of planned surgical intervention is recommended. At aggravation of obstructive symptoms - carrying out urgent surgical treatment.

In other cases, when increasing two or more indicators of predictors of inflammation in patients with urolithiasis, hospitalization, regardless of the level of indicators of general laboratory tests, which would indicate the presence or absence of infectious-inflammatory process and the development of renal failure, it is recommended to perform urgent surgical intervention aimed at drainage of the affected kidney and removal of the calculus with the subsequent appointment of antibacterial, anti-inflammatory and infusion therapy.

The use of inflammatory predictors, namely β 2-microglobulin, IL-1 β and NGAL as a diagnostic criterion of infectious-inflammatory process in the first 12-24 hours, which is a valuable clinical tool for urodynamic in patients with urolithiasis.

Recommendations for the choice of diagnostic tactics in patients with urodynamic disorders and the prospects for the use of predictors of early kidney damage in them.

An algorithm for examination and selection of treatment with predictors of inflammation in patients with urolithiasis has been developed, which will significantly accelerate the healing process.

The expediency of combined use of predictors of inflammation and general laboratory tests has been proved, which will significantly reduce the risk of irreversible processes in the kidneys.

The novelty of the work is the following: the determining role of predictors of inflammation as a risk factor in the early diagnosis of infectious-inflammatory processes of the kidneys in patients with urodynamic due to urolithiasis. The connection between the indicators of predictors of early nephritis with delayed indicators of violations of general laboratory indicators of blood and functional changes of nitrogen excretory function of kidneys is revealed. A new pathogenetically substantiated concept of the need to use predictors of early inflammatory process in the kidneys in the subsequent clinical treatment of patients with urodynamic in urolithiasis is substantiated and proposed. The approach to the development of differential diagnosis of inflammatory and purulent-septic complications with the use of predictors of renal inflammation in the selection of groups of patients for emergency surgical treatment and conservative therapy of patients with urolithiasis of the upper urinary tract.

Key words: urolithiasis, infectious-inflammatory complications, acute renal failure, chronic kidney disease, predictors of inflammation.

Список публікацій здобувача

І. Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С. Діагностично–прогностична роль цитокінів, інтерлейкинів та біомаркерів раннього пошкодження нирок у хворих на сечокам'яну хворобу. Урологія. 2019; 3(90); С. 237-242. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).*
2. Бачурин Г. В., Колomoец Ю.С. Роль биомаркеров раннего повреждения почек при мочекаменной болезни. Урологія. 2018; 3 (86); С. 201-204. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).*
3. Колomoец Ю.С. Прогностическое значение маркеров раннего повреждения почек в диагностике и лечении инфекционно-воспалительных осложнений у больных мочекаменной болезнью. Georgian Medical News. 2019; 12 (297); С. 51-56.
4. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С. Вибір методу лікування хворих на сечокам'яну хворобу в залежності від показників маркерів раннього пошкодження нирок. EAST EUROPEAN SCIENCE JOURNAL.2020. №2(54). Р.39-44 (Warsaw, Poland). *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
5. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С. Результати використання предикторів запалення у хворих на сечокам'яну хворобу. Здоров'є мужчини. 2020; 1(72); С. 71-74. *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).*
6. Патент на корисну модель №141844 UA, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб раннього виявлення пієлонефриту у хворих на сечокам'яну

хворобу. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С., № и 2019 10921; заявл. 05.11.2019; опубл. 27.04.2020, Бюл. № 8. *(Здобувачкою проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).*

II. Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

7. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С., Ломака С.С. Аналіз віддалених результатів після проведеного лікування хворих на сечокам'яну хворобу за даними показниками предикторів запалення. Збірник тез всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю спільно з Асоціацією гінекологів – ендокринологів України «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України». 2020; С. 15-19. *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).*
8. Коломоєць Ю.С. Використання біомаркерів раннього пошкодження нирок при інфекційно-запальних ускладненнях у хворих на СКХ. Урологія, андрологія, нефрологія–досягнення, проблеми, шляхи вирішення. 2019; С. 204-205.
9. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С., Ломака С.С. Використання маркерів раннього пошкодження нирок при наданні допомоги хворим з порушенням уродинаміки. Урологія. 2020; 3 (94); С. 258-259. *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*
10. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С., Ломака С.С. Раннє виявлення запальних захворювань нирок у хворих на сечокам'яну хворобу. Урологія. 2020; 3 (94); С. 259-260. *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

11. Бачурін Г.В., Коломоець Ю.С., Ломака С.С. Предиктори запалення, як фактори ризику у розвитку інфекційно-запальних ускладнень у хворих з порушенням уродинаміки. Збірник тез всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю спільно з Асоціацією гінекологів – ендокринологів України «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України». 2020; С. 20-21. *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1 Епідеміологія та сучасний етіопатогенез уролітіазу та пієлонефриту	27
1.2 Сучасні методи діагностики уролітіазу та пієлонефриту	33
1.3 Маркери раннього пошкодження нирок	36
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Дизайн досліджуваних хворих	47
2.2 Методи дослідження.....	51
2.3 Методи лікування	59
2.4 Статистична обробка результатів дослідження.....	65
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1 Клінічна характеристика пацієнтів з сечокам'яною хворобою	67
3.2 Порівняльна оцінка ефективності використання маркерів раннього пошкодження нирок у хворих на сечокам'яну хворобу	75
3.3 Дані загальнолабораторних методів дослідження.....	87
РОЗДІЛ 4 АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОКАЗНИКІВ ІМУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛІЗУ СЕЧІ ПРИ СЕЧОКАМ'ЯНІЙ ХВОРОБІ.....	
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	121

ВИСНОВКИ.....	133
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ –	артеріальний тиск
БАК –	біохімічний аналіз крові
БПС –	бактеріологічний посів сечі
ГНН –	гостра ниркова недостатність
ДЛТ –	дистанційна літотрипсія
ЗАК –	загальний аналіз крові
ЗАС –	загальний аналіз сечі
ІФА –	імуноферментний аналіз
КЛТ –	контактна літотрипсія
КТ –	комп'ютерна томографія
МРПН –	маркери раннього пошкодження нирок
МСР – 1 –	моноцитарний хемотоксичний фактор
ПЗ –	предиктори запалення
СКХ –	сечокам'яна хвороба
УЗД –	ультразвукове дослідження
УРС –	уретероскопія
ФДЕ –	фосфодіестераза
ХХН –	хронічна хвороба нирок
ШОЕ –	швидкість осідання еритроцитів
IL –	інтерлейкин
NGAL –	людський ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою
Se –	чутливість
Sr –	специфічність
ACC -	точність

ВСТУП

Актуальність теми. Сечокам'яна хвороба (СКХ) - складний та багатоетапний процес утворення каменів на тлі ензимопатій, порушень обміну речовин, що грають роль етіологічних чинників, розгортається дія екзо- та ендогенних, загальних і місцевих патогенетичних факторів [55].

За розповсюдженістю ця патологія в Україні посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань. Сечокам'яна хвороба спостерігається більш ніж у 4% дорослого населення планети. В Україні сечокам'яною хворобою страждають приблизно 7% дорослого населення. Темпи приросту захворюваності складають 0,16-0,22, а частота виникнення - 30-40% від усієї урологічної патології, що вказує на несприятливий прогноз щодо подальшого поширення цього захворювання [19, 20, 53, 54].

У 30-80% випадків захворювання перебігає з явищами інфекційно-запального процесу, що може призвести до виникнення ускладнень, таких як ниркова недостатність, інвалідизація і навіть смерть [53].

Поєднання порушень уродинаміки верхніх сечових шляхів і інфекційно-запального процесу створює так зване замкнуте коло. У більшості хворих на СКХ було виявлено хронічний або гострий пієлонефрит. Хронічний пієлонефрит спричиняє рецидиви і ускладнюється нефролітіазом у 85% хворих [10].

У осіб похилого та старечого віку летальність при гострому гнійному пієлонефриті сягає 30%, посідаючи перші місця у структурі смертності урологічних стаціонарів [53].

За умов відсутності раннього виявлення та адекватного лікування інфекційно-запального процесу на фоні зниженої імунної реактивності організму ускладнення може перейти в гнійно-септичну форму [10,53]. Прогноз під час розвитку гнійного процесу вкрай несприятливий з можливою втратою функціонального органу, розвитком бактеріотоксичного шоку, летальність при якому становить 45 – 55% [54].

Рання діагностика, своєчасно поставлений діагноз та визначення тактики лікування СКХ відіграють велику роль в кінцевому результаті захворювання і в кілька разів скорочують ускладнення з боку нирок [18].

З урахуванням вищезазначеного, можливо зробити певні висновки, що за допомогою загальнолабораторних досліджень не завжди інфекційно-запальний процес виявляється на ранніх стадіях, що значно погіршує перебіг захворювання та збільшує кількість ускладнень, які, у свою чергу, можуть бути незворотними.

На даний час маркерами пошкодження нирок прийнято вважати протеїнурію, креатинін сироватки крові зі швидкістю клубочкової фільтрації. При хронічній хворобі нирок такі маркери виявляють уже пізню стадію ураження, коли консервативна терапія не завжди ефективна і процес ураження є незворотнім. В останні роки велика увага приділяється пошуку так званих біомаркерів гострого та хронічного ниркового пошкодження, а також визначення ролі цитокінів у виникненні запальної реакції, що дозволяють виявити патологічні зміни в нирках на ранніх етапах і встановити їхній характер, більш точно визначити стадію процесу, оцінити вираженість запалення і інтенсивність фіброгенезу [28,45,52].

Таким чином, серед представлених напрямків покращення якості діагностики можливих гнійно-септичних ускладнень у хворих на СКХ є дослідження з використанням предикторів запалення у ранній діагностиці інфекційно-запальних ускладнень та з'ясування їхньої ролі у подальшому виборі методу лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри урології Запорізького державного медичного університету «Застосування сучасних інтервенційних технологій у хворих на обструктивні запальні та пухлиноподібні захворювання (№ держреєстрації 0112U005637).

Дисертаційна робота пройшла біотичну експертизу (протокол № 6 від 04.06.2020р.).

Мета дослідження: покращити результати ранньої діагностики гострих інфекційних захворювань нирок при сечокам'яній хворобі з порушенням уродинаміки, розробити алгоритм лікування цієї категорії хворих на основі вивчення показників предикторів раннього гострого запального пошкодження нирок.

Задачі дослідження:

1. Визначити характер змін основних показників інфекційно-запального процесу у хворих з обструкцією верхніх сечових шляхів при сечокам'яній хворобі.
2. Дослідити роль предикторів на ранніх етапах діагностики запальних процесів до появи клінічних та загальнолабораторних змін.
3. Установити зв'язок між показниками предикторів запалення та іншими показниками інфекційно-запального процесу.
4. З'ясувати роль предикторів запалення у подальшому виборі тактики лікування хворих з порушенням уродинаміки.
5. Запропонувати алгоритм діагностики та ефективного використання предикторів пошкодження нирок для виявлення ранніх ознак запальних ускладнень у хворих на сечокам'яну хворобу.
6. Провести порівняльну характеристику результатів проведеного лікування.

Об'єкт дослідження: хворі на сечокам'яну хворобу з ознаками інфекційно -запального процесу.

Предмет дослідження: предиктори запалення в ранній діагностиці та запобіганні ускладненням сечокам'яної хвороби, алгоритм вибору методу лікування хворих з порушенням уродинаміки.

Методи дослідження: клінічні, клініко-лабораторні, інструментальні, бактеріологічні, біохімічні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Установлено визначальну роль предикторів запалення як факторів ризику в ранній діагностиці інфекційно-запальних процесів нирок у хворих з порушенням уродинаміки з приводу сечокам'яної хвороби.

Виявлено зв'язок між показниками предикторів раннього запалення нирок з відтермінованими показниками порушень загальнолабораторних показників крові та функціональними змінами азотовидільної функції нирок.

Запропоновано нову патогенетично обґрунтовану концепцію необхідності використання предикторів раннього запального процесу в нирках у подальшому клінічному лікуванні хворих з порушенням уродинаміки при СКХ.

Удосконалено підхід до розробки диференційної діагностики запальних та гнійно-септичних ускладнень з використанням предикторів запалення нирок при виділенні груп хворих для проведення невідкладного хірургічного лікування та консервативної терапії пацієнтів із СКХ верхніх сечовивідних шляхів.

Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновано застосування предикторів запалення, а саме β_2 -мікроглобуліну, IL-1 β та NGAL як діагностичних критеріїв інфекційно-запального процесу в перші 12–24 години, що є цінним клінічним засобом при сечокам'яній хворобі.

Визначено рекомендації щодо вибору тактики діагностики у хворих з порушенням уродинаміки та доведено перспективність використання предикторів раннього пошкодження нирок у них.

Розроблено алгоритм обстеження та вибору методу лікування за допомогою предикторів запалення у хворих на сечокам'яну хворобу, що значно прискорить процес одужання.

Доведено доцільність комбінованого використання предикторів запалення та загальнолабораторних досліджень, що суттєво знизить ризик розвитку незворотних процесів у нирках.

Особистий внесок здобувача.

Ідея дисертаційної роботи належить авторці. Дисертанткою, разом з керівником, розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи, визначено мету і завдання дослідження.

Здобувачка самостійно провела аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми, виконала патентно-інформаційний пошук та первинну обробку отриманих результатів, провела ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнтів, пролікованих на базі урологічного відділення КУ «Лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради. Оперативні втручання виконувались разом з науковим керівником.

Клінічні, лабораторні, функціональні, променеві та морфологічні дослідження проведено разом із спеціалістами відповідного профілю. Авторка безпосередньо брала участь у проведенні імуноферментного визначення рівня IL-1 β , β_2 -мікроглобуліну, NGAL та MCP-1 у сечі.

Теоретичне узагальнення даних, остаточна інтерпретація одержаних результатів, формулювання наукових положень, висновків та практичних рекомендацій були здійснені у співпраці з науковим керівником.

Авторка у своїх публікаціях не запозичила результати та ідеї співавторів.

Апробація результатів дисертації.

Основні розділи дисертації та її принципові положення було оприлюднено, викладено та обговорено у доповідях на науково-практичних

конференціях: Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології, жовтень 22-23 (Дніпро, 2020); Науково – практична конференція за участю міжнародних спеціалістів: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології – 2018, жовтень 4-5 (Дніпро, 2018); Науково-практична конференція з міжнародною участю: Урологія, андрологія, нефрологія–досягнення, проблеми, шляхи вирішення - 2019, травень 30-31 (Харків, 2019); Науково – практична конференція з міжнародною участю: Урологія, андрологія, нефрологія-досягнення, проблеми, шляхи вирішення – 2018, травень 24-25 (Харків, 2018); Всеукраїнська науково-практична конференція: Актуальні питання сучасної урології, онкоурології, сексопатології та андрології – 2018, жовтень 11-12 (Яремче, 2018); Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів: Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019, травень 13-17 (Запоріжжя, 2019).

Дисертаційна робота обговорена 21 жовтня 2020 року на міжкафедральному семінарі Запорізького державного медичного університету (протокол № 4 від 21.10.2020р.).

Публікації.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 10 наукових праць (2 праці - самостійно), із них 5 статей у наукових фахових виданнях, 5 тез у матеріалах конгресів та наукових конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України.

Впровадження результатів дослідження.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність урологічного відділення лікувально-профілактичного закладу ОКНП «ЧЛШМД» (м. Чернівці), урологічного відділення КНП «Міська лікарня №9»

Запорізької міської ради (м. Запоріжжя), урологічного відділення КП «Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» (м. Дніпро), урологічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Скляфосовського» (м. Полтава).

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри урології та нейрохірургії ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», кафедри урології Дніпропетровської медичної академії, кафедри урології з судовою медициною Української медичної стоматологічної академії.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 152 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, алгоритму вибору методів лікування, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури. Робота ілюстрована 40 таблицями, 24 рисунками та 5 формулами. Бібліографічний покажчик включає 155 джерел, з них 94 – англомовні.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологія та сучасний етіопатогенез уролітіазу та пієлонефриту

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – складний та багатоетапний процес утворення каменів на тлі ензимопатій, порушень обміну речовин, що грають роль етіологічних чинників, розгортається дія екзо - та ендогенних, загальних і місцевих патогенетичних факторів [55]. Незважаючи на прогрес у вивченні СКХ проблема виникнення даної патології залишається однією з найбільш складних і остаточно невирішених [10].

За розповсюдженістю ця патологія в Україні посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань. Сечокам'яна хвороба спостерігається більш ніж у 4% дорослого населення планети. В Україні СКХ страждають приблизно 7% дорослого населення. СКХ частіше зустрічається в працездатному віці як серед пацієнтів чоловічої так і жіночої статі. За даними літератури, більш ніж в 3 рази превалюють хворі працездатного віку в порівнянні з пацієнтами непрацездатного віку. Темпи приросту захворюваності складають 0,16–0,22, а частота виникнення- 30–40% від усієї урологічної патології, що вказує на несприятливий прогноз щодо подальшого поширення цього захворювання [19, 20, 27, 53, 54].

Захворювання перебігає з явищами інфекційно–запального процесу та у 30–80% випадків частими рецидивами, що може призвести до виникнення ускладнень, таких як ниркова недостатність, інвалідність і навіть смерть хворого [22, 53].

Дані наукових досліджень свідчать, що рецидиви виникають у 10 - 20% випадків протягом перших двох років після первинного виявлення та лікування СКХ, протягом 5 років – у 30 -50% і у 45– 60% - протягом 10 років.

У більш ніж 75% випадків рецидив СКХ спостерігався протягом 20 років [38, 135, 153].

Одним з найбільш важких контингентів невідкладних урологічних хворих є пацієнти з обструктивним пієлонефритом, який у всьому світі відносять до групи ускладнених інфекцій верхніх сечових шляхів. У 60 – 70% хворих на СКХ приєднання інфекції не лише посилює перебіг захворювання, а й значно погіршує прогноз. В умовах урологічних стаціонарів гнійні форми обструктивного пієлонефриту спостерігаються більш ніж у 30% хворих [40, 55]. Прогресування запального процесу на тлі розладу уродинаміки обумовлюється інфікуванням вмісту ниркової миски з адгезією збудника до уротелію та розвитком гострого пієлонефриту, що в подальшому може призвести до гострого гнійного процесу [17].

Інфекція сечових шляхів відноситься до найбільш розповсюджених інфекційних захворювань. В Україні вперше реєструється понад 110 тисяч хворих на пієлонефрит [53]. У 90% випадків причиною хвороби є грамнегативні мікроорганізми, з них 50% - кишкова паличка. [54]. Структура збудників нозокоміального пієлонефриту істотно складніше – спектр бактеріальних збудників значно ширше [44].

Пієлонефрит спостерігається у 20 – 40% хворих з ураженням нирок і верхніх сечових шляхів [12]. Гострий пієлонефрит становить 10–15% усіх захворювань нирок [55]. Гнійно-деструктивні форми гострого пієлонефриту, за даними різноманітних досліджень, розвиваються у 5-33% хворих [32]. Поєднання порушень уродинаміки верхніх сечових шляхів і інфекційно–запального процесу створює так зване замкнуте коло. При порушенні уродинаміки спостерігається приєднання пієлонефриту. Тоді як інфекційно–запальні процеси зі склеротичними змінами в самій нирці призводять до порушення відтоку сечі. У більшості хворих СКХ був виявлений хронічний або гострий пієлонефрит. Хронічний пієлонефрит сприяє рецидивам і ускладнюється нефролітіазом у 85% хворих [10], (таблиця 1.1).

Таблиця 1.1 – Фази запального процесу при хронічному пієлонефриті
(за даними Возіанова О.Ф.)

Симптоми	Фази запального процесу		
	активна	латентна	ремісія
Біль в поперековій ділянці	Виражені	Спостерігається зрідка	Відсутня
Нездужання	Виражено	Відсутнє	Відсутнє
Дизурія	Не у всіх хворих	Відсутня	Відсутня
Лейкоцити (в 1 мл сечі)	≥ 25000	≤ 25000	Відсутні
Бактерії (в 1 мл сечі)	≥ 100000	10000 або відсутні	Відсутні
Активні лейкоцити в сечі	У всіх хворих	У 15-30% хворих	Відсутні
ШОЕ (мм/год.)	≥ 12	≤ 12	≤ 12
Рівень молекул середньої маси в крові	Підвищення в 2-3 рази	Підвищення в 1,5 разів або нормальний	Нормальний

За даними Аляєва Ю.Г. (2005) стадії пієлонефриту відповідають змінам в нирці. Початкова стадія (серозний пієлонефрит) триває приблизно 6–36 годин. Наступні стадії захворювання характеризуються гнійно-деструктивними змінам, які можуть призвести до незворотних процесів в нирках [54]. Ниркова гіпоксія може бути причиною загальної артеріальної гіпоксемії, що розвивається як одна з ланок синдрому поліорганної

недостатності, що особливо часто спостерігається при гнійно-деструктивних формах пієлонефриту [5], (таблиця 1.2).

Таблиця 1.2 – Класифікація пієлонефриту (за даними Аляєва Ю.Г.)

За умовами виникнення	• Первинний (необструктивний); • Вторинний (обструктивний);
За характером перебігу	• Гострий; • Хронічний;
За шляхом інфікування нирок	• Гематогенний; • Уриногенний (висхідний); • Висхідний (по субепітеліальному просвіті стінки сечоводу);
За кількістю уражених нирок	• Однобічний; • Двобічний;
Стадії пієлонефриту	• Початкова стадія (серозний пієлонефрит); • Апостематозний; • Карбункул нирки; • Абсцес нирки;
Фази перебігу хронічного пієлонефриту	• Фаза активного запалення; • Фаза латентного запалення; • Фаза ремісії;
Ускладнення	• Паранефрит; • Уросепсис; • Некротичний папіліт; • Гостра ниркова недостатність; • Хронічна ниркова недостатність.

Серед хворих на гострий пієлонефрит 55% потребують госпіталізації, яка в середньому триває 10,4 доби. Жінки в 5 разів частіше, ніж чоловіки госпіталізуються до стаціонару з гострим пієлонефритом. Летальність при цьому захворюванні сягає 0,31%. Майже в кожному четвертому випадку пієлонефриту при розтині констатується його гостра або гнійна форма, що свідчить про тяжкість цього захворювання на фінальному етапі життя. Клінічна картина гострого пієлонефриту у людей похилого віку відрізняється значною різноманітністю і багато в чому залежить від іншого "хворобливого оточення" серед якого він протікає. У найбільш ослаблених хворих навіть гнійний пієлонефрит, ускладнений паранефритом, може бути практично безсимптомним або проявлятися інтоксикаційним синдромом і анемією. У осіб похилого та старечого віку летальність при гострому гнійному пієлонефриті сягає 30%, посідаючи перші місця у структурі смертності урологічних стаціонарів [5, 8, 40, 53].

За даними Пасєчнікова С.П. (2013) лікувальна тактика залежить від клініко-анатомічної форми і стадії захворювання (таблиця 1.3). Безумовно, дуже важлива роль в лікуванні гострого пієлонефриту належить етіотропній антибактеріальній терапії заснованій на результатах первинного та динамічного бактеріологічного моніторингу сечі, проведеного неодноразово в ході лікування. При первинному серозному пієлонефриті основу консервативного лікування становить антибактеріальна терапія з урахуванням найбільш ймовірного збудника, протизапальна, дезінтоксикаційна та імуностимулююча терапія. Імовірність переходу серозного запалення в гнійну форму істотно впливає на вибір методу хірургічного лікування пієлонефриту. Лікарські дії повинні бути спрямовані на виявлення конкременту, з'ясування функціонального стану ураженої та контралатеральної нирки, а також раннього виявлення інфекційно-запального процесу. При відсутності раннього виявлення та адекватного лікування інфекційно-запального процесу, на фоні зниженої імунної реактивності організму, ускладнення може перейти в гнійно-септичну форму [5, 10, 34, 53].

Таблиця 1.3 – Диференційна діагностика стадій гострого пієлонефриту
(за даними Пасєчнікова С.П.)

Пієлонефрит (серозна стадія)	Пієлонефрит (гнійна стадія)
Біль в ділянці нирки;	- Напруга м'язів передньої черевної стінки при бімануальній пальпації; - Уражена нирка збільшена в розмірі, болюча;
Гіпертермія;	Гіпертермія з вираженим ознобом;
Лейкоцитурія;	- Лейкоцитоз; - Бактеріурія;
Лейкоцитоз;	- Лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво; - Анемія;
При УЗД діагностується: Паренхіма не потовщена, однорідна. Рухливість нирки збережена;	При УЗД діагностується: Дифузне або осередкове потовщення паренхіми, її неоднорідність, зниження кровообігу (безсудинна ділянка). Рухомість нирки відсутня.
Рентгенографія (екскреторна урографія): Контури поперекового м'яза збережені. Рухомість нирки збережена.	Рентгенографія (екскреторна урографія): Контур поперекового м'яза, на стороні ураження, відсутній. Рухомість нирки обмежена або відсутня.

Ендоскопічні втручання як лікувального так і діагностичного плану відкривають так звані "вхідні ворота" інфекції. Сечова інфекція обумовлена ендоскопічними операціями і катетеризацією сечового міхура становить від 30% до 50% випадків всіх госпітальних інфекцій [7].

Прогноз під час розвитку гнійного процесу вкрай несприятливий з можливою втратою функціонального органу, розвитком бактеріотоксичного шоку, летальність при якому становить 45–55% [54].

1.2.Сучасні методи діагностики уrolітіазу та піелонефриту

Рання діагностика, своєчасно поставлений діагноз та визначення тактики лікування СКХ грають велику роль в кінцевому результаті захворювання і в кілька разів скорочують ускладнення з боку нирок [18]. Незадовільні результати лікування і несвоєчасність діагностики деструкції паренхіми нирки при гострому піелонефриті обумовлені як пізнім зверненням пацієнтів за допомогою так і пізнім направленням хворих на етапі стаціонарної спеціалізованої допомоги [32].

Встановлення діагнозу СКХ, виявлення ускладнень та змін функції нирок ґрунтується на даних анамнезу захворювання, об'єктивного обстеження, лабораторного, рентгенологічного, ультразвукового та радіонуклідного дослідження [13, 53].

Важливу інформацію при постановці діагнозу СКХ має рентгенологічне дослідження. Оглядову рентгенограму призначають з метою виявлення рентгенпозитивних тіней конкрементів. Але при наявності рентгенонегативних конкрементів— оглядова рентгенографія не інформативна. Саме тому, для визначення функціонального стану нирок, змін з боку миски та чашок, їх розширення, деформацію та дефект наповнення, використовують екскреторну урографію [13, 53, 54, 55].

Одним з обов'язкових та загальнодоступних первинних методів діагностики СКХ є ультразвукове дослідження (УЗД), важлива роль якого полягає в визначенні ехопозитивної тіні конкременту, визначення форми та розмірів, а також візуалізації, розширення сечоводу над каменем та чашково—мискової системи нирок [13, 53, 54].

Але незважаючи на загальнодоступність, інформативність та первинність цього методу, його чутливість, на відміну від високої специфічності, є середньою [108, 148].

В даний час завдяки своїй високій чутливості та специфічності, що складає 95 -100%, комп'ютерна спіральна томографія є також одним з основних методів в діагностиці СКХ [105].

Завдяки даному методу діагностики можливо деталізувати особливості ангіо–архітекτονіки, також визначити анатомо - функціональний стан нирок та сечових шляхів, уточнити локалізацію каменя і його структурну щільність, що в свою чергу дозволить лікарю визначити об'єм оперативного втручання [54].

Загальноклінічне дослідження крові та сечі обов'язкове для визначення ступеня порушення функції нирок в цілому [13]. При відсутності інфекційно–запального процесу у хворих СКХ спостерігаються нормальні показники загального аналізу крові, а в загальному аналізі сечі може бути незначна протеїнурія, мікрогематурія та одиничні циліндри [54]. Але за даними літератури, інфекційно-запальні зміни в загальному аналізі крові та сечі спостерігаються у 60–70% хворих з нирковою колькою [12,55]. Незважаючи на значний прогрес в діагностиці та лікуванні гострого пієлонефриту в даний час зберігається висока частота розвитку таких ускладнень як уросепсис, бактеріотоксичний шок, гостра і хронічна ниркова недостатність, які і визначають високий рівень летальності у даної категорії хворих. В етіології і патогенезі гострого пієлонефриту, як і інших захворювань інфекційної природи, потрібно виділення і ідентифікація збудника та його вірулентності, встановлення факторів, що сприяють інфікуванню органів або тканин, і характеру імунної відповіді макроорганізму. Складні зв'язки між вірулентністю бактерій, шляхами їх проникнення в нирки та факторами, які сприяють цьому, характером імунної відповіді організму та обставинами, які на це можуть впливати так само, як і наявність або відсутність попередніх функціональних або органічних захворювань сечових шляхів і нирок,

формують особливості виникнення, перебігу та прогнозу пієлонефриту. На початку захворювання єдиною ознакою інфекційно-запального процесу в сечі може бути лише бактеріурія, коли кількість мікроорганізмів досягає 10^5 КУО/мл і більше. Лейкоцитурія може виникнути не раніше ніж через добу, а інколи і через 3-4 доби після початку процесу, що в свою чергу не завжди дає можливість виявити пієлонефрит на ранніх стадіях [5, 7, 13, 53].

За даними Пасєчнікова С.П. (2013) навіть бактеріурія в першу добу захворювання може не спостерігатися і запідозрити гострий пієлонефрит можливо лише завдяки захворюванню нирок і сечових шляхів в анамнезі та наявності больового синдрому, який виникає внаслідок обструкції сечових шляхів [53].

У клінічному аналізі крові при гострому серозному пієлонефриті відмічається лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, зростання ШОЕ та зниження гемоглобіну [13, 54].

За деякими літературними даними не завжди можливо провести паралелі між тяжкістю захворювання та змінами з боку лейкоцитів і лейкоцитарної формули крові. У ослаблених хворих, при важко протікаючій інфекції, лейкоцитоз може бути відсутнім, а іноді спостерігається лейкопенія. Це пов'язано з пригніченням захисної системи організму [49]. У хворих на цукровий діабет гострий пієлонефрит взагалі не має вираженої клінічної симптоматики та характерних лабораторних змін, але більш, ніж у половини випадків цей процес ускладнюється гнійною стадією та септичним шоком, що потребує негайного оперативного втручання [53].

При невідновленому пасажі сечі із нирки гнійні форми гострого обструктивного пієлонефриту розвиваються на кінець першої доби захворювання. Наприкінці другої доби запальний процес набуває дифузного характеру і у паренхімі ураженої нирки розвиваються значні порушення ферментних процесів, які вказують на ознаки розвитку ниркової недостатності, про що свідчить диспротеїнемія, підвищення рівня сечовини та креатиніну сироватки крові. Саме це є одним з найбільш тяжких ускладнень

СКХ. Важливою особливістю перебігу ниркової недостатності при нефролітіазі є те, що досить важко встановити момент розвитку сепсису та поліорганної недостатності [10, 13, 53, 54].

З урахуванням вищезазначеного, можливо зробити певні висновки, що за допомогою звичних загальнолабораторних досліджень не завжди інфекційно–запальний процес виявляється на ранніх стадіях, що значно погіршує перебіг захворювання та збільшує кількість ускладнень, які, в свою чергу, можуть бути незворотними.

За даними Кузьменко В.В. та співавт. (2007) доведено, що відновлення ниркових функцій відбувається лише тоді, коли обструкція верхніх сечових шляхів усунена не пізніше ніж через 24 години після початку гострого пієлонефриту [34]. І саме своєчасно виконане оперативне втручання при гострому пієлонефриті частіше виявляється органозберігаючим, але якщо розвивається гнійно–запальні ускладнення, то оперативне лікування може бути спрямоване на видалення органу, що в свою чергу призведе до інвалідизація [18].

1.3. Маркери раннього пошкодження нирок

В даний час маркерами пошкодження нирок прийнято вважати протеїнурію, креатинін сироватки крові зі швидкістю клубочкової фільтрації. При хронічній хворобі нирок дані маркери виявляють вже пізню стадію ураження коли консервативна терапія не завжди ефективна і процес ураження є незворотнім. Тому в останні роки велика увага приділяється пошуку так званих біомаркерів гострого та хронічного ниркового пошкодження, які екскретуються з сечею, а також визначення ролі цитокінів у виникненні запальної реакції, що дозволяють виявити патологічні зміни в нирках на ранніх етапах і встановити їх характер, більш точно визначити стадію процесу, оцінити вираженість запалення і інтенсивність фіброгенезу [23, 28,45].

З метою визначення функціонального стану паренхіми нирок проводиться дослідження активності тканинних ферментів в сечі, так як активність ферментів в крові при захворюваннях нирок практично не змінюється і не відображає ступінь тяжкості їх ураження [36,51,100].

Саме ферментні тести більш інформативно відображають стан процесів обміну на молекулярному рівні навіть тоді, коли вираженість клінічних і лабораторних показників мінімальна [15,36].

Більшість маркерів являють собою сполуки, які експресуються в каналцевому апараті нирок і в підвищених кількостях виділяються в сечу за умов пошкодженого органу [23, 28,45,52], (таблиця 1.4).

Таблиця 1.4 – Класифікація ниркових біомаркерів, які увійшли до дослідження: патофізіологічна, топічна, робоча класифікація
(за даними Кулаєвої Н.М.)

Патофізіологічна класифікація	
1	2
Біомаркери ниркової функції	Креатинін, кліренс креатиніну, сечовина
Біомаркери структурного і клітинного пошкодження	Маркери пошкодження тубулоінтерстицію (NGAL)
Маркери імунної відповіді	Хемокіни (MCP-1), Протизапальні медіатори (IL - 1 β)
Топічна класифікація	
Клубочки	β 2-мікроглобулін

Продовження таблиці 1.4

1	2
Проксимальні канальця	NGAL, IL - 1 β
Дистальні канальця	NGAL
Робоча класифікація	
Білки, експресія яких підвищується	NGAL, IL - 1 β
Низькомолекулярні білки сечі	β 2-мікрोगлобулін

Людський ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою (NGAL) знаходиться в гранулах нейтрофілів і експресується в низьких концентраціях у багатьох людських тканинах. NGAL грає роль в регуляції запалення і зростання клітин та має бактерицидні властивості. У пошкодженому епітелії індукується експресія NGAL і в результаті цього його концентрація підвищується [23, 122], (рис.1.1).

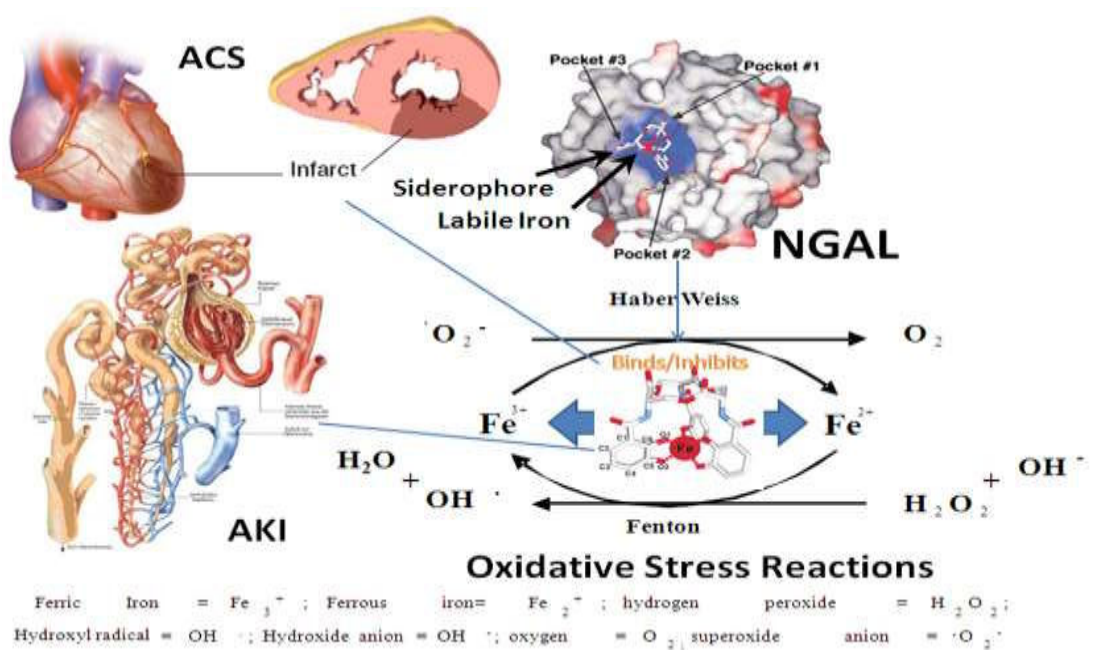


Рисунок 1.1 - Експресія NGAL в тканинах

Саме тому NGAL є маркером гострого пошкодження нирок [52]. Чим важче ниркове пошкодження, тим рівень NGAL різко зростає як в плазмі крові (підвищується в 7-16 разів) так і в сечі (збільшується в 25 – 1000 разів). При цьому екскреція NGAL з сечею на 24-48 годин випереджає підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові [29, 64, 102, 106, 117], (рис.1.2).

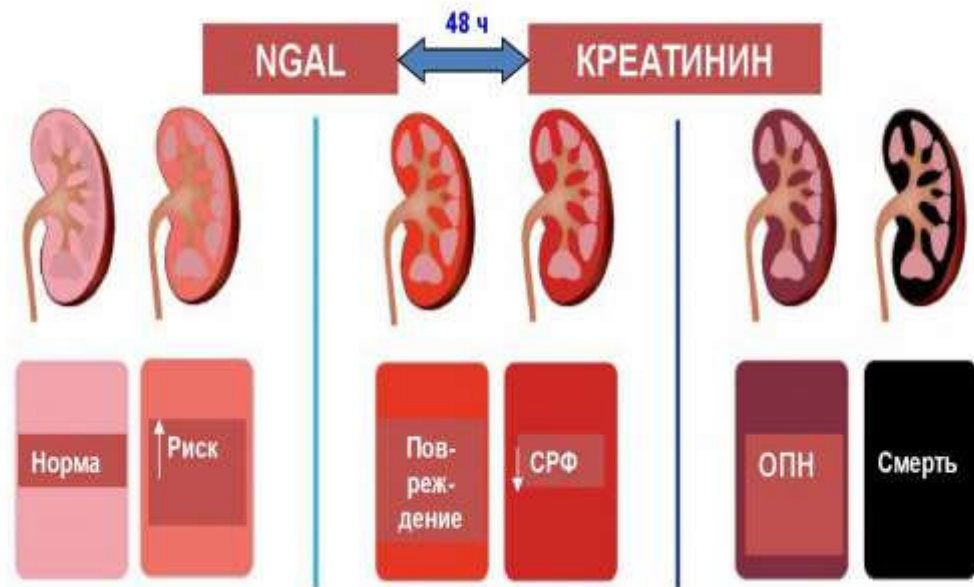


Рисунок 1.2 - NGAL на 24-48 годин випереджає підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові.

NGAL є ефективним та незалежним від швидкості клубочкової фільтрації біомаркером для виявлення ранньої стадії ураження нирок у хворих з хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Маркер достовірно корелює з тяжкістю пошкодження нирок. Пацієнти з прогресуючою ХНН мають підвищений NGAL як в плазмі крові так і в сечі (u-NGAL) у порівнянні з пацієнтами, у яких цієї прогресії немає [23, 104]. Рівень NGAL в сечі та крові може бути більш чутливим і специфічним маркером, ніж альбумінурія, і також є корисним біомаркером для запобігання або зменшення тяжкості порушення ниркової функції [52]. Рівень сироваткового NGAL відображає так званий

системний пул, який фільтрується в клубочках з метою захисту проксимальних відділів нефрона, потім назад реабсорбується, забезпечуючи таким чином "системну" циркуляцію. Вираженість атрофії канальців найбільш точніше відображає екскреція NGAL з сечею [46].

В сечі NGAL може з'являтися тоді, коли виникає пошкодження проксимальних канальців за рахунок зростання синтезу NGAL *de novo* в дистальних відділах нефрона, що вказує на розвиток гострої ниркової недостатності (ГНН). Високий рівень, саме за рахунок синтезу, доводить про наявність масивного збільшення (в 1000 разів) мРНК в товстій частині висхідної петлі Генле і збірних трубочках. При ГНН NGAL акумулюється в 50% випадків в кортикальній частині петлі Генле і в сечі експресується пропорційно ступеня ураження нирок [46, 52, 102, 107], (рис.1.3).

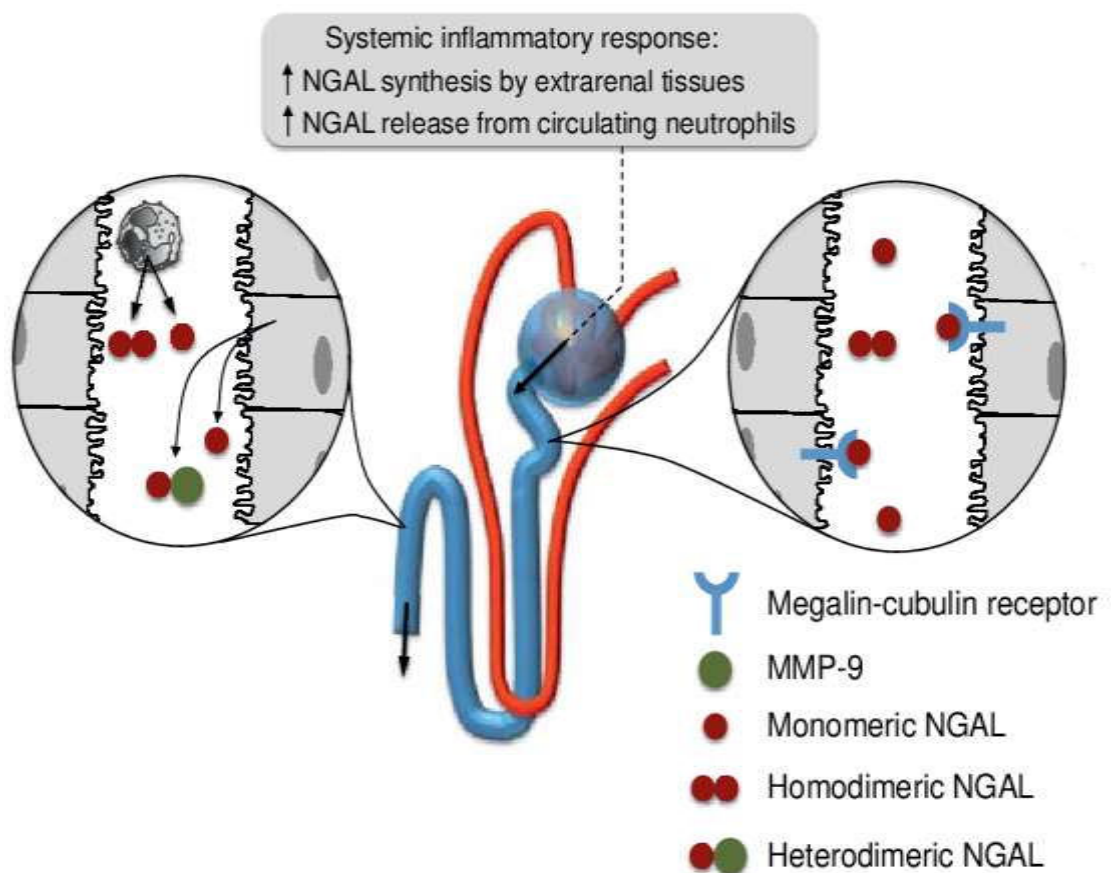


Рисунок 1.3 - Системна запальна реакція

$\beta 2$ -мікроглобулін є низькомолекулярним білком, який присутній в якості легкого ланцюга антигену головного компонента гістосумісності- HLA на поверхні ядерних клітин. Його рівень у крові відображає клітинний оборот і проліферацію лімфоцитів, в яких він представлений у великій кількості. З крові $\beta 2$ – мікроглобулін елімінується в нирках, де він піддається фільтрації і потім практично повній реабсорбції і катаболізму в проксимальних каналцях. Саме тому $\beta 2$ -мікроглобулін є раннім маркером ушкодження саме проксимальних каналців нирок. В нормі виділяється лише незначна кількість даного маркера. При пошкодженні клітин проксимальних каналців, внаслідок ниркової недостатності, екскреція $\beta 2$ - мікроглобуліну з сечею зростає [59, 85], (рис.1.4).

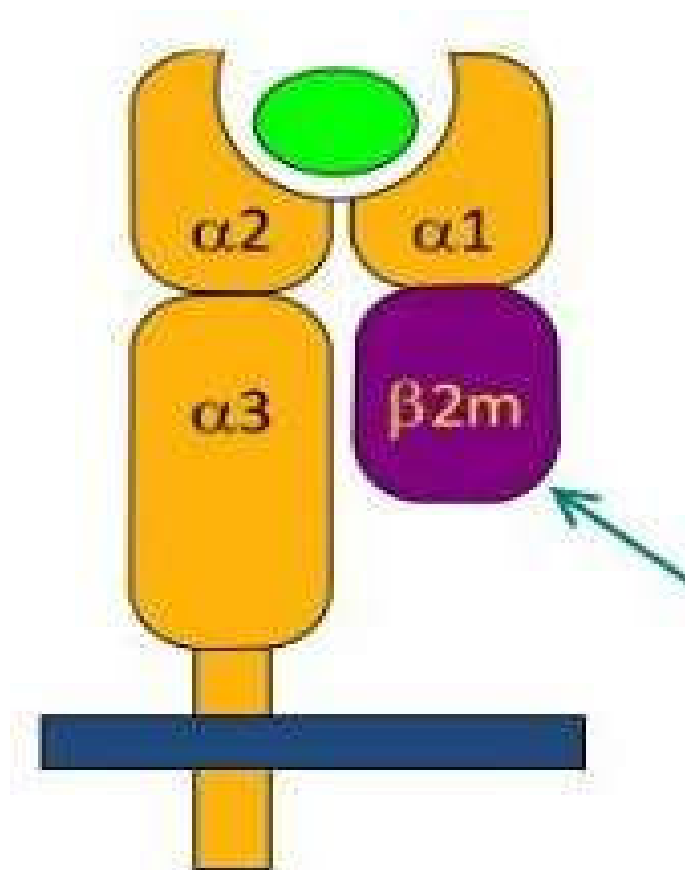


Рисунок 1.4 - Легкий ланцюг антигену головного компонента гістосумісності - HLA на поверхні ядерних клітин

В клінічній практиці рівень $\beta 2$ –мікроглобуліну є корисним показником розвитку захворювання та оцінки терапії. Вимірювання $\beta 2$ –мікроглобуліну в сироватці та сечі дозволяє диференціювати активацію лімфатичної системи та порушення функції нирок [71, 101, 137].

Інтерлейкин- 1β (IL- 1β) є багатофункціональним цитокіном з широким спектром дії і грає ключову роль у розвитку і регуляції неспецифічного захисту і специфічного імунітету, один з перших включається в відповідну захисну реакцію при дії патогенних факторів таких як інфекція, дія мікробних токсинів і запальних агентів [83, 94, 115], (рис.1.5).

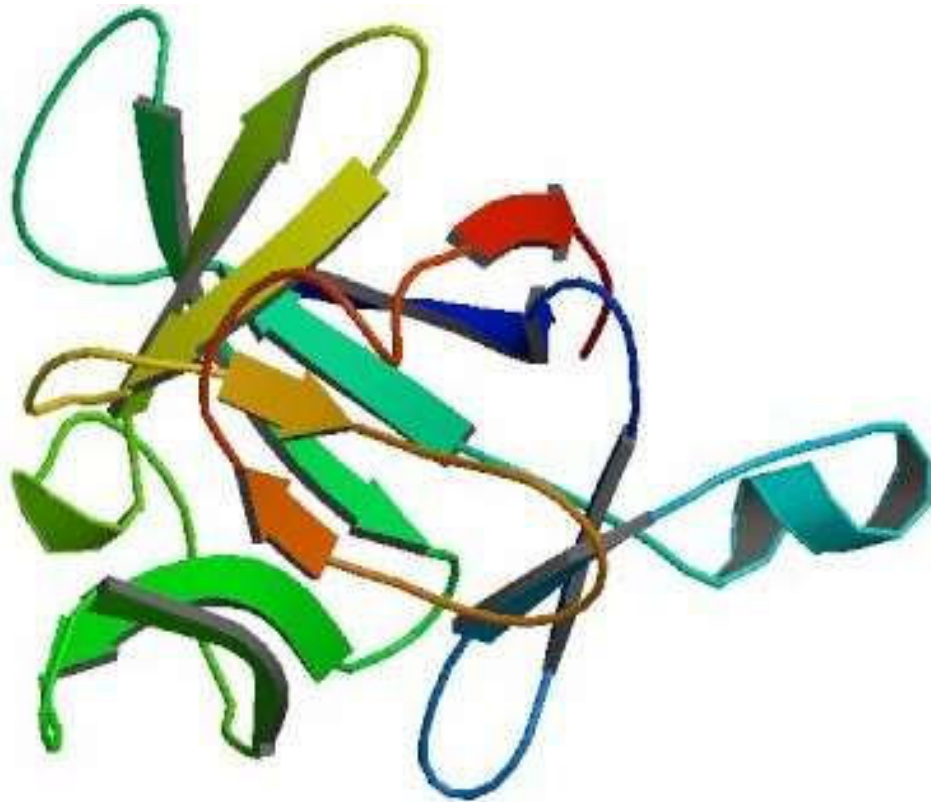


Рисунок 1.5 - Структура IL - 1β

За даними Dinarello C.A. (1994), IL- 1β в основному продукується стимульованими моноцитами і макрофагами, а також, в меншій мірі, деякими типами клітин, включаючи нейтрофіли, кератиноцити, епітеліальні і ендотеліальні клітини, лімфоцити і фібробласти [84], (таблиця 1.5).

Таблиця 1.5 – Властивості IL-1 β
(за даними Dinarello С.А.)

Ефект	Клітина-мішень
Синтез простагландинів та подальше підвищення температури тіла	Клітини гіпоталамусу
Синтез білків гострої фази запалення	Гепатоцити
Проліферація, активація	Макрофаги, фібробласти, остеобласти та епітелій
Посилення процесів реабсорбції у кістках	Остеокласти

Моноцитарний хемотоксичний фактор (MCP-1) відноситься до великого сімейства хемотоксичних цитокінів. Дослідження MCP-1 як важливого елемента відповідної реакції організму на пошкодження ниркових структур є актуальним. MCP-1 дозволяє залучати в зону ниркового пошкодження моноцити, макрофаги і дендритні клітини, реалізуючи повний спектр елементів імунологічної відповіді [6], (рис.1.6).

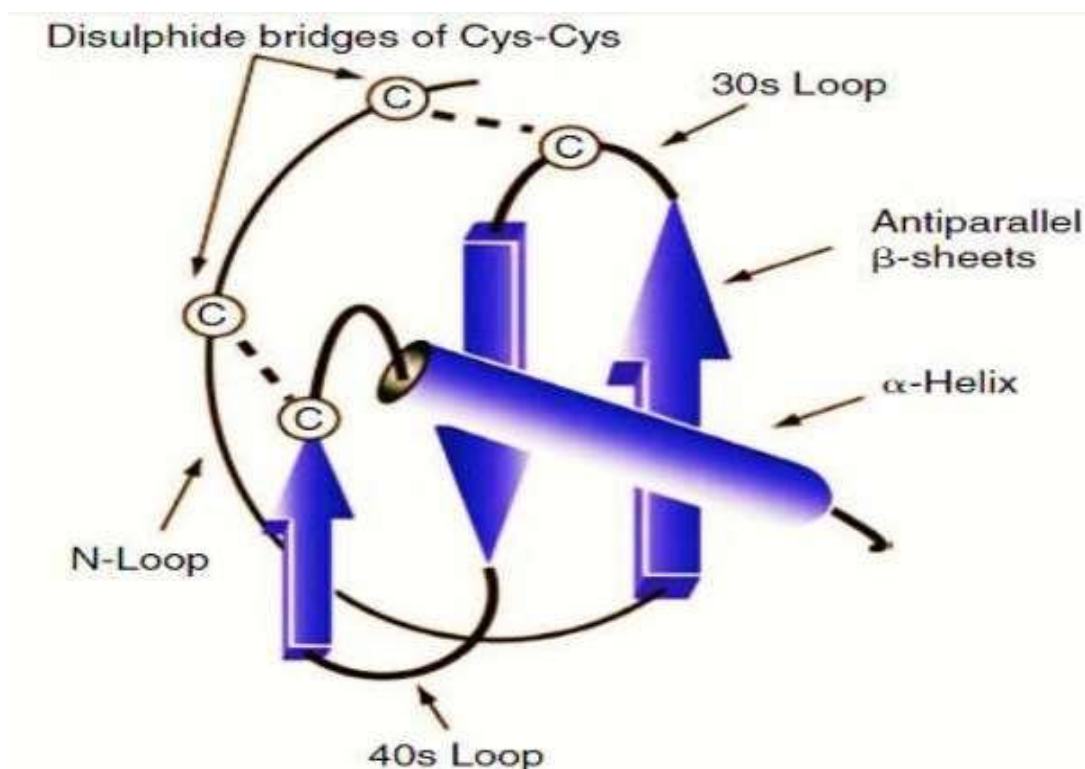


Рисунок 1.6 - Структура MCP-1

Встановлено, що підвищення тиску в клубових капілярах, що спостерігається при нирковій недостатності, супроводжується розтягуванням мезангіальних клітин і підвищення експресії MCP-1 [111]. Підвищена експресія MCP-1 в нирковій тканині корелює з розвитком тубулоінтерстиціального фіброзу [119].

Блокада ниркових ефектів MCP-1 може надавати позитивний вплив на темпи прогресування ниркової недостатності, сприяти попередженню розвитку гломерулосклерозу і інтерстиціального фіброзу при обструктивній уронефропатії [6, 95].

Таким чином, літературні наукові дані вказують, що саме ферментні тести відображають пошкодження нирок навіть тоді, коли зміни в клініко-лабораторних показниках мінімальні [15,36].

Саме подальші більш точніші дослідження зможуть допомогти у виявленні ранніх ознак даного патологічного стану до виникнення клінічних та загальнолабораторних змін, що в свою чергу призведе до значного зниження

ризика незворотніх ускладнень, які можуть призвести не лише до інвалідності, але й до смерті хворого.

Інфекція сечових шляхів відноситься до найбільш розповсюджених інфекційних захворювань [53]. Поєднання порушень уродинаміки верхніх сечових шляхів і інфекційно–запального процесу створює так зване замкнуте коло. При порушенні уродинаміки спостерігається приєднання пієлонефриту. Тоді як інфекційно–запальні процеси зі склеротичними змінами в самій нирці призводять до порушенню відтоку сечі. У більшості хворих СКХ був виявлений хронічний або гострий пієлонефрит. Хронічний пієлонефрит сприяє рецидивам і ускладнюється нефролітіазом у 85% хворих. Лікарські дії повинні бути спрямовані на виявлення обструкції, з'ясування функціонального стану ураженої та контралатеральної нирки, а також раннього виявлення інфекційно–запального процесу. При відсутності раннього виявлення та адекватного лікування інфекційно–запального процесу на фоні зниженої імунної реактивності організму ускладнення може перейти в гнійно–септичну форму [10, 53]. Рання діагностика, своєчасно поставлений діагноз та визначення тактики лікування СКХ грають велику роль в кінцевому результаті захворювання і в кілька разів скорочують ускладнення з боку нирок [18]. За даними Кузьменко В.В. та співавт. (2007) доведено, що відновлення ниркових функцій відбувається лише тоді, коли обструкція верхніх сечових шляхів усунена не пізніше, ніж через 24 години після початку гострого пієлонефриту [34]. За деякими літературними даними, не завжди можливо провести паралелі між тяжкістю захворювання та змінами з боку лейкоцитів і лейкоцитарної формули крові. У ослаблених хворих, при важко протікаючій інфекції, лейкоцитоз може бути відсутнім, а іноді спостерігається лейкопенія. Це пов'язано з пригніченим захисної системи організму [49]. В останні роки велика увага приділяється пошуку так званих біомаркерів гострого та хронічного ниркового пошкодження, а також визначення ролі цитокінів у виникненні запальної реакції, що дозволяють виявити патологічні зміни в нирках на ранніх етапах і встановити їх характер, більш точно визначити

стадію процесу, оцінити вираженість запалення і інтенсивність фіброгенезу [28,45,52]. Таким чином, літературні наукові дані вказують, що ризик розвитку інфекційно-запального процесу в нирках, при порушенні уродинаміки, досить високий. Подальші більш точніші дослідження зможуть допомогти у виявленні ранніх ознак даного патологічного стану до виникнення клінічних та загальнолабораторних змін.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн досліджуваних хворих

Дослідження проводилось на базі урологічного відділення КУ «Лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, що є клінічною базою кафедри урології Запорізького державного медичного університету.

Критерії включення у дослідження:

- жінки та чоловіки з діагнозом сечокам'яна хвороба у віці 18-90 років;
- наявність каменя/каменів в сечоводі (різної локалізації);
- інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність супутньої соматичної патології в активній стадії;
- наявність онкологічних захворювань, які потребують проведення необхідної специфічної терапії;
- відсутність інформованої письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Дослідження ґрунтувалось на аналізі результатів обстеження та лікування, відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України, 142 пацієнтів за період з 2018 по 2019 рр.

До основної клінічної групи увійшло 70 пацієнтів на сечокам'яну хворобу, яким було виконано імуноферментний аналіз сечі з визначенням рівня предикторів запалення. Для визначення референтних значень було обстежено 30 умовно клінічно здорових осіб. Чоловіки склали 59 (59,0%), жінки – 41 (41,0%).

З метою визначення перебігу пієлонефриту і віддалених ускладнень після проведеного консервативного лікування, без визначення результатів

предикторів пошкодження нирок, був проведений ретроспективний аналіз історій хвороб 42 пацієнтів на СКХ.

Розподілення 70 пацієнтів проводилось за результатами імуноферментного аналізу сечі.

Усіх пацієнтів та здорових осіб, які увійшли до проведеного дослідження, було розподілено на III клінічні групи:

I – хворі на сечокам'яну хворобу, яким виконували ІФА сечі, (n=70).

Середній вік 46,0 (32,0;61,5).

Подальший розподіл пацієнтів цієї групи було виконано за результатами ІФА і загальнолабораторних досліджень з обов'язковим урахуванням клінічних та анамнестичних даних, а саме:

IA – хворі, у яких предиктори запалення були в межах норми або відмічалось підвищення одного з трьох показників маркерів раннього пошкодження нирок (призначено консервативну терапію з подальшим загальноклінічним лабораторним контролем), (n=48);

IB – хворі, у яких відмічалось підвищення рівня двох та більше показників предикторів запалення (призначено невідкладне хірургічне лікування), (n=22);

II – порівняння – ретроспективний аналіз історій хвороб, що проводили консервативне лікування без визначення рівня предикторів запалення, (n=42). Середній вік 45,5 (33,0;57,0);

III – контрольна – умовно клінічно здорові особи, (n=30).

Середній вік 37,0 (28,0;51,0).

Розподіл хворих, які увійшли до дослідження, за віком:

20-43 роки – 44,3%, (n=31);

44-59 років – 31,4%, (n=22);

60-74 роки – 21,4%, (n=15);

75-90 років – 2,9%, (n=2).

Жителів міста було 58 (82,9%), сільських мешканців – 12 (17,1%).

Із 70 пацієнтів, у 58 (82,9%) камінь знаходився в нижній третині сечоводу. В інших клінічних випадках: у 7 (10,0%) хворих камінь діагностували в середній третині сечоводу, у 5 (7,1%) – камінь в верхній третині сечоводу.

При аналізі бактеріологічного дослідження сечі лише у 12 (17,1%) хворих було виявлено ріст патогенної мікрофлори від 10^3 до 10^5 КУО/мл. Найчастіше було діагностовано *Escherichia coli* – у 8 (66,7%) пацієнтів, *Enterococcus faecium* – у 3 (25,0%) хворих та *Pseudomonas aeruginosa* – лише у 1 (8,3%) особи, (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1-Результати бактеріологічного аналізу сечі у хворих
І групи, n, %

Хворі (n, %)	Збудники (І гр., (n=70))	Чутливість до антибактеріальних препаратів
8 (66,7%)	<i>Escherichia coli</i>	Цефалоспорини; Фторхінолони.
3 (25,0%)	<i>Enterococcus faecium</i>	Цефалоспорини; Аміноглікозиди; Фторхінолони.
1 (8,3%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефалоспорини III покоління; Фторхінолони; Аміноглікозиди.

Усім хворим була відкоригована антибактеріальна терапія згідно до чутливості збудника.

Супутню патологію було діагностовано у 17 (24,3%) хворих. Найчастіше спостерігалось захворювання серцево-судинної системи – у 10 (58,8%) пацієнтів, легенева система – у 2 (11,8%) хворих, сечостатева система – у 1 (5,9%) особи та цукровий діабет II типу в стадії субкомпенсації – у 4 (23,5%), (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2- Розподіл хворих I групи за супутніми захворюваннями,
n, %

Хворі (n, %)	Супутні захворювання (I гр., (n=70))
3 (17,6%)	Ішемічна хвороба серця: кардіосклероз. Серцева недостатність I ст. Гіпертонічна хвороба II ст.
1 (5,9%)	Ішемічна хвороба серця: миготлива аритмія
1 (5,9%)	Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги. Серцева недостатність I ст.
5 (29,4%)	Гіпертонічна хвороба II ст. 2 ст.
1 (5,9%)	Рак легень
4 (23,5%)	Цукровий діабет, тип II, середньої тяжкості, стадія субкомпенсації
1 (5,9%)	Хронічний бронхіт, стадія ремісії
1 (5,9%)	Склероз передміхурової залози. Хронічна затримка сечі.

Усім хворим до та після лікування основного захворювання проводилась консультативна допомога відповідними спеціалістами з призначенням підтримуючої терапії.

2.2 Методи дослідження

Усім хворим було проведено збір анамнестичних даних та комплексне клініко–лабораторне обстеження, яке включало:

- скарги хворого;
- аналіз анамнезу захворювання;
- імуноферментний аналіз сечі (IL-1 β ; β_2 –мікроглобулін, людський ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою (NGAL), моноцитарний хемотоксичний фактор (MCP-1));
- результати загальноклінічних лабораторних досліджень крові та сечі;
- біохімічне дослідження крові;
- бактеріологічне дослідження сечі;
- апаратна діагностика (ультразвукове, рентгенологічне та томографічне дослідження нирок та сечових шляхів-за показниками).

2.2.1 Імуноферментні методи дослідження

За методом імуноферментного аналізу (ІФА) усім хворим (n=70) та здоровим особам (n=30), які увійшли до дослідження, визначали концентрацію маркерів раннього пошкодження нирок у сечі, а саме β_2 –мікроглобуліну, людського ліпокаліну, асоційованого з нейтрофільною желатиназою (NGAL), IL-1 β та моноцитарного хемотоксичного фактору (MCP-1) у перші часи госпіталізації хворого для оцінки ниркового пошкодження та розвитку інфекційно-запального процесу в нирках на ранніх етапах і встановлення їх характеру, а також для більш точнішого визначення стадії процесу [28,45,52].

Концентрацію маркерів раннього пошкодження нирок в сечі досліджували методом ІФА з використанням специфічних наборів.

Використання біологічного матеріалу для дослідження виконувалось відразу після забору. Для запобігання домішків, які могли б призвести до помилкових показників, проводилось центрифугування зразків сечі протягом 10-15 хвилин при 1500 оборотів за хвилину (модель: Центрифуга СМ-6М). Вимірювання оптичної щільності проводилось при довжині хвилі 450 нм за допомогою *планшетного рідера Multiscan EX (ThermoLabsystems, США)*.

Для вимірювання β_2 - мікроглобуліну в біологічних рідинах (сечі) використовували імуноферментний аналіз з використанням набору *Orgentec Diagnostika GmbH (Німеччина)*. β_2 -мікроглобулін, який був присутній у зразках пацієнтів, зв'язувався з антитілом утворюючи комплекс антиген–антитіло. Інтенсивність кольору прямо пропорційно залежала від концентрації антитіл, які були присутні у вихідному зразку. Результати були виражені в мкг/мл.

Процедура виконання тесту:

Піпеткою 100 мкл калібратори, контролю та зразки пацієнтів вносили до лунок та інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Далі промивали мікролунки тричі 300 мкл промивного розчину.

Наступним етапом проводилось розподілення 100 мкл кон'югату ферменту в кожен лунку, після чого впродовж 15 хвилин проводили інкубацію при температурі 25-28°C. Далі виконувалось додавання в кожен лунку 100 мкл субстрату ТМВ з подальшою інкубацією впродовж 15 хвилин.

Кінцевим етапом було додавання 100 мкл стоп-розчину до кожної лунки, інкубаційний час тривав 5 хвилин. Зчитували оптичну щільність при 450 нм з наступним розрахунком результатів. Після чого, виконувалось ділення всіх показників на коефіцієнт розведення (/10).

З використанням набору Human IL-1beta Platinum ELISA (Північна Америка) був проведений імуноферментний аналіз (ІФА) для вимірювання IL-1 β . Всі результати були виражені в пг/мл.

Першим етапом виконувалось промивання мікролунок 400 мкл промивного розчину двічі з ретельною аспірацією вмісту через 10-15 секунд. Далі виконували стандартне розведення шляхом додавання 100 мкл розріджувача проби до всіх стандартних лунок. Змішування вмісту лунок виконувалось шляхом аспірації та переносу 100 мкл в наступні лунки. Дану процедуру проводили п'ять разів створюючи, тим самим, стандартне розведення в межах від 250 пг/мл до 3,9 пг/мл. Наступним етапом було додавання 50 мкл біотин-кон'югату до всіх лунок з подальшою інкубацією при кімнатній температурі протягом двох годин. Після чого, проводили промивання 400 мкл промивного буферу тричі з ретельною аспірацією вмісту через 10-15 секунд.

Наступним кроком додавали 100 мкл розведеного стрептовидин-пероксидази до всіх лунок з покриттям клейкою плівкою з подальшою інкубацією при температурі 25-28⁰С протягом однієї години. Після, знов виконували промивання всіх лунок тричі та переходили до наступного етапу, після ретельної аспірації, який включав в себе введення 100 мкл субстратного розчину ТМВ до всіх лунок. Далі проводилась інкубація протягом 10 хвилин при кімнатній температурі.

Для зупинки реакції ферменту додавали 100 мкл стоп-розчину до кожної лунки. Зчитування абсорбції кожної лунки виконувалось на спектрофотометрі з використанням 450 нм, як первинної довжини хвилі. Кінцевим етапом було зчитування отриманих результатів. Концентрацію, яку було прочитано зі стандартної кривої, помножили на коефіцієнт розведення (x2).

Вимірювання людського ліпокаліну, асоційованого з нейтрофільною желатиназою (NGAL) в біологічних рідинах (сечі) виконувалось імуноферментним аналізом з використанням набору Human NGAL ELISA KIT. Результати були виражені в нг/мл.

Першочергово було перенесено 100 мкл в двох стандартних примірниках, зразках та контрольних елементів у відповідні лунки з

подальшою інкубацією впродовж години при кімнатній температурі. Далі додавали 200 мкл розчину для промивання в кожному лунку з наступною аспірацією через 15-20 секунд. Вищезазначену процедуру виконували тричі. Після додавали 100 мкл розбавленого індикатора до кожної лунки, накривали плівкою та інкубували протягом години при температурі 25-28⁰С. Потім знов 200 мкл розчину для промивання піпетували в кожному лунку, чекали впродовж 20 секунд з подальшою аспірацією розчину. Промивання повторювали тричі.

Наступним етапом додавали 100 мкл розведеної стрептовидин–пероксидази до кожної лунки, накривали плівкою та впродовж години проводили інкубацію. Знов тричі виконували процес промивання, ідентичний вищеописаній методиці з подальшим додаванням 100 мкл субстрату ТМВ до кожної лунки і інкубуванням 30 хвилин при кімнатній температурі.

Для припинення реакції додавали 100 мкл стоп–розчину. Зчитування абсорбції кожної лунки виконували з використанням 450 нм, як первинної довжини хвилі. Кінцевим етапом було зчитування та інтерпретація результатів. Концентрацію, яку було прочитано зі стандартної кривої, помножили на коефіцієнт розведення (x20).

Для вимірювання моноцитарного хемотоксичного фактору (MCP-1) в біологічних рідинах (сечі) був використаний імуноферментний аналіз з використанням набору Human MCP-1 Platinum ELISA (Північна Америка). Всі результати були виражені в пг/мл.

Всі реагенти та зразки, які використовували для ІФА, були кімнатної температури. Промивання лунок виконувалось двічі промивним розчином в об'ємі 400 мкл в кожному лунку з ретельною аспірацією вмісту через 10-15 секунд. Після останньої стадії промивки, порожні лунки ретельно просушували.

Для стандартного розведення додавали 100 мкл розчину для аналізу з послідовним змішуванням вмісту мікролунок шляхом повторної аспірації. Цю процедуру повторювали 5 разів, тим самим створюючи два ряди людського MCP -1 стандартних розведень в межах від 1000,0 до 15,6 пг/мл.

Наступним кроком додавали 50 мкл HRP–кон’югату до всіх мікролунок та проводили інкубацію протягом двох годин з подальшим використанням промивного розчину тричі для промивання, в об’ємі 400 мкл. Аспірацію розчину проводили через 10-15 секунд. Потім вводили 100 мкл субстратного розчину ТМВ до всіх лунок та інкубували 10 хвилин.

Коли найвищий стандарт розробив темно–синій колір додавали 100 мкл стоп–розчину у кожен мікролунки для зупинки реакції ферменту. Абсорбцію кожної мікролунки зчитували на спектрофотометрі, використовуючи 450 нм, як первинної довжини хвилі.

Фінальним етапом виконувалось зчитування результатів. Концентрацію, яку було зчитано зі стандартної кривої, множили на коефіцієнт розведення (x5).

2.2.2 Загальноклінічні лабораторні і біохімічні методи дослідження

Усім хворим (n=70) та здоровим особам (n=30) проводили дослідження загального аналізу крові для визначення наявності інфекційно-запального процесу та ступеню порушення функції нирок в цілому [13].

Зменшення рівня клубочкової фільтрації та розвиток ниркової недостатності оцінювали за показниками креатиніну у сироватці крові за формулою Кокрофта-Голта та MDRD.

Формула Кокрофта-Голта має вигляд:

$$\text{Кліренс креатиніну} = \frac{(140 - \text{вік}) * (\text{вага, кг})}{\text{креатинін сироватки} \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right) * 0,81} * (0,85, \text{ якщо пацієнт жінка})$$

(2.1)

Формула MDRD має вигляд:

$$\begin{aligned} \text{Швидкість клубочкової фільтрації} = \\ 186,3 \times (\text{креатинін в мкмоль/л} / 88,4)^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203} \times (0,742, \text{ якщо пацієнт жінка}) \\ \times (1,21, \text{ якщо пацієнт темношкірий}) \end{aligned} \quad (2.2)$$

Взяття біологічного матеріалу (крові) здійснювалось натще серце з серединної ліктьової вени в ранковий час. За 12 годин до дослідження рекомендувалось виключити прийом їжі, обмежити фізичну активність, а також, за можливістю, виключити прийом ліків.

При дослідженні загального аналізу сечі, перш за все, виконувався ретельний туалет зовнішніх статевих органів. Сечу збирали при сечовипусканні до стерильного посуду вранці. Для дослідження використовували середню порцію сечі, яка є більш інформативнішою.

Після забору, матеріал доставляли в лабораторію протягом перших двох годин, щоб уникнути хибних показників.

2.2.3 Бактеріологічне дослідження сечі

Для визначення максимально точної та розгорнутої картини мікрофлори сечової системи у 70 хворих було виконано дослідження сечі бактеріологічним методом при госпіталізації до стаціонару та після проведеного лікування.

При плановому дослідженні, щоб уникнути хибних результатів, хворим було рекомендовано дотримуватися дієтичного харчування не менше ніж чотири дні до виконання аналізу, максимально знизити ризик виникнення фізичного перенавантаження, впродовж трьох діб утримуватися від статевих відносин, а також припинити прийом ліків, якщо це можливо.

Перед забором сечі виконувався туалет зовнішніх статевих органів. Для дослідження використовували середню порцію сечі. Зразок у стерильному посуді доставляли до лабораторії в перші 1-2 години після забору.

Матеріал розміщували в сприятливе живильне середовище для росту та розвитку мікроорганізмів де він знаходився впродовж 5-7 діб.

Далі виконувалась інтерпретація результатів, де визначався вид патогенних мікроорганізмів та ступінь бактеріурії, а також визначення чутливості до антибактеріальних препаратів.

2.2.4 Апаратна діагностика

Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок та сечових шляхів було виконано у 70 хворих, під час госпіталізації та в динаміці, на апараті Mindray DC – 7, (Китай), у 2D-режимі, зазвичай на боці.

При високому розташуванні нирок для більш чіткої візуалізації ниркової миски, сечоводів та сечового міхура сканування проводилось через живіт.

Під час проведення дослідження нирок та сечовивідних шляхів визначались наступні параметри:

- розташування, форма, структура, розмір та наявність ехопозитивних акустичних тіней (конкрементів), їх розташування, розмір, кількість.

Кольорове доплерівське картування (КДК) було виконано, перш за все, для візуалізації сечовідно-міхурового викиду сечі з визначенням їх частоти та інтенсивності, а також точної локалізації вічка сечоводу. Під час його проведення хворий знаходився в різному положенні, в залежності від візуалізації досліджуваної нирки та сечовивідних шляхів. Для кількісного оцінювання викиду сечі використовували криву з максимальним значенням швидкості та тривалості. Для вивчення швидкості кровотоку в ниркових судинах, їх будову, використовували В-режим. За допомогою якого визначали максимальну та мінімальну швидкість ($V_{\max}$ та $V_{\min}$ протягом усього серцевого

циклу, пульсаційний індекс Гослінга ($PI = [V_{max} - V_{min}] / TAMx$, ($TAMx$ - середня швидкість протягом серцевого циклу), індекс резистентності ($PI = [V_{max} - V_d] / V_{max}$, (V_d - мінімальна швидкість кровотоку в діастолі).

Рентгенологічне дослідження виконувалось 70 пацієнтам, які увійшли до I клінічної групи, а також 42 хворим, які увійшли до II групи (порівняння) на стаціонарній рентгенологічній установці «Calypso F», (Германія), яка дозволяє виконувати всі види графічних досліджень в положенні стоячи, сидячи та лежачи.

Апарат оснащений сучасним височастотним генератором (50 кВт), що забезпечує точно дозований вихід рентгенпроменів для отримання якісних знімків і зниження променевого навантаження на пацієнта.

Під час виконання оглядової рентгенографії оцінювали:

- положення, форму, величину нирок;
- наявність тіней конкрементів у нирках та сечових шляхах (за винятком рентгенонегативних каменів).

Для контрастного рентгенологічного обстеження використовували йодовмісні препарати, які мали здатність поглинати рентгенівські промені.

Екскреторна урографія дозволяла оцінити:

- функціональний стан нирок;
- локалізацію каменів;
- аномалію розвитку нирок та сечових шляхів.

Комп'ютерну томографію сечової системи, у 6 хворих, проводили на комп'ютерному томографі «Toshiba Astelion 16», (Японія).

Технічні умови дослідження: виконувався збір даних 16 зрізів, товщиною 0,5 мм для кожного обороту при ширині захвату до 32 мм.

Спіральну комп'ютерну томографію-урографію виконували за допомогою введення в ліктьову вену контрастної речовини з подальшим скануванням на 10-15 хвилині в положенні лежачи на животі.

Для визначення структурної щільності конкременту виконували спіральну комп'ютерну томографію-денситометрію у одиницях Хаунсфілда.

2.3 Методи лікування.

У залежності від результатів ІФА сечі (які б вказували на наявність або відсутність інфекційно-запального процесу та розвиток ниркової недостатності) з урахуванням загального стану хворого, клінічного перебігу захворювання, результатів загальнолабораторних та апаратних методів дослідження (анатомо-функціональний стан нирок та сечоводів; розмір, локалізацію та хімічний склад каменю) була визначена подальша тактика лікування.

2.3.1 Консервативне лікування хворих сечокам'яною хворобою

Консервативна терапія була призначена 48 хворим, у яких після проведеного ІФА рівень предикторів запалення був у межах норми або відмічалось підвищення одного з трьох маркерів, яка ґрунтувалась на призначенні першочергової невідкладної допомоги при нирковій колькі, такої як спазмолітичні препарати внутрішньом'язово (но-шпа 60 мг/добу, спазмолгон 15 мл/добу) протягом 1-3 діб з метою:

- усунення спазму гладких м'язів;
- зниження частоти спастичних скорочень за рахунок пригнічення ферменту фосфодіестерази.

З метою дезінтоксикації, відновлення водно-електролітного балансу та підтримки і регуляції осмотичного тиску призначалась інфузійна терапія (хлорид натрію 0,9%; розчин Рінгера) протягом 3-5 днів внутрішньовенно крапельно зі швидкістю інфузії 60-80 крапель/хвилину.

В комбінації з медикаментозними призначеннями використовувалась фізіотерапія 32 пацієнтам з наявністю каменю в сечоводі, а саме ампліпульсотерапія та індуктотермія, з лікувальною метою.

Ампліпульсотерапія виконувалась 19 хворим апаратом «Ампліпульс-4» зі змінними синусоїдальними струмами частотою 2000-10000 Гц та модульованими коливаннями в межах 10-150 Гц.

Дана процедура призначалась з метою усунення набряку, що сприяло зменшенню больового синдрому та спазму кровоносних судин і покращенню живлення тканини.

Хворого розміщували на кушетці в горизонтальному положенні для досягнення максимального розслаблення м'язів. Розмір та форму електродів вибирали в залежності від осередку ураження. Вплив проводили одним або двома видами модуляції. Інтенсивність струму визначали індивідуально з появою вираженого відчуття вібрації. Середня тривалість процедури була приблизно 15 хвилин. Після чого, хворому рекомендували 30-хвилинний відпочинок. Курс лікування становив 5–10 процедур [48].

Індуктотермія призначалась 13 пацієнтам апаратом «ІКВ-4» з частотою коливань магнітного поля 13,56 МГц, яка відповідала довжині хвилі 22,12 м і відносилась до діапазону коротких хвиль.

Під час використання даної процедури в глибоких тканинах виникало посилення кровообігу і лімфообігу, що стимулювало протизапальну дію, підвищувався процес метаболізму, зменшувалась збудливість нервової системи та стимулювались репаративні процеси. При проведенні індуктотермії всі хворі знаходились в горизонтальному положенні. Для уникнення концентрації навколо пацієнта силових ліній магнітного поля металеві прилади були зняті. Процедуру дозували за інтенсивністю теплового відчуття, яке виникало у хворого, так як показання апарату не дозволяли заміряти кількість енергії, яка поглинається тілом. Тривалість процедури коливалась від 15 до 30 хвилин. Повний курс лікування складав 10-15 процедур [48].

З перших днів госпіталізації призначались препарати рослинного походження (Канефрон-Н по 2 капсули тричі на добу) впродовж 2 місяців з метою нормалізації тонуусу гладкої мускулатури, зниження запального

процесу в сечових шляхах та нирках, виведення фрагментів конкрементів завдяки фармакологічним властивостям, а саме:

- антибактеріальним;
- сечогінним;
- антиоксидантним.

Консервативна терапія проводилась протягом 5-7 діб під динамічним контролем (кожні 3 дні) ІФА сечі (IL-1 β ; β_2 -мікроглобулін, людський ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою (NGAL)), загальноклінічних аналізів крові (визначення рівня лейкоцитів, паличкоядерних, ШОЕ та креатиніну) та обов'язковим апаратним контролем (УЗД та КДК) з метою виключення повної обструкції.

При самотійному невідходженні конкременту впродовж 5-7 діб хворим призначалось планове хірургічне втручання. При загостренні обструктивної симптоматики хворі переводились до групи невідкладного оперативного втручання.

2.3.2 Оперативне лікування хворих сечокам'яною хворобою

При наявності ознак інфекційно-запального процесу (в I добу госпіталізації), який був діагностований за показниками предикторів пошкодження (підвищення рівня 2-х та більше) в поєднанні з обструкцією сечових шляхів зі стійким больовим синдромом хворим виконувалось невідкладне хірургічне втручання (n=22) в обсязі:

- контактна уретеролітотрипсія (КЛТ), (n=9), що склало 40,9%;
- уретеролітоекстракція, (n=8), що склало 36,4%;
- дистанційна літотрипсія (ДЛТ), (n=4), що склало 18,2%;
- перкутанна нефростомія + дистанційна літотрипсія, (n=1), що склало 4,5%.

Вибір методу оперативного лікування залежав від локалізації конкременту, його розміру, вираженості інфекційно-запального процесу, функції нирки та анатомічних особливостей сечових шляхів та нирок.

Під час виконання уретероскопії оцінювали:

- стан уретри;
- порожнини сечового міхура;
- просвіту сечоводу;
- внутрішню поверхню ниркової балії.

В операційній хворий знаходився в горизонтальному положенні з відведеною та низько розташованою контрлатеральною кінцівкою, що значно полегшувало свободу руху хірургу.

Перш за все, уретероскопія починалась зі стандартної цистоскопії для визначення анатомії уретри і порожнини сечового міхура. Особлива увага приділялась кількості і локалізації вічок сечоводів.

Через робочий канал цистоскопу проводили стандартний провідник з прямим гнучким кінчиком.

Наступним етапом було проведено тубус уретероскопу по просвіту уретри в порожнину сечового міхура. Після візуалізації вічка з провідником уретероскоп заводили крізь його просвіт і далі по сечоводу. Під час процедури проводився огляд внутрішньої поверхні сечоводу і ниркової миски.

При виявленні конкременту оцінювали розмір та розташування. Після проводились необхідні лікувальні маніпуляції з дробленням або екстракції конкременту. Після маніпуляції, в залежності від ступеня складності і травматичності, всім хворим встановлювався сечовідний катетер (на 12-24 години) або стент (на більш довший період) для здійснення дренажної функції.

Катетеризація нирки виконувалась сечовідним катетером №5 (за шкалою Шар'єра) діаметром 1,66 мм та довжиною 710 мм.

Для проведення стентування нирки використовували поліуретановий стент з петлею PIGTAIL на обох кінцях, діаметром 5-8 Fr та довжиною 24-30 см (в залежності від анатомічних особливостей пацієнта). Обидва кінці мали

достатню кількість бокових отворів для забезпечення вільного току сечі. Під контролем зору уретероскоп обережно вводили через уретру в порожнину сечового міхура. За допомогою струни – провідника проводили стент в просвіт сечоводу. Нирковий кінчик завитка встановлювали в миску нирки, інший – в сечовий міхур, що забезпечувало його надійну фіксацію і запобігання можливої міграції. Стент виконував роль дренажу і забезпечував відтік сечі з нирки.

В післяопераційний період впродовж 2-3 днів пацієнти відмічали печіння і незначний біль при сечовипусканні, а також незначні домішки крові в сечі.

Контактну уретеролітотрипсію було проведено 9 (40,9%) пацієнтам з наявністю конкременту в сечоводі від 0,5 до 0,8 см під візуальним контролем лазерним літотриптором KARL STORZ, робоча напруга 115/230 В з перемінним струмом 50/60, частота імпульсів 6 ГЦ, енергія 0,8 Дж, максимальна робоча температура +24.

Дроблення відбувалось за рахунок сфокусованого лазерного випромінювання. Лазер направлявся до середини каменю, що провокувало його нагрівання і руйнування зсередини. Після виконували катетеризацію або стентування.

Висока ефективність даного виду контактної літотрипсії полягала в тому, що використовувалась безпечна довжина хвилі і навколишні тканини не пошкоджувались, а камінь не відскакував оскільки не було механічного впливу.

Уретеролітоекстракцію було виконано 8 (36,4%) хворим з конкрементами 0,5-0,6 см.

Видалення конкременту виконувалось за допомогою уретеропієлоскопу.

Ендоскоп під контролем оптичної системи підводили до каменя, виконували захват конкременту петлею з подальшим видаленням. Надалі виконувалась катетеризація або стентування.

Дистанційну літотрипсію (ДЛТ) було виконано 4 (18,2%) пацієнтам з наявністю конкременту в сечоводі (0,5-0,8 см). Був використаний апарат Storz Medical modulith SLK (кількість імпульсів 3200-4000 з частотою 2-3 Гц, потужністю 60-65 Одиниць).

Хворого розташовували на животі або на боці в залежності від акустичного вікна найкращої візуалізації. Потім під ультразвуковим наведенням визначався рівень стояння каменя з метою забезпечення прямого впливу ударних хвиль на нього.

Під час процедури дроблення конкремент постійно перебував під УЗ-прицілом з метою візуалізації дефрагментації каменя і утворення «кам'яної доріжки». Після проведеної процедури обов'язково виконувалось дренування нирки.

Перкутанна нефростомія з дистанційною літотрипсією була виконана 1 (4,5%) хворому з діагностований гнійно-обструктивним пієлонефритом. Конкремент був виявлений в верхній третині сечоводу, до 0,7 см. При спробі проведення катетеризації сечоводу у верхній третині була нездоланна перешкода.

Під час проведення перкутаної нефростомії пацієнт знаходився у положенні на животі. Оперативне втручання виконувалось під контролем УЗД та рентгену.

Першим етапом виконувався прокол пункційною голкою шкіри, підшкірної клітковини, м'язів і тканин нирки з ретельним контролем за моніторингом, щоб максимально точно потрапити в миску не приносячи шкоди іншим тканинам.

За допомогою дилататорів проводили поступове розширення нефростомічного каналу (10Fr).

Після введення нефростомічного катетеру в нирку було отримано стаз мутної сечі. Нефростому фіксували до шкіри одиничними швами та з'єднували із зовнішньою системою збору сечі з подальшим контролем її кількості. Наступним етапом було проведення дистанційної літотрипсії.

В післяопераційному періоді обов'язково проводився контроль артеріального тиску (АТ) та інших показників гемодинаміки.

В ранньому післяопераційному періоді усім хворим призначались антибактеріальні препарати широкого спектру дії з метою усунення інфекційно-запального процесу (цефтріаксон 3,0 г/добу; зацеф 3 г/добу; левофлоксацин 500 мг/добу) протягом 5-7 діб, внутрішньовенно.

В комбінації з антибактеріальними препаратами, призначалась протизапальна терапія для усунення запального процесу (німесулід 200 мг/добу) протягом перших 3 діб per os після проведеного оперативного лікування.

2.4 Статистична обробка результатів

Отримані результати заносились до бази даних Microsoft Excel 2010 та пройшли статистичну обробку за допомогою ліцензійного пакету програми Statistical 13.0 (номер ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J).

Перевірку даних на нормальність виконували за критерієм Шапіро-Уїлка. Результати представлені в вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q_{25} ; Q_{75}).

Різниця показників в незалежних групах оцінювалась за непараметричними критеріями Манна-Уїтні та Краскела-Уолліса. Вірогідними вважали результати відмінностей при рівні значущості $P \leq 0,05$.

В якості методів оцінки діагностичної здатності використовувались такі показники як чутливість (Se), специфічність (Sp) та точність (ACC), які визначалися за результатами логістичного регресійного аналізу та методом ROC –аналізу з побудовою ROC –кривої.

Результати проведених досліджень представлено в наступних розділах роботи.

Виходячи з вищезазначеного, всі клінічні матеріали дисертації ґрунтуються на сучасних методах дослідження.

Всі дані дисертаційної роботи оброблені за допомогою статистичного аналізу на нормальність та оцінку різниці показників в незалежних групах, а також оцінки діагностичної здатності, що дозволяє говорити про те, що вірна інтерпретація результатів дасть можливість сформулювати обґрунтовані наукові висновки та розробити практичні рекомендації.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Клінічна характеристика пацієнтів з сечокам'яною хворобою

Діагноз сечокам'яна хвороба у 70 хворих був встановлений при зверненні до стаціонару. Дослідження ґрунтувалось на аналізі результатів обстеження, анамнезу та клінічних даних.

При зверненні хворі скаржились на:

- нападоподібний біль в поперековій ділянці з іррадіацією за ходом сечоводу, в пахову ділянку та зовнішні статеві органи впродовж перших 12-24 годин, (100%);
- дизурію, яка спостерігалась у 54 пацієнтів, (77,1%);
- загальну слабкість – у 61 хворого, (87,1%).

При приєднанні інфекційно-запального процесу у пацієнтів спостерігалась лихоманка з підвищенням температури тіла до 39,0С. Дане ускладнення під час госпіталізації було виявлено у 12 хворих (17,1%).

Всі хворі I групи та здорові особи, які увійшли до III групи були подібні за віком. Статистично достовірно значущої різниці не було виявлено ($P \geq 0,05$), (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1 – Порівняння груп хворих та здорових осіб за віком,
Me (Q₂₅;Q₇₅)

Показник	Консервативне лікування (IA), (n = 48)	Оперативне лікування (IB), (n =22)	Контрольна група (III), (n = 30)	P
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Вік	46,0(32,0;61,5)	45,5(33,0;57,0)	37,0(28,0;51,0)	$\geq 0,05_{p\ 1A-1B}$ $\geq 0,05_{p\ 1A-3}$ $\geq 0,05_{p\ 1B-3}$

Примітка:

P_{1A-1B} порівняння показників групи IA та IB;

P_{1A-3} порівняння показників групи IA та III;

P_{1B-3} порівняння показників групи IB та III.

Після проведеного статистичного аналізу можливо зробити висновки, що СКХ не має певного вікового стандарту і може спостерігатися у людей різної вікової групи з однаковою частотою виникнення.

Також всі хворі та здорові особи були порівняні за статтю (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2– Порівняння груп хворих та здорових осіб за статтю, (n/%)

	Консервативне лікування (IA), (n=48)				Оперативне лікування (IB), (n=22)			Контрольна група (III), (n=30)	
Стать: (n/%)	20-43р.	44-59р.	60-74р.	75-90р.	20-43р.	44-59р.	60-74р.	20-43р.	44-59р.
	(n=21)	(n=14)	(n=11)	(n=2)	(n=10)	(n=9)	(n=3)	(n=17)	(n=13)
жінки	2/9,5	6/42,9	8/72,7	2/100,0	6/60,0	3/33,3	2/66,7	5/29,4	7/53,8
чоловіки	19/90,5	8/57,1	3/27,3	-	4/40,0	6/66,7	1/33,3	12/70,6	6/46,2

Після проведеного статистичного аналізу в III (контрольній) групі ($n=30$) в віковій категорії 20-43 роки переважають чоловіки. Тоді як жінки в даній групі переважали в віковій категорії 44-59 років.

При аналізі IA групи ($n=48$) частка жінок у віці 20-43 роки була статистично достовірно значуща менше, ніж в віковій категорії 60-74 та 75-90 років ($P \leq 0,05$). Тоді як частка чоловіків у віковій групі 20-43 роки була статистично достовірно значуща більше, ніж в віковій категорії 44-59 та 60-74 роки ($P \leq 0,05$).

При аналізі IB групи ($n=22$) чітко визначається, що у віковій категорії 44-59 роки та у віці 60-74 років частка жінок була статистично достовірно значуща менше, ніж в віковій групі 20-43 роки ($P \leq 0,05$). Відповідно, частка чоловіків у віковій категорії 20-43 роки та 44-59 років статистично достовірно значуща більше, ніж в віці 60-74 роки ($P \leq 0,05$).

При проведенні порівняльного аналізу між IA та IB групами частка жінок у віці 20-43 роки була статистично достовірно значуща більше у IB групі, ніж у IA групі ($P \leq 0,05$).

При порівнянні жінок в інших вікових групах статистично достовірної значущої різниці не спостерігалось ($P \geq 0,05$). Проте, частка чоловіків у віці 20-43 років була статистично достовірно значуща більше в IA групі, ніж в IB групі ($P \leq 0,05$).

Під час виконання апаратних методів дослідження було визначено локалізацію конкременту:

- у 58 хворих (82,9%) – в нижній третині сечоводу;
- у 7 хворих (10,0%) – в середній третині сечоводу;
- у 5 пацієнтів (7,1%) – в верхній третині сечоводу, (рис.3.1).

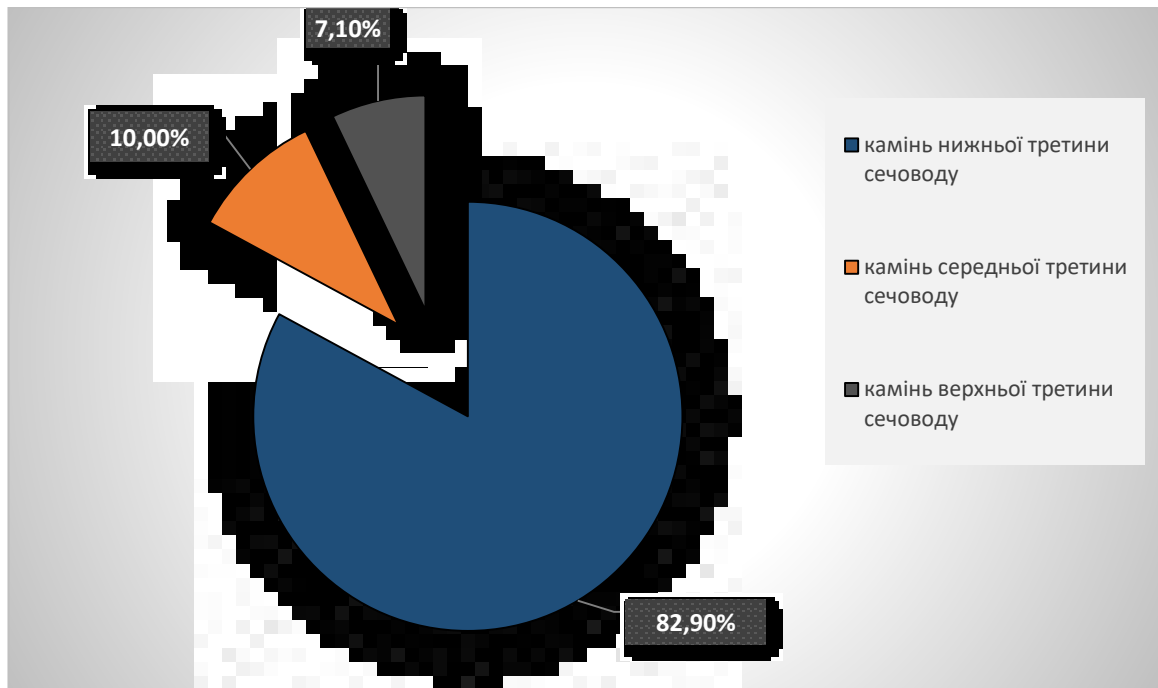


Рисунок 3.1 – Визначення локалізації каменя у хворих на СКХ

Після проведеного порівняльного аналізу локалізації конкременту за віковою групою чітко візуалізується, що найбільша частка розташування каменя було діагностовано в нижній третині сечоводу.

При порівнянні між віковими групами статистично достовірно значущої різниці не виявлено ($P \geq 0,05$), (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3 – Порівняння за віковою категорією локалізації конкременту між ІА та ІВ групами, (n/%)

Локалізація конкременту (n/%)	20-43р. (n=31)	44-59р. (n=23)	60-74р. (n=14)	75-90р. (n=2)
1	2	3	4	5
в/3 сечоводу	-	4/17,4	1/7,1	-

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
с/3 сечоводу	3/9,7	2/8,7	2/14,3	-
н/3 сечоводу	28/90,3	17/73,9	11/78,6	2/100

Був проведений порівняльний аналіз розміру конкременту у залежності від віку в кожній групі хворих.

У зв'язку з невеликою кількістю хворих в ІА групі у віковій категорії 75-90 років (n=2) проведення статистичних розрахунків неможливо.

При порівнянні розміру конкременту в ІА групі (n=48) за віковими підгрупами статистично достовірно значуща різниця не виявлена ($P \geq 0,05$), (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4 – Порівняння розміру конкременту в ІА групі за віком,
Me (Q₂₅;Q₇₅)

Показники Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	20-43 р. (n=21)	44-59 р. (n=14)	60-74 р. (n=11)	P
Розмір конкременту, (см)	0,65(0,40;0,80)	0,60(0,45;0,70)	0,50(0,45;0,70)	$P \geq 0,05$

При порівнянні розміру конкременту у ІВ групі (n=22) за віковими категоріями статистично достовірно значущої різниці також не було виявлено ($P \geq 0,05$), (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5 – Порівняння розміру конкременту в ІВ групі за віком,
Me (Q₂₅;Q₇₅)

Показники Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	20-43 р.	44-59 р.	60-74 р.	P
	(n=10)	(n=9)	(n=3)	
Розмір конкременту, (см)	0,60(0,45;0,70)	0,70(0,50;0,80)	0,60(0,45;0,70)	P≥0,05

Також був проведений порівняльний статистичний аналіз розміру конкременту за віком між ІА та ІВ групами. Статистично достовірно значущої різниці не виявлено (P≥0,05), (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6 – Порівняння розміру конкременту за віком між ІА та ІВ групами, Me (Q₂₅;Q₇₅)

Показники Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Консервативна Група (ІА), (n=48)	Оперативна група (ІВ), (n=22)	P
1	2	3	4
Вік	20-43 р. (n=21)	20-43 р. (n=10)	
Розмір конкременту, (см)	0,65(0,40;0,80)	0,60(0,45;0,70)	P≥0,05
Вік	44-59 р. (n=14)	44-59 р. (n=9)	
Розмір конкременту (см)	0,60(0,45;0,70)	0,70(0,50;0,80)	P≥0,05

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
Вік	60-74 р. (n=11)	60-74 р. (n=3)	
Розмір конкременту (см)	0,50(0,45;0,70)	0,60(0,45;0,70)	$P \geq 0,05$

Після проведеного статистичного аналізу кожної групи окремо та між собою можливо сформулювати висновок, що розмір конкременту не мав зв'язок за віком в проведеному дослідженні.

При порівняльному аналізі ниркового кровотоку за показниками доплерографії у хворих ІА та ІВ груп під час госпіталізації визначено, що у ІВ групі, де було діагностовано наявність пієлонефриту та відсутності викидів сечі з вічка сечоводу, порушення мікроциркуляції нирок більше ніж в групі ІА, (таблиця 3.7).

Таблиця 3.7 - Показники доплерографії нирок у пацієнтів ІА та ІВ груп, (n=70), $M \pm m$

Показники	Консервативне лікування (ІА), (n=48)	Оперативне лікування (ІВ), (n=22)
$V_{\max}$, m/s	$0,63 \pm 0,09$	$0,53 \pm 0,09$
$V_{\min}$, m/s	$0,15 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$
RI	$0,78 \pm 0,04$	$0,80 \pm 0,04$
PI	$0,99 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,04$
C/D	$0,35 \pm 0,034$	$0,41 \pm 0,03$

Консервативне лікування призначалось в ІА групі згідно протоколу надання медичної допомоги МОЗ України з динамічним контролем (кожні 3 дні) ІФА сечі (IL-1 β , β_2 – мікроглобуліну, NGAL та), загальноклінічних

аналізів крові (рівень лейкоцитів, паличкоядерних, ШОЕ та креатиніну) та обов'язковим апаратним контролем (УЗД та КДК) з метою виключення повної обструкції та приєднання інфекційно – запального процесу і розвитку ниркової недостатності.

Вибір методу оперативного втручання залежав, перш за все, від результатів імуноферментного аналізу маркерів раннього пошкодження нирок та загального стану хворого з подальшим аналізом результатів загальнолабораторних як допоміжний орієнтир і апаратних методів дослідження (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8 – Оперативне лікування хворих ІВ групи,
(n/%)

Методи оперативного втручання у хворих ІВ групи, (n=22)	Кількість, (n/%)
Контактна уретеролітотрипсія, (КЛТ)	9 (40,9%)
Уретеролітоекстракція	8 (36,4%)
Дистанційна літотрипсія, (ДЛТ)	4 (18,2%)
Перкутанна нефростомія + дистанційна літотрипсія	1 (4,5%)

Обов'язково всім хворим ІВ групи у яких діагностовано наявність інфекційно-запального процесу виконувалось дроблення або екстракція конкременту з подальшим дрениванням нирки і призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії.

Контактну уретеролітотрипсію було проведено 9 пацієнтам з наявністю конкременту в сечоводі від 0,5 до 0,8 см .

Уретеролітоекстракцію виконано 8 хворим з конкрементами 0,5-0,6 см.

Дистанційну літотрипсію було виконано 4 хворим з наявністю конкременту в сечоводі від 0,5 до 0,8 см.

Перкутанну нефростомію з дистанційною літотрипсією було виконано 1 хворому у якого конкремент (0,7 см) був виявлений в верхній третині сечоводу. При спробі проведення катетеризації сечоводу була виявлена нездоланна перешкода.

3.2 Порівняльна оцінка ефективності використання маркерів раннього пошкодження нирок у хворих сечокам'яною хворобою

Першочергово, під час госпіталізації хворого до стаціонару для визначення розвитку інфекційно-запального процесу і оцінки ниркового пошкодження виконували забір сечі для проведення імуноферментного аналізу з метою виявлення більш ранніх доклінічних ознак даного патологічного стану.

Усім хворим (n=70) та здоровим особам (n=30), які увійшли до дослідження за методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали вміст у сечі:

- цитокіну (IL-1 β);
- предикторів пошкодження нирок (β_2 – мікроглобуліну, ліпокаліну, асоційованого з нейтрофільною желатиназою (NGAL) та моноцитарного хемотоксичного фактору (MCP-1)), (таблиця 3.9).

Таблиця 3.9- Порівняльний аналіз рівня маркерів раннього пошкодження нирок в ІА, ІВ та ІІІ групах, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показники	Консервативне лікування (ІА), (n=48)	Оперативне лікування (ІВ), (n=22)	Контрольна група (ІІІ), (n=30)	Р
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
B2 – мікроглоб., мкг/мл	0,1255 (0,0705;0,2290)	0,2010 (0,1190;0,7670)	0,1120 (0,0705;0,1210)	$\leq 0,05$ p_{1A-1B} $> 0,05$ p_{1A-3} $\leq 0,05$ p_{1B-3}
IL - 1 β , пг/мл	1,18 (0,28;2,58)	8,12 (0,62;13,88)	0,10 (0,06;0,21)	$\leq 0,01$ p_{1A-1B} $\leq 0,05$ p_{1A-3} $\leq 0,01$ p_{1B-3}
Ліпокалін (NGAL), нг/мл	2,4 (1,8;4,2)	11,4 (2,6;22,2)	5,8 (2,3;8,2)	$\leq 0,01$ p_{1A-1B} $\leq 0,05$ p_{1A-3} $\leq 0,01$ p_{1B-3}
MCP – 1, пг/мл	472,250(159,400;1121,350)	927,250(236,525;2517,550)	149,760(103,750;186,420)	$>0,05$ p_{1A-1B} $>0,05$ p_{1A-3} $\leq 0,01$ p_{1B-3}

Примітка до таблиці:

$p \leq 0,05$ – достовірні відмінності;

P_{1A-1B} – порівняння показників групи IA від групи IB;

P_{1A-3} - порівняння показників групи IA від групи III;

P_{1B-3} - порівняння показників групи IB від групи III.

З таблиці порівняльного аналізу можливо визначити, що при інфекційно-запальному процесі достовірно підвищується концентрація маркерів раннього пошкодження нирок, а саме:

- IL-1 β ;
- β_2 – мікроглобуліну;
- ліпокаліну, асоційованого з нейтрофільною желатиназою (NGAL).

При порівняльній характеристиці MCP-1 мав статистично достовірну значущу різницю лише між IB та III групами ($P_{1B-3} \leq 0,01$). При порівняльному аналізі IA та IB груп статистично достовірно значущої різниці не отримано

($P \geq 0,05$). У зв'язку з цим зазначений маркер не мав інформаційної цінності в проведеному дослідженні, порівняно з β_2 – мікроглобуліном, IL-1 β та NGAL. Подальший аналіз означеного маркеру не проводився.

Надалі був проведений порівняльний аналіз показників маркерів раннього пошкодження нирок за віком з метою визначення наявності/відсутності статистично достовірно значущої різниці.

При аналізі рівня маркерів раннього пошкодження нирок в ІА групі ($n=48$) за віком статистично достовірно значущої різниці не виявлено ($P \geq 0,05$), (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10 – Порівняння показників маркерів раннього пошкодження нирок у пацієнтів ІА групи за віковими категоріями,
Me (Q25; Q75)

Показники Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	20-43 р. (n=21)	44-59 р. (n=14)	60-74 р. (n=11)	P
B2- мікроглобулін, мкг/мл	0,125(0,110;0,220)	0,119(0,037;0,156)	0,086(0,045;0,129)	$P \geq 0,05$
IL - 1 β , пг/мл	1,18(0,21;1,86)	0,68(0,42;1,50)	1,32(0,62;2,58)	$P \geq 0,05$
Ліпокалін (NGAL), нг/мл	2,4(1,7;3,7)	3,0(1,8;3,4)	2,4(2,2;3,4)	$P \geq 0,05$

При аналізі рівня маркерів раннього пошкодження нирок в ІВ групі ($n=22$) за віком статистично достовірно значущої різниці не виявлено ($P \geq 0,05$), (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11 – Порівняння показників маркерів раннього пошкодження нирок у пацієнтів ІВ групи за віковими категоріями, Me (Q25; Q75)

Показники Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	20-43 р. (n=10)	44-59 р. (n=9)	60-74 р. (n=3)	P
B2- мікроглобулін, мкг/мл	0,223(0,112;0,983)	0,164(0,140;0,568)	0,143(0,097;0,636)	P≥0,05
ІЛ - 1β, пг/мл	9,92(0,98;22,00)	8,98(0,56;9,76)	9,38(0,20;11,44)	P≥0,05
Ліпокалін (NGAL), нг/мл	5,0(2,4;29,0)	4,6(3,0;7,6)	4,9(4,4;12,0)	P≥0,05

При проведенні порівняльного аналізу показників маркерів раннього пошкодження нирок між ІА, ІВ та ІІІ групами у віковій категорії 20-43 роки статистично достовірно значуща різниця була виявлена в показниках ІЛ - 1β, а саме при порівнянні ІА та ІВ ($P \leq 0,01$), а також, при порівнянні ІВ та ІІІ групами ($P \leq 0,01$), (таблиця 3.12).

Таблиця 3.12-Порівняльна характеристика показників маркерів раннього пошкодження нирок у пацієнтів ІА, ІВ та ІІІ груп в віковій категорії 20-43 роки, Me (Q25; Q75)

Показники Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Консервативна група (ІА), (n=48)	Оперативна група (ІВ), (n=22)	Контрольна група (ІІІ), (n=30)	P
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 3.12

1	2	3	4	5
	20-43 р. (n=21)	20-43 р. (n=10)	20-43 р. (n=17)	
В2- мікроглобул., мкг/мл	0,176(0,110;0,260)	0,223(0,112;0,983)	0,217(0,137;0,261)	$P \geq 0,05$
ІЛ - 1 β , пг/мл	1,18(0,21;1,86)	9,92(0,98;22,00)	0,08(0,06;0,14)	$\leq 0,01_{p1A-1B}$ $\geq 0,05_{p1A-3}$ $\leq 0,01_{p1B-3}$
Ліпокалін (NGAL), нг/мл	2,4(1,7;8,7)	3,0(2,4;9,0)	4,2(2,6;8,2)	$P \geq 0,05$

При порівнянні показників маркерів раннього пошкодження нирок між групами ІА, ІВ та ІІІ в віковій категорії 44-59 років статистично достовірно значуща різниця виявлена лише в показниках ІЛ - 1 β , (таблиця 3.13).

Таблиця 3.13-Порівняльна характеристика показників маркерів раннього пошкодження нирок у пацієнтів ІА, ІВ та ІІІ груп в віковій категорії 44-59 років, Me (Q25; Q75)

Показники Me(Q25;Q75)	Консервативна група (ІА), (n=48)	Оперативна група (ІВ), (n=22)	Контрольна група (ІІІ), (n=30)	P
1	2	3	4	5
	44-59 р. (n=14)	44-59 р. (n=9)	44-59 р. (n=13)	

Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4	5
В2- мікроглобул., мкг/мл	0,119(0,037;0,156)	0,164(0,140;0,568)	0,125(0,039;0,243)	$P \geq 0,05$
IL - 1 β , пг/мл	0,68(0,42;1,50)	0,98(0,56;9,76)	0,13(0,08;0,32)	$\geq 0,05$ p_{IAIB} $\leq 0,01$ p_{IA-3} $\leq 0,01$ p_{IB-3}
Ліпокалін (NGAL), нг/мл	3,0(1,8;3,4)	4,6(3,0;7,6)	6,4(2,3;7,5)	$P \geq 0,05$

В віковій категорії 60-74 роки при проведенні порівняльного аналізу показників маркерів раннього пошкодження нирок між IA та IB групами статистично значуща різниця була виявлена в показниках NGAL ($P \leq 0,05$). Між іншими показниками статистично достовірної значущої різниці не виявлено ($P \geq 0,05$), (таблиця 3.14).

Таблиця 3.14- Порівняльна характеристика показників маркерів раннього пошкодження нирок у пацієнтів IA та IB груп в віковій категорії 60-74 років, Me (Q25; Q75)

Показники Me(Q25;Q75)	Консервативна група (IA) (n=48)	Оперативна група (IB) (n=22)	P
1	2	3	4
	60-74 р. (n=11)	60-74 р. (n=3)	

Продовження таблиці 3.14

1	2	3	4
B2- мікроглобулін, мкг/мл	0,086(0,045;0,129)	0,143(0,097;0,636)	$P \geq 0,05$
IL - 1 β , пг/мл	2,32(0,62;2,84)	9,38(0,20;11,44)	$P \geq 0,05$
Ліпокалін (NGAL), нг/мл	2,4(2,2;3,4)	4,9(4,4;12,0)	$P \leq 0,05$

Аналіз результатів проведеного дослідження у хворих на сечокам'яну хворобу дав змогу зробити висновки, що важливим тестом для виявлення інфекційно-запальних ускладнень в ранньому періоді являє собою імуноферментне дослідження цитокіну (IL-1 β) та предикторів раннього пошкодження нирок (B2-мікроглобуліну та ліпокаліну, асоційованого з нейтрофільною желатиназою (NGAL)) у сечі хворих.

Саме при виникненні інфекційно-запального процесу та розвитку ниркової недостатності за результатами проведених досліджень показники предикторів раннього пошкодження нирок були достовірними.

Іншим важливим фактором є те, що визначення концентрації маркерів пошкодження нирок дуже інформативно для більш ранньої діагностики інфекційно-запальних ускладнень і розвитку ниркової недостатності (в перші 12-24 години) та вибору тактики подальшого лікування.

Для визначення чутливості, специфічності та точності даних маркерів раннього пошкодження нирок був виконаний ROC-аналізу та побудова моделі логістичної регресії.

Для β_2 -мікроглобуліну побудовано логістичну регресійну модель, яка описує залежність ймовірності здійснення вибору методу лікування хворого на СКХ від рівня β_2 – мікроглобуліну.

Модель має вигляд:

$$y = \frac{1}{1 + e^{0,698 - 2,252 x}}, \quad (3.1)$$

де x – рівень β_2 – мікроглобуліну (мкг/мл); y – ймовірність;

Для визначення рівня β_2 - мікроглобуліну, за яким би пацієнту на СКХ обиралась тактика подальшого лікування, було проведено ROC-аналіз, отримані наступні показники.

Площа під ROC- кривою (AUC) дорівнює 0,707; точка відсікання (Cut off-point) дорівнює 0,13 мкг/мл (рис. 3.2), тобто при рівні β_2 – мікроглобуліну більше 0,13 мкг/мл ймовірність необхідності оперативного лікування зростає.

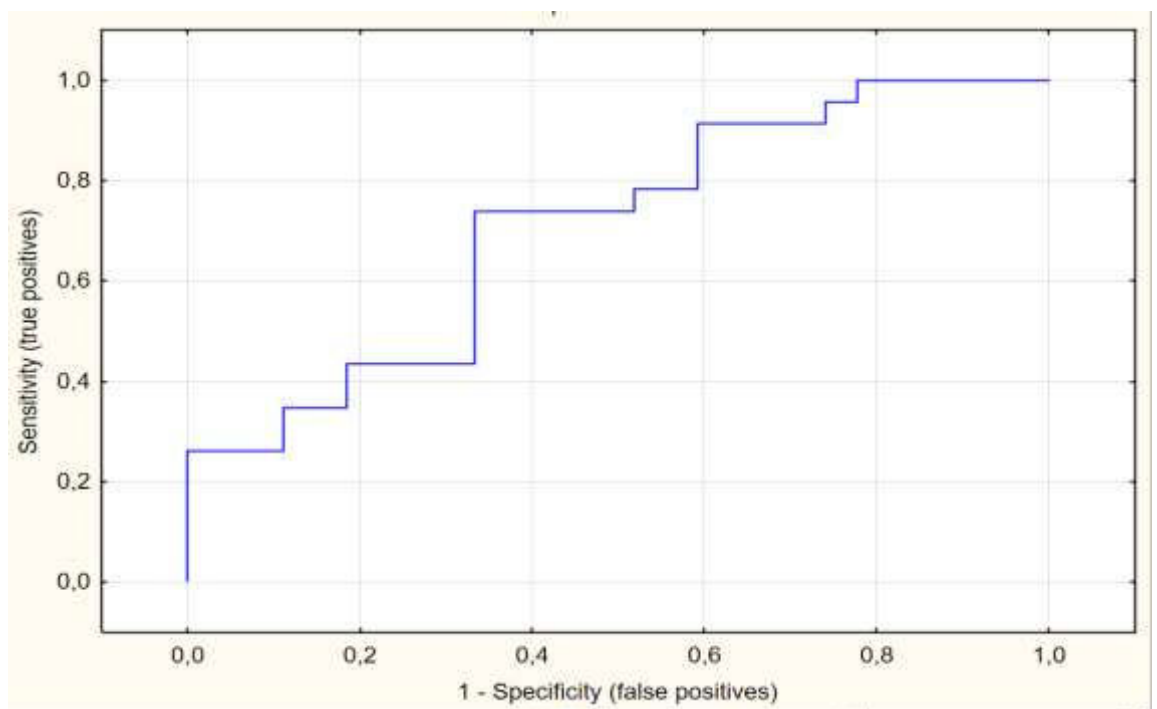


Рисунок 3.2 - ROC- крива для β_2 -мікроглобуліну

Для визначення чутливості (Se), специфічності (Sp) та точності (ACC) означеного маркера, використовувались дані, представлені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15 – Результати оцінювання β_2 – мікроглобуліну в групах ІА та ІВ

група	Рівень В2 – мікроглобуліну	
	<0,13 мкг/мл	$\geq 0,13$ мкг/мл
Консервативне лікування (ІА), (n=48)	32	16
Оперативне лікування (ІВ), (n=22)	1	21
Всього	33	37

Згідно за результатами оцінювання:

- чутливість – 95,5%;
- специфічність – 66,7%;
- точність – 75,7%

Для IL-1 β побудовано логістичну регресійну модель, яка описує залежність ймовірності здійснення вибору методу лікування хворого на СКХ від рівня IL-1 β .

Модель має вигляд:

$$y = \frac{1}{1 + e^{0,263 - 0,016 x}}, \quad (3.2)$$

де x – рівень ІЛ - 1 β (пг/мл); y – ймовірність;

Для визначення рівня ІЛ-1 β за яким би пацієнту на СКХ обиралась тактика подальшого лікування був проведений ROC–аналіз, отримані наступні показники.

Площа під ROC- кривою (AUC) дорівнює 0,689; точка відсікання (Cut off –point) дорівнює 6 пг/мл (рис. 3.3), тобто при рівні ІЛ-1 β більше 6 пг/мл ймовірність необхідності оперативного лікування зростає.

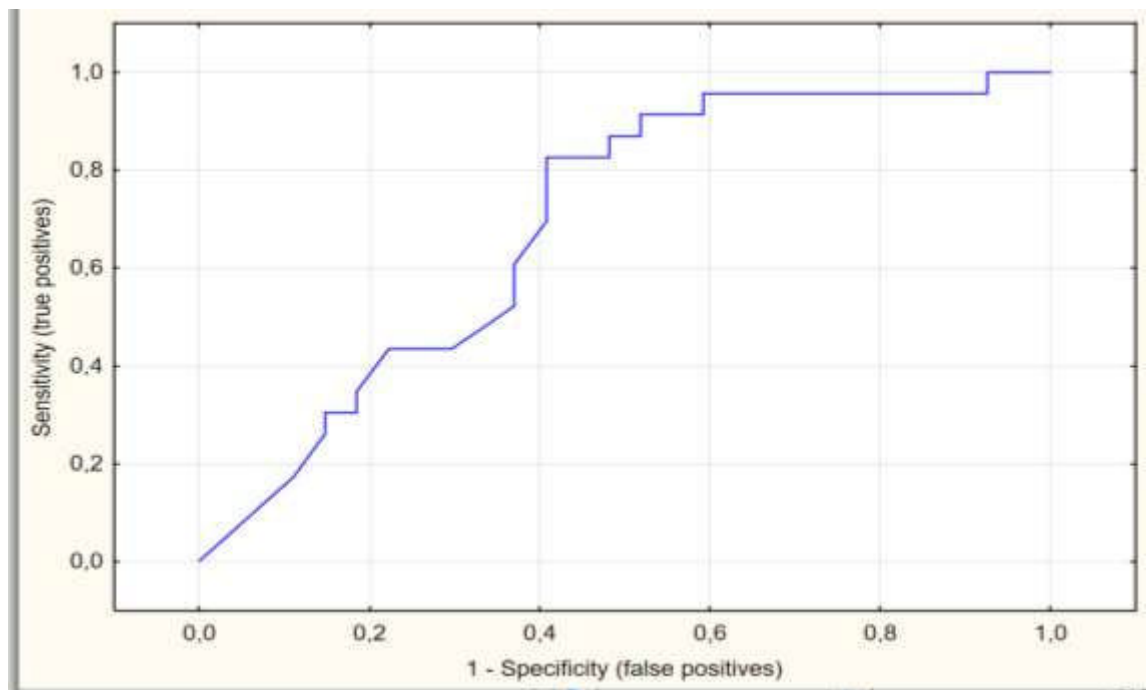


Рисунок 3.3 - ROC- крива для ІЛ – 1 β

Для визначення чутливості (Se), специфічності (Sp) та точності (ACC) означеного маркеру використовувались дані, представлені в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16 – Результати оцінювання IL – 1 β в групах IA та IB

група	Рівень IL – 1 β	
	<6 пг/мл	≥ 6 пг/мл
Консервативне лікування (IA), (n=48)	41	7
Оперативне лікування (IB), (n=22)	3	19
Всього	44	26

Згідно за результатами оцінювання:

- чутливість – 86,4%;
- специфічність – 85,4%;
- точність – 85,7%

Для NGAL побудовано логістичну регресійну модель, яка описує залежність ймовірності здійснення вибору методу лікування хворого на СКХ від рівня NGAL.

Модель має вигляд:

$$y = \frac{1}{1 + e^{0,5414 - 0,0606 x}}, \quad (3.3)$$

де x – рівень NGAL (нг/мл); y – ймовірність;

Для визначення рівня NGAL, за яким би пацієнту на СКХ обиралась тактика подальшого лікування, було проведено ROC-аналіз, отримані наступні показники.

Площа під ROC- кривою (AUC) дорівнює 0,678; точка відсікання (Cut off – point) дорівнює 11 нг/мл (рис. 3.4), що означає: при рівні NGAL більше 11 нг/мл ймовірність необхідності оперативного лікування зростає.

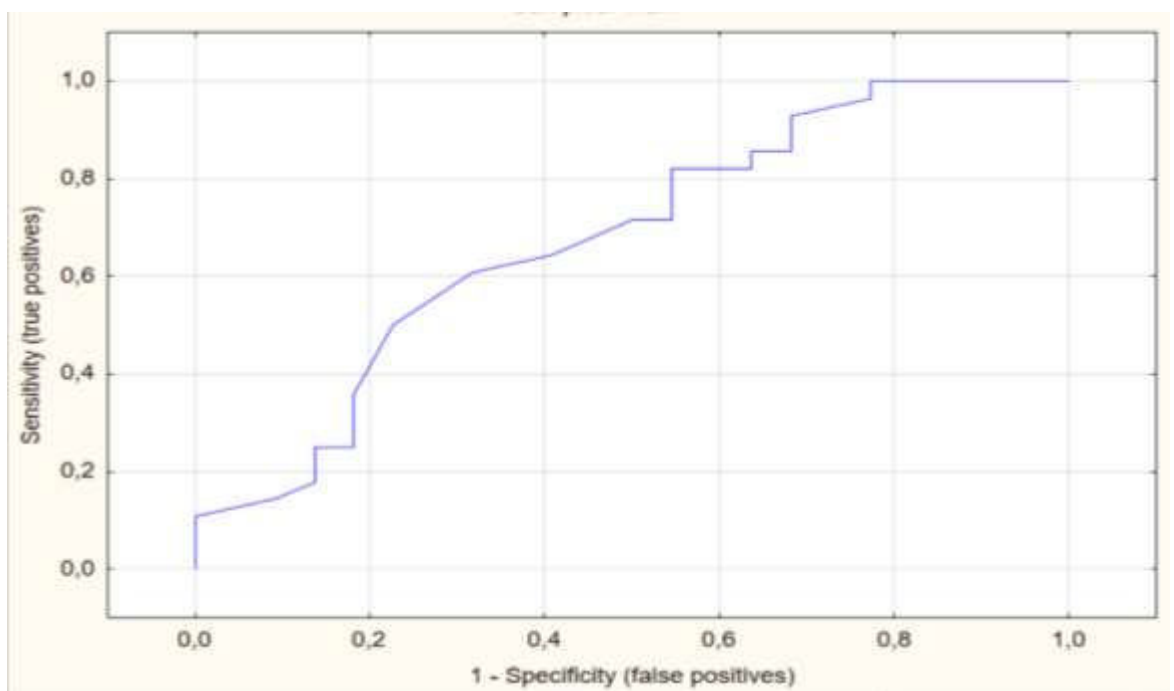


Рисунок 3.4 - ROC- крива для ліпокаліну, асоційованого з нейтрофільною желатиназою (NGAL)

Для визначення чутливості (Se), специфічності (Sp) та точності (ACC) означеного маркеру використовувались дані, представлені в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17 – Результати оцінювання NGAL в групах ІА та ІВ

група	Рівень NGAL	
	<11 нг/мл	≥ 11 нг/мл
Консервативне лікування (ІА), (n=48)	48	-
Оперативне лікування (ІВ), (n=22)	6	16
Всього	54	16

Згідно за результатами оцінювання:

- чутливість – 72,7%;
- специфічність – 100,0%;
- точність – 91,4%

Таким чином, найкращі прогностичні характеристики мав NGAL (91,4%), на другому місці IL-1 β (85,7%). Найменша точність була визначена у β_2 -мікроглобуліну (75,7%), саме тому цей маркер займає третє місце за прогностичними характеристиками.

3.3 Дані загальнолабораторних методів дослідження

У всіх хворих та здорових осіб, які увійшли до дослідження, здійснювався забір крові та сечі для визначення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету.

При дослідженні результатів загального аналізу крові (ЗАК) ІА групи (консервативне лікування, (n=48)) під час госпіталізації до стаціонару показники лейкоцитів, паличкоядерних та ШОЕ були в межах норми, що вказувало на відсутність виражених ознак інфекційно-запального процесу.

У ІВ групі (оперативне лікування, (n=22)) лейкоцити вище норми були виявлені у 16 (72,7%) пацієнтів, підвищення показників паличкоядерних – у 13 (59,0%) хворих, ШОЕ – у 15 (68,2%) осіб, (таблиця 3.18).

Таблиця 3.18 – Порівняльна характеристика загального аналізу крові у пацієнтів ІА, ІВ та ІІІ груп, Me (Q25; Q75)

Показники	Консервативне лікування (ІА) n=48	Оперативне лікування (ІВ) n=22	Контрольна група (ІІІ) n=30	P
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	8,30 (6,20;9,00)	10,35(8,40;12,20)	6,00 (5,10;6,40)	>0,05 _{p1A-1B} >0,05 _{p1A-3} ≤0,01 _{p1B-3}
Паличкоядерні, (%)	3,5 (2,0;6,0)	4,5 (2,0;9,0)	3,0 (2,0;5,0)	>0,05 _{p1A-1B} >0,05 _{p1A-3} >0,05 _{p1B-3}
ШОЕ, (мм/год)	8,5 (4,5;12,0)	12,0 (6,0;20,0)	7,0 (5,0;9,0)	>0,05 _{p1A-1B} >0,05 _{p1A-3} >0,05 _{p1B-3}

Загальноприйнятою ознакою інфекційно-запального процесу є наявність в ЗАК лейкоцитозу із зсувом лейкоцитарної формули вліво та підвищенням ШОЕ.

За результатами порівняльного аналізу всіх трьох груп статистично значуща різниця була виявлена в аналізі показників лейкоцитів при порівнянні ІВ та ІІІ груп ($P_{1B-3} \leq 0,01$).

Аналізуючи інші показників, такі як паличкаоядерні та ШОЕ, достовірних відмінностей не отримано ($P > 0,05$).

При аналізі ІА групи за віковими категоріями, також оцінювали наявність ознак інфекційно-запального процесу (таблиця 3.19).

Таблиця 3.19 – Порівняння показників загального аналізу крові у пацієнтів ІА групи за віковими категоріями, Ме (Q25; Q75)

Показники Ме (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	20-43 р. (n=21)	44-59 р. (n=14)	60-74 р. (n=11)	P
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,4(5,0;9,0)	7,0(5,4;8,0)	5,7(4,4;9,0)	P >0,05
Паличкаоядерні, %	4,0(2,0;6,0)	3,0(2,0;7,0)	2,0(1,0;6,0)	P >0,05
ШОЕ, мм/год	4,5(3,0;12,0)	6,0(4,0;10,0)	7,5(4,0;10,0)	P >0,05

За результатами порівняльного аналізу показників ЗАК у пацієнтів ІА групи за віком статистично достовірно значущої різниці не виявлено ($P > 0,05$).

При порівняльному віковому аналізі показників ЗАК ІВ групи статистично достовірно значущої різниці не було виявлено ($P > 0,05$), (таблиця 3.20).

Таблиця 3.20 – Порівняння показників загального аналізу крові у пацієнтів ІВ групи за віковими категоріями, Ме (Q25; Q75)

Показники Ме(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	20-43 р. (n=10)	44-59 р. (n=9)	60-74 р. (n=3)	P
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	11,10(8,85;12,20)	9,00(7,60;10,40)	10,90(10,00;11,50)	P > 0,05
Паличкоядерні, %	4,0(2,0;9,0)	2,0(2,0;7,0)	4,0(2,0;10,0)	P > 0,05
ШОЕ, мм/год	16,5(4,0;18,0)	15,0(10,0;20,0)	17,5(6,0;20,0)	P > 0,05

Надалі було проведено порівняльну характеристику показників ЗАК між ІА, ІВ та ІІІ групами за віковими категоріями, (таблиця 3.21).

Таблиця 3.21 -Порівняльна характеристика загального аналізу крові у пацієнтів ІА, ІВ та ІІІ груп в віковій категорії 20-43 роки,
Me (Q25; Q75)

Показники Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Консервативна група (ІА) (n=48)	Оперативна група (ІВ) (n=22)	Контрольна група (ІІІ) (n=30)	P
	20-43 р. (n=21)	20-43 р. (n=10)	20-43 р. (n=17)	
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,4(5,0;9,0)	11,10(8,85;12,20)	6,0(5,1;6,3)	≤0,01 _{PІА-ІВ} >0,05 _{PІА-ІІІ} ≤0,01 _{PІВ-ІІІ}
Паличкоядер., %	4,0(2,0;6,0)	4,5(2,0;9,0)	3,0(2,0;4,0)	P > 0,05
ШОЕ, мм/год	5,5(3,0;12,5)	7,0(4,0;18,0)	6,0(5,0;7,0)	P > 0,05

За даними, які представлені в таблиці 3.21 при проведенні порівняльної характеристики ЗАК між групами визначено, що статистично достовірно значуща різниця була виявлена лише в аналізі показників лейкоцитів, а саме при порівнянні ІА і ІВ груп ($P \leq 0,01$) та ІВ і ІІІ груп ($P \leq 0,01$).

При порівнянні показників ЗАК у пацієнтів ІА, ІВ та ІІІ груп в віковій категорії 44-59 років статистично достовірно значуща різниця була визначена в показниках лейкоцитів, а саме при порівнянні ІА та ІВ ($P \leq 0,05$), а також ІВ та ІІІ груп ($P \leq 0,05$), (таблиця 3.22).

Таблиця 3.22-Порівняльна характеристика загального аналізу крові у пацієнтів ІА, ІВ та ІІІ груп в віковій категорії 44-59 років, $Me (Q_{25}; Q_{75})$

Показники $Me(Q_{25}; Q_{75})$	Консервативна група (ІА), (n=48)	Оперативна група (ІВ), (n=22)	Контрольна група (ІІІ), (n=30)	P
	44-59 р. (n=14)	44-59 р. (n=9)	44-59 р. (n=13)	
Лейкоцити, $10^9/л$	6,5(5,4;8,0)	8,00(7,60;10,40)	6,0(5,3;6,4)	$\leq 0,05_{P_{IA-IB}}$ $> 0,05_{P_{IA-3}}$ $\leq 0,05_{P_{IB-3}}$
Паличкоядерні, %	3,0(2,0;6,0)	4,5(2,0;8,0)	3,0(3,0;5,0)	$P > 0,05$
ШОЕ, мм/год	8,5(4,0;10,0)	12,0(10,0;20,0)	9,0(8,0;11,0)	$P > 0,05$

При порівнянні показників ЗАК у пацієнтів ІА та ІВ груп в віковій категорії 60-74 роки статистично достовірно значущої різниці не було виявлено ($P > 0,05$), (таблиця 3.23).

Таблиця 3.23 -Порівняльна характеристика загального аналізу крові у пацієнтів ІА та ІВ груп в віковій категорії 60-74 років, Ме (Q25; Q75)

Показники Ме(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Консервативна група (ІА) (n=48)	Оперативна група (ІВ) (n=22)	Р
	60-74 р. (n=11)	60-74 р. (n=3)	
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,7(4,4;9,0)	10,90(10,00;11,50)	Р >0,05
Паличкоядерні, %	2,5(1,0;6,0)	4,0(2,0;9,0)	Р >0,05
ШОЕ, мм/год	7,5(4,0;10,0)	10,5(6,0;20,0)	Р >0,05

При дослідженні біохімічного аналізу крові, а саме показників креатиніну, оцінювали рівень клубочкової фільтрації та розвиток ниркової недостатності.

У ІА групі (n=48) у хворих підвищення рівня креатиніну також не було виявлено, тоді як в ІВ (n=22) – у 11 (50,0%) осіб, (таблиця 3.24).

Таблиця 3.24 - Порівняння показників креатиніну у пацієнтів ІА, ІВ та ІІІ груп, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показники	Консервативне лікування, (ІА) n=48	Оперативне лікування, (ІВ) n=22	Контрольна група (ІІІ) n=30	Р
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 3.24

1	2	3	4	5
Креатинін, мкмоль/л	98,9(78,00; 103,50)	120,80(115,30;153,70)	94,30(88,10;100,10)	$\leq 0,05_{p1A-1B}$ $> 0,05_{p1A-3}$ $\leq 0,05_{p1B-3}$

Примітка:

P_{1A-1B} – порівняння показників групи ІА та ІВ;

P_{1A-3} – порівняння показників групи ІА та ІІІ;

P_{1B-3} – порівняння показників групи ІВ та ІІІ.

За даними, які представлені в таблиці 3.24, при проведенні порівняльного аналізу показників креатиніну між групами визначено, що статистично значущо відрізнялись ІА та ІВ групи ($P \leq 0,05$), а також групи ІВ та ІІІ ($P \leq 0,05$).

При аналізі рівня креатиніну в ІА групі за віком статистично достовірно значущої різниці не виявлено ($P > 0,05$), (таблиця 3.25).

Таблиця 3.25 – Порівняння показників креатиніну у пацієнтів ІА групи за віковими категоріями, Ме (Q25; Q75)

Показники Ме(Q25;Q75)	20-43 р. (n=21)	44-59 р. (n=14)	60-74 р. (n=11)	P
Креатинін, мкмоль/л	99,5(90,7;102,8)	98,0(88,5;100,4)	98,2(87,0;103,5)	$P > 0,05$

Проведений порівняльний аналіз показників креатиніну за віковими критеріями у пацієнтів ІВ групи також статистично достовірно значущої різниці не виявлено ($P > 0,05$), (таблиця 3.26).

Таблиця 3.26 – Порівняння показників креатиніну у пацієнтів ІВ групи за віковими категоріями, Ме (Q25; Q75)

Показники Ме(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	20-43 р. (n=10)	44-59 р. (n=9)	60-74 р. (n=3)	P
Креатинін, мкмоль/л	114,2(111,5;137,3)	113,8(111,2;132,5)	116,3(114,3;140,7)	$P > 0,05$

При проведенні порівняльного аналізу показників креатиніну між ІА, ІВ та ІІІ групами в віковій категорії 20-43 роки статистично значуща різниця була виявлена при порівнянні ІА та ІВ ($P \leq 0,05$) і при порівнянні ІВ та ІІІ груп ($P \leq 0,05$), (таблиця 3.27).

Таблиця 3.27-Порівняльна характеристика показників креатиніну у пацієнтів ІА, ІВ та ІІІ груп в віковій категорії 20-43 роки, Ме (Q25; Q75)

Показники Ме(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Консервативна група (ІА) (n=48)	Оперативна група (ІВ) (n=22)	Контрольна група (ІІІ) (n=30)	P
	20-43 р. (n=21)	20-43 р. (n=10)	20-43 р. (n=17)	
Креатинін, мкмоль/л	100,0(89,3;102,5)	116,2(111,7;142,3)	99,5(80,7;100,2)	$\leq 0,05_{p1A-1B}$ $> 0,05_{p1A-3}$ $\leq 0,05_{p1B-3}$

При проведенні порівняльного аналізу показників креатиніну між ІА, ІВ та ІІІ групами в віковій категорії 44-59 років статистично значуща різниця виявлена при порівнянні ІА та ІВ, а також ІВ та ІІІ групами ($P \leq 0,05$), (таблиця 3.28).

Таблиця 3.28-Порівняльна характеристика показників креатиніну у пацієнтів ІА, ІВ та ІІІ груп в віковій категорії 44-59 років, Ме (Q25; Q75)

Показники Ме(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Консервативна група (ІА) (n=48)	Оперативна група (ІВ) (n=22)	Контрольна група (ІІІ) (n=30)	P
	44-59 р. (n=14)	44-59 р. (n=9)	44-59 р. (n=13)	
Креатинін, мкмоль/л	98,0(88,5;103,5)	118,8(115,2;147,7)	93,8(88,1;96,1)	$\leq 0,05_{p1A-1B}$ $> 0,05_{p1A-3}$ $\leq 0,05_{p1B-3}$

В віковій категорії 60-74 роки при проведенні порівняльного аналізу між ІА та ІВ групами також була виявлена статистично значуща різниця ($P \leq 0,05$), (таблиця 3.29).

Таблиця 3.29- Порівняльна характеристика показників креатиніну у пацієнтів ІА та ІВ груп в віковій категорії 60-74 років, Ме (Q25; Q75)

Показники Ме(Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Консервативна група (ІА) (n=48)	Оперативна група (ІВ) (n=22)	P
1	2	3	4

Продовження таблиці 3.29

	60-74 р. (n=11)	60-74 р. (n=3)	
Креатинін, (мкмоль/л)	95,2(87,0;103,0)	116,8(113,8;149,3)	P=0,26

Відсутність у перші 24-48 годин після госпіталізації вираженого лейкоцитозу із зсувом лейкоцитарної формули вліво та підвищенням показників ШОЕ і креатиніну не можуть на 100% вказувати про відсутність інфекційно-запального процесу в нирках та розвитку ниркової недостатності.

З огляду на це, можна зробити висновок, що загальний та біохімічний аналізи крові, хоча вони є первинними обов'язковими методами обстеження хворих на сечокам'яну хворобу, не завжди дозволяють виявити ранні ознаки інфекційно-запального процесу в нирках та визначитись з тактикою надання медичної допомоги, що дозволило б попередити розвиток незворотніх процесів, які можуть призвести не лише до інвалідності, але й до смерті.

Саме тому, аналіз цих показників необхідно проводити з додатковими специфічними дослідженнями, а також з обов'язковим урахуванням клінічної картини захворювання та анамнестичних даних.

Основним специфічним методом було виконання імуноферментного аналізу сечі у всіх хворих на СКХ, а також у здорових осіб які увійшли до контрольної групи.

Саме при виникненні інфекційно-запального процесу та розвитку ниркової недостатності за результатами проведеного дослідження показники предикторів запалення були більш достовірно інформативніші, ніж загальнолабораторні (лейкоцити, паличкаядерні, ШОЕ та креатинін).

При подальшому аналізі ІА групи (n=48) було отримано наступні результати:

- показники предикторів раннього пошкодження нирок були в межах норми у 25 пацієнтів (52,1%), що вказувало на відсутність інфекційно-запального процесу;
- підвищення рівня одного з трьох маркерів раннього пошкодження нирок було виявлено у 23 хворих (47,9%);
- підвищення рівня креатиніну та наявності лейкоцитозу із зсувом лейкоцитарної формули вліво взагалі не спостерігалось у цій групі хворих (рис. 3.5).

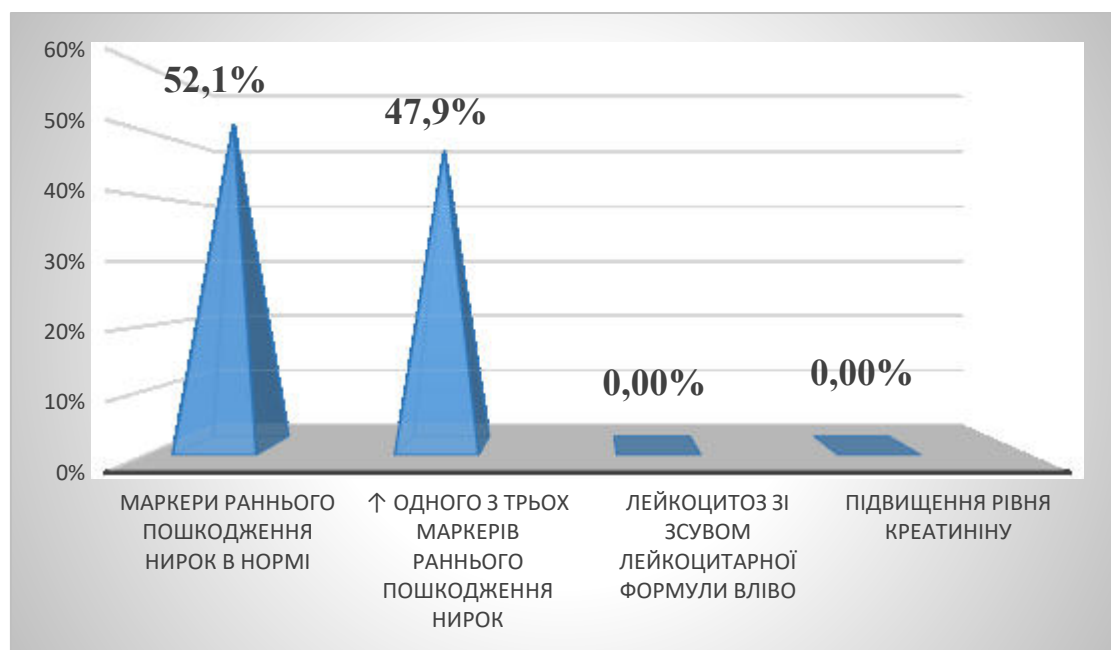


Рисунок 3.5 – Результати ІФА та загальнолабораторних досліджень хворих, що увійшли до ІА групи

Консервативна терапія в ІА групі проводилась протягом 5-7 діб і ґрунтувалась на призначенні першочергової невідкладної допомоги при нирковій колькі.

В комбінації з медикаментозним призначенням використовувалась фізіотерапія.

На 7 добу після розпочатої терапії у 34 хворих (70,8%) відмічалось самостійне відходження конкрементів.

У 11 пацієнтів (22,9%) самостійного відходження конкрементів не спостерігалось. Цій групі хворих на 7 добу після розпочатої консервативної терапії було проведено планове хірургічне втручання, а саме:

- дистанційну літотрипсію було виконано 8 хворим (72,7%);
- контактну літотрипсію проведено 3 пацієнтам (27,3%) з обов'язковим подальшим дренажуванням ураженої нирки, (рис.3.6).

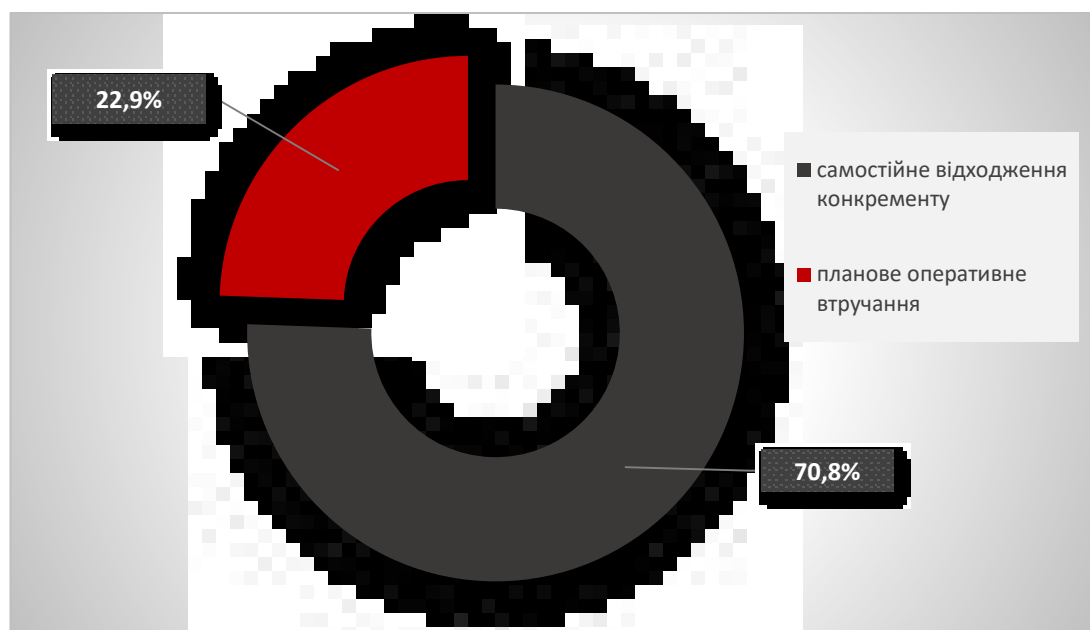


Рисунок 3.6 - Способи видалення конкрементів верхніх сечових шляхів ІА групи на 7 добу після розпочатої консервативної терапії.

У 3 хворих (6,3%) на 5 добу після розпочатої консервативної терапії було діагностовано загострення обструктивної симптоматики, а саме лейкоцитоз ($10-12 \times 10^9/\text{л}$) із зсувом лейкоцитарної формули вліво та підвищенням рівня креатиніну ($115,8-148,6 \text{ мкмоль/л}$). За даними УЗД та КДК було виявлено повну обструкцію. Саме цих хворих було переведено до групи ІВ та проведено невідкладне хірургічне лікування, яке було спрямоване на видалення конкременту (1 хворому (33,3%) виконано контактну

уретеролітотрипсію; 2 пацієнтам (66,7%) – перкутанну нефростомію + дистанційну літотрипсію) з обов’язковим дренуванням ураженої нирки та призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії.

При аналізі ІВ групи (n=22):

- підвищення двох показників предикторів запалення та більше спостерігалось у всіх хворих, які увійшли до даної групи (100%) і свідчило про наявність вираженого інфекційно-запального процесу;
- лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво під час госпіталізації був визначений у 19 хворих (86,4%);
- підвищення рівня креатиніну виявлено у 11 пацієнтів (50,0%), (рис. 3.7).

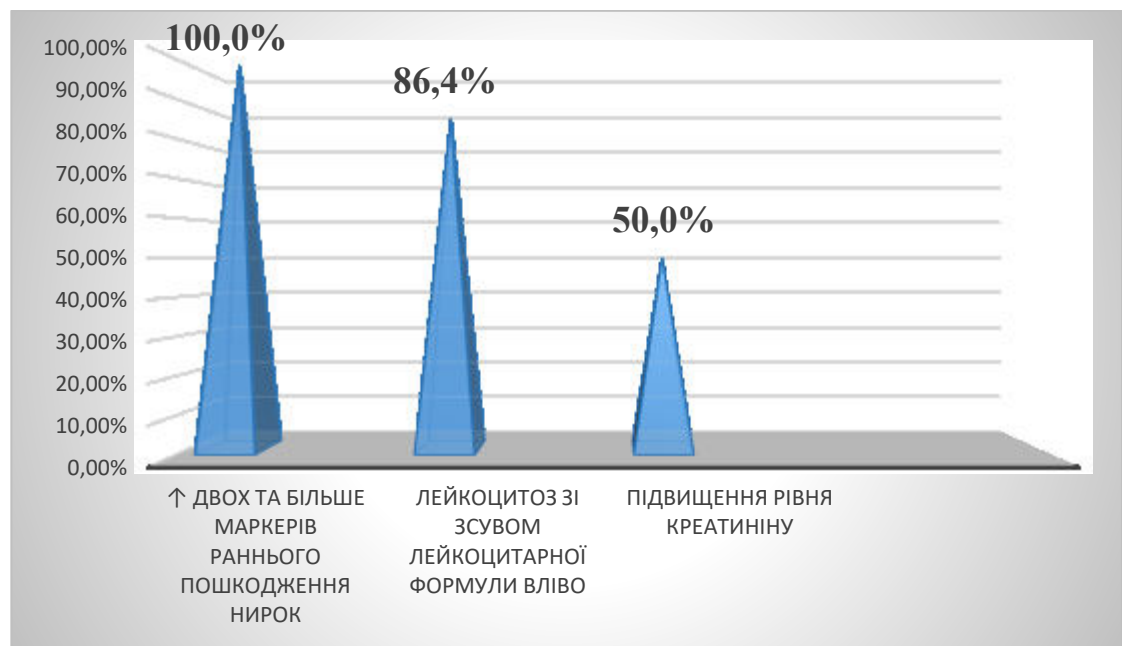


Рисунок 3.7 – Результати ІФА та загальнолабораторних досліджень хворих, що увійшли до ІВ групи

Усім хворим, які увійшли до ІВ групи, було виконано невідкладне хірургічне лікування направлене на відновлення пасажу сечі та видалення конкременту з подальшим призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії (таблиця 3.30).

Таблиця 3.30 - Способи видалення каменів верхніх сечових шляхів,
(n=70)

Консервативне лікування,(IA) n=48	n/%	Оперативне лікування,(IB) n=22+3	n/%
Самостійне відходження конкрементів	34(70,8%)	Перкутана нефростомія + дистанційна літотрипсія	3(12,0%)
Переведено в групу IB	3 (6,3%)	Контактна уретеролітотрипсія	10(40,0%)
Планове хірургічне лікування: - дистанційна літотрипсія; - контактна уретеролітотрипсія	11(22,9%)	Уретеролітоекстракція	8(32,0%)
	8(72,7%)	Дистанційна літотрипсія	4(16,0%)
	3(27,3%)		

На 4 добу після проведеного оперативного втручання лейкоцитоз ($9,0-11,0 \times 10^9/\text{л}$) із зсувом лейкоцитарної формули вліво був виявлений у 8 пацієнтів (32,0%), (рис.3.8)

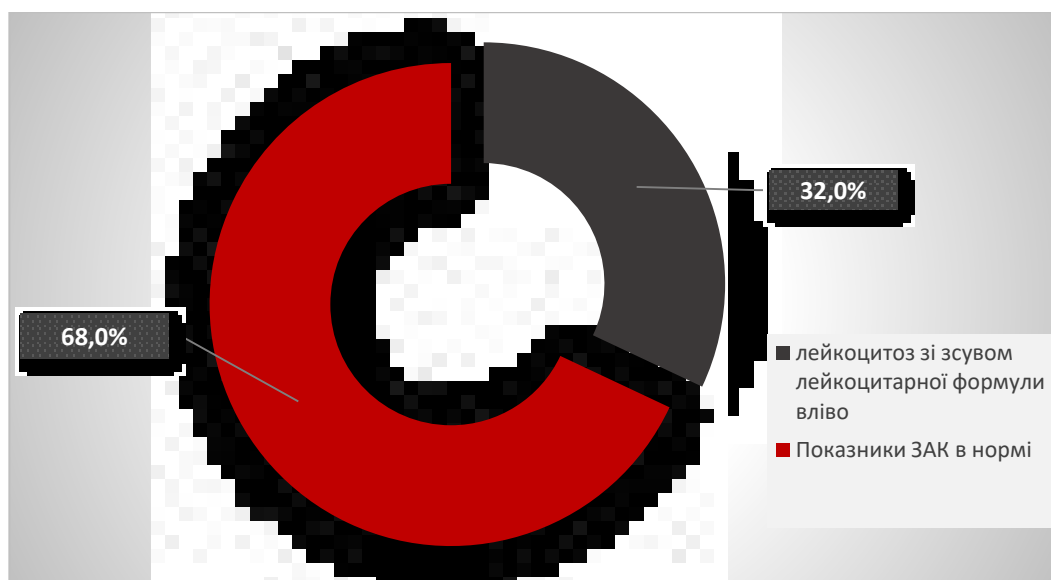


Рисунок 3.8 – Результати ЗАК у хворих ІВ (n=22 +3) групи на 4 добу після проведеного невідкладного хірургічного лікування

Рівень креатиніну вище норми (110,5-115,3 мкмоль/л) на 4 добу після проведеного невідкладного оперативного лікування був визначений у 3 хворих (12,0%), (рис.3.9).

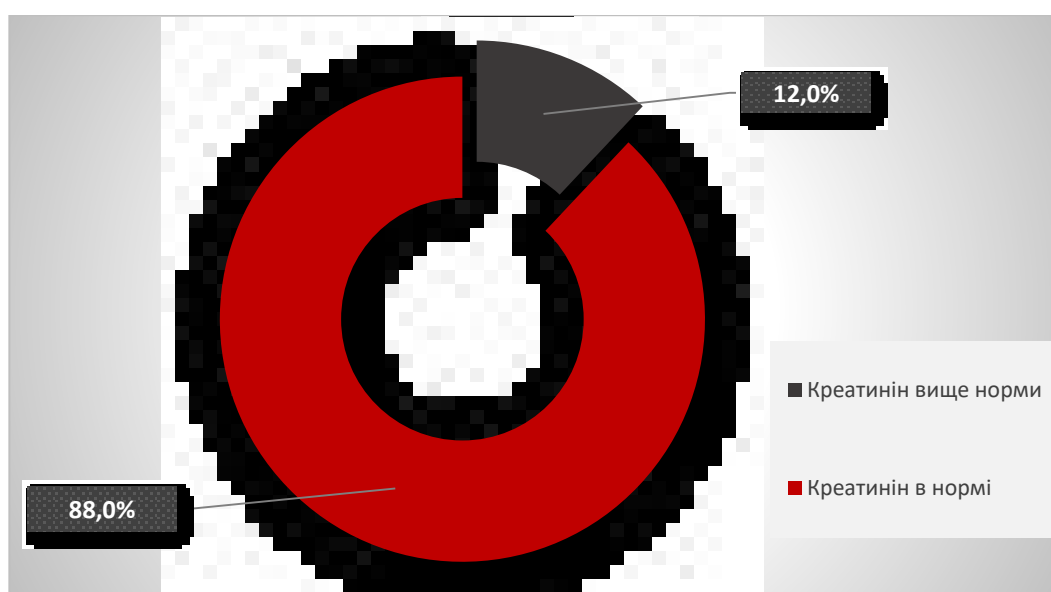


Рисунок 3.9 – Показники креатиніну у хворих ІВ (n=22 +3) групи на 4 добу після проведеного невідкладного хірургічного лікування

Нормалізація рівня лейкоцитів та креатиніну у означених хворих спостерігалось на 10 добу після проведеного невідкладного хірургічного лікування.

За даними КДК, які представлені в таблиці 3.31, відновлення мікроциркуляції нирок в ІА та ІВ групах спостерігалось на 10 добу після проведеного лікування.

Таблиця 3.31 - Показники доплерографії нирок у пацієнтів І групи (n=70) на 10 добу після проведеного лікування, $M \pm m$

Показники	Консервативне лікування (ІА), (n=48)	Оперативне лікування (ІВ), (n=22)
$V_{\max}$, m/s	0,68 $\pm$ 0,09	0,66 $\pm$ 0,09
$V_{\min}$, m/s	0,19 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,02
RI	0,65 $\pm$ 0,04	0,78 $\pm$ 0,04
PI	0,96 $\pm$ 0,06	1,02 $\pm$ 0,02
C/Д	0,31 $\pm$ 0,03	0,35 $\pm$ 0,03

Ретроспективний аналіз 42 історій хвороб, які увійшли до ІІ групи (порівняння), дозволив провести порівняльну оцінку проведеного консервативного лікування хворим, яким не виконувався ІФА сечі з визначенням рівня NGAL, IL-1 β та β_2 – мікроглобуліну. Динаміка лабораторних змін в крові до лікування, на 10 і 30 добу після розпочатої терапії представлені в таблиці 3.32.

Таблиця 3.32- Динаміка показників азотовидільної функції нирок (середні показники) у хворих всіх дослідних груп (n=142), $M \pm m$

Показники	ІА група, n=48			ІВ група, n=22			ІІ група (порівняння), n=42			ІІІ група (контр.), n=30
	І доба	10 доба	30 доба	І доба	10 доба	30 доба	І доба	10 доба	30 доба	
Креатинін, мкмоль/л	92,3 ±6,8*	89,0 ±6,4*	74,0 ±4,2*	138,0 ±16,1*	108,2 ±12,4*	103,0 ±14,3*	105,0 ±16,3*	123,0 ±14,5*	110,3 ±14,2*	95,0 ±6,8*
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	8,6 ±0,54*	8,5 ±0,7*	7,9 ±0,44*	11,7 ±0,68*	9,7 ±0,42*	8,0 ±0,52*	9,08 ±0,75*	12,01 ±0,68*	10,6 ±1,2*	6,5 ±0,42*
ШОЕ, мм/год	9,4 ±1,9*	10,3 ±3,20*	7,3 ±3,4*	19,6 ±3,6*	18,1 ±2,1*	15,3 ±3,2*	16,4 ±3,4*	26,4 ±1,03*	19,1 ±6,9*	8,4 ±2,3*
Паличкоядерні, %	6,0 ±1,2*	6,75 ±1,13*	6,01 ±0,84*	9,45 ±1,4*	8,2 ±1,2*	6,05 ±0,72*	9,0 ±1,4*	11,45 ±1,47*	9,01 ±2,3*	5,01 ±0,74*

Примітка: * - різниця показників стосовно лікування вірогідна, $P \leq 0,05$.

Відповідно до отриманих даних показники креатиніну крові були на рівні клінічної норми весь період лікування в групі ІА і коливались від $92,3 \pm 6,8$ мкмоль/л до початку лікування та $89,0 \pm 6,4$ мкмоль/л під час лікування. В групі ІВ відмічалась позитивна динаміка в показниках креатиніну, дані яких коливались від $138,0 \pm 16,1$ мкмоль/л на початку лікування та $108,2 \pm 12,4$ мкмоль/л на 10 добу після розпочатої терапії.

В ІІ групі (порівнянні) за даними, які представлені в таблиці 3.32, відмічена нестабільність показників креатиніну на рівні від $105,0 \pm 16,3$ мкмоль/л до $123,0 \pm 14,5$ мкмоль/л, що вказувало на несприятливий перебіг обструкції при СКХ і, можливо, подальші ускладнення запального характеру.

Показники креатиніну крові на 30 добу після проведеного лікування у групах ІА та ІВ коливались від $74,0 \pm 4,2$ мкмоль/л до $103,0 \pm 14,3$ мкмоль/л. Тоді як в групі ІІ показники креатиніну крові становить $110,3 \pm 14,2$ мкмоль/л, що вказує на несприятливий прогноз щодо подальшого повноцінного відновлення функціонального стану нирок.

Показники ЗАК були на рівні клінічної норми в групі ІА. Рівень лейкоцитів коливався від $8,6 \pm 0,54 \times 10^9$ /л на початку лікування до $8,5 \pm 0,7 \times 10^9$ /л під час лікування. ШОЕ – від $9,4 \pm 1,9$ мм/год до $10,3$ мм/год. Паличкоядерні коливалась від $6,0 \pm 1,2\%$ на початку лікування до $6,75 \pm 1,13\%$ під час лікування.

В ІВ також відмічалась позитивна динаміка показників ЗАК, а саме, показники лейкоцитів на початку лікування коливались від $11,7 \pm 0,68 \times 10^9$ /л до $9,7 \pm 0,42 \times 10^9$ /л на 10 добу після розпочатої терапії. ШОЕ від $19,6 \pm 3,6$ мм/год до $18,1 \pm 2,1$ мм/год. Рівень паличкоядерних коливався від $9,45 \pm 1,4\%$ до $8,2 \pm 1,2\%$.

У ІІ групі в ЗАК відмічалась нестабільність показників лейкоцитів на рівні від $9,08 \pm 0,75 \times 10^9$ /л до $12,01 \pm 0,68 \times 10^9$ /л, паличкоядерні коливались від $9,0 \pm 1,4\%$ до $11,45 \pm 1,47\%$. Рівень ШОЕ на початок лікування становив $16,4 \pm 3,4$ мм/год, під час лікування $26,4 \pm 1,03$ мм/год.

На 30 добу після проведеного лікування в групах ІА та ІВ відмічається позитивна динаміка в показниках креатиніну рівень якого коливався від $74,0 \pm 4,2$ мкмоль/л до $103,0 \pm 14,3$ мкмоль/л та ЗАК, а саме, лейкоцитів – від $7,9 \pm 0,44 \times 10^9$ /л до $8,0 \pm 0,52 \times 10^9$ /л. Показники ШОЕ коливались від $7,3 \pm 3,4$ мм/год до $15,3 \pm 3,2$ мм/год, а паличкоядерні – від $6,01 \pm 0,84\%$ до $6,05 \pm 0,72\%$.

В групі ІІ відмічалась негативна динаміка в показниках креатиніну ($110,3 \pm 14,2$ мкмоль/л), лейкоцитів ($10,6 \pm 1,2 \times 10^9$ /л), паличкоядерних ($9,01 \pm 2,3\%$) та ШОЕ ($19,1 \pm 6,9$ мм/год), що вказувало на розвиток незворотніх процесів в нирках, які, в свою чергу, можуть призвести не лише до погіршення функціонального стану нирок, а й до повної її втрати.

Ускладнення при консервативному лікуванні хворих з каменями сечоводів представлені в таблиці 3.33.

Таблиця 3.33 - Частота виникнення ускладнень при консервативному лікуванні хворих з каменями сечоводів, n=90

Ускладнення	ІА група (консервативне лікування), n=48				ІІ (порівняння) група, n=42			
	10-14 доба		1 місяці		10-14 доба		1 місяці	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Загострення хр. пієлонефриту	3	6,25%	1	2,1%	14	33,3%	8	19,0%
Гострий пієлонефрит	3	6,25%	-	-	10	23,8%	5	11,9%
Карбункул нирки	-	-	-	-	2	4,8%	-	-
Стійка лейкоцитурія	6	12,5%	4	8,3%	28	66,7%	22	52,4%
Підвищення рівня азотемії	2	4,2%	-	-	31	73,8%	19	45,2%
Всього	14		5		85		54	

При аналізі найближчих ускладнень (перші 10-14 днів лікування) з представленої таблиці чітко визначено, що частота їх виникнення в ІІ групі в 5 разів вища порівняно з ІА групою. Загострення хронічного пієлонефриту та

розвиток гострого пієлонефриту в ІА групі спостерігалось у 6 (12,5%) хворих. Тоді як в ІІ групі – у 24 (57,1%) пацієнтів. Даній групі пацієнтів виконувалось дренування ураженої нирки, а саме встановлення стенту на 3 тижні з подальшим призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії. Після проведеного лікування хворого госпіталізували до стаціонару з метою виконання оперативного лікування, яке було спрямоване на видалення конкременту.

В ІІ групі 2 (4,8%) пацієнтам було виконано відкрите оперативне втручання в обсязі нефректомія у зв'язку з діагностованим карбункулом нирки. Тоді як в ІА групі даного ускладнення взагалі не спостерігалось.

Стійка лейкоцитурія була виявлена у 6 (12,5%) пацієнтів ІА групи, а в ІІ групі дане ускладнення було встановлено у 28 (66,7%) хворих, що також вказувало на наявність інфекційно-запального процесу в нирках.

Ознаки ниркової недостатності у перші 10-14 днів від початку призначення консервативної терапії були виявлені у 2 (4,2%) хворих ІА групи. Тоді як, при аналізі ІІ групи – підвищення рівня азотемії спостерігалось у 31 (73,8%) пацієнта, (рис.3.10), (рис.3.11).

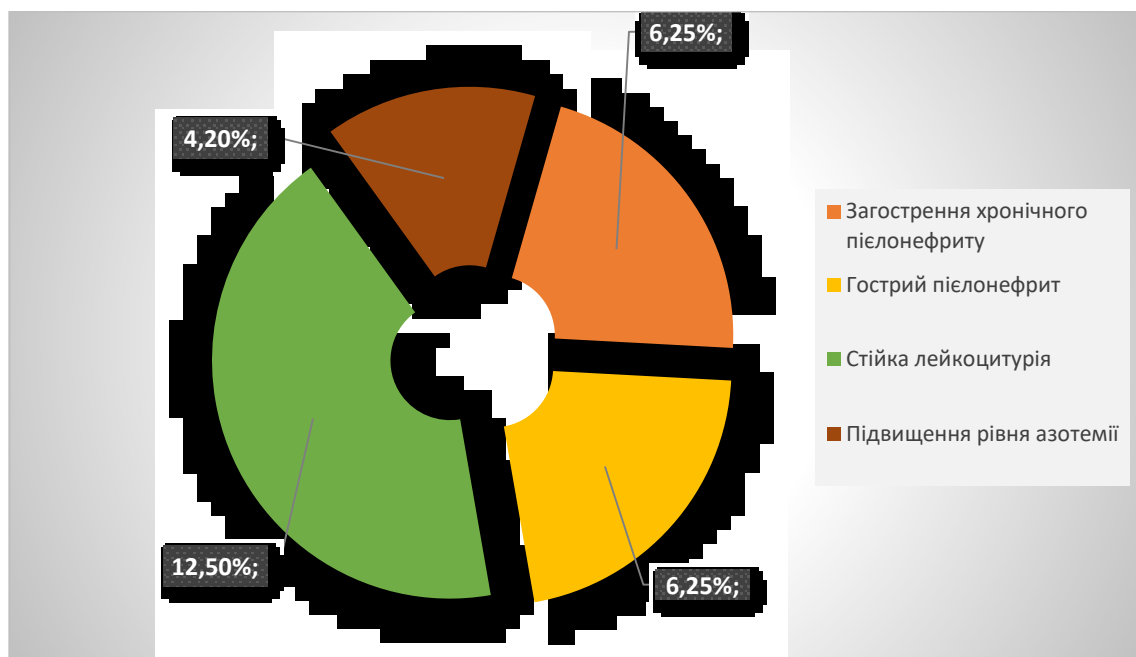


Рисунок 3.10 – Ускладнення при консервативному лікуванні хворих ІА групи (10-14 доба)

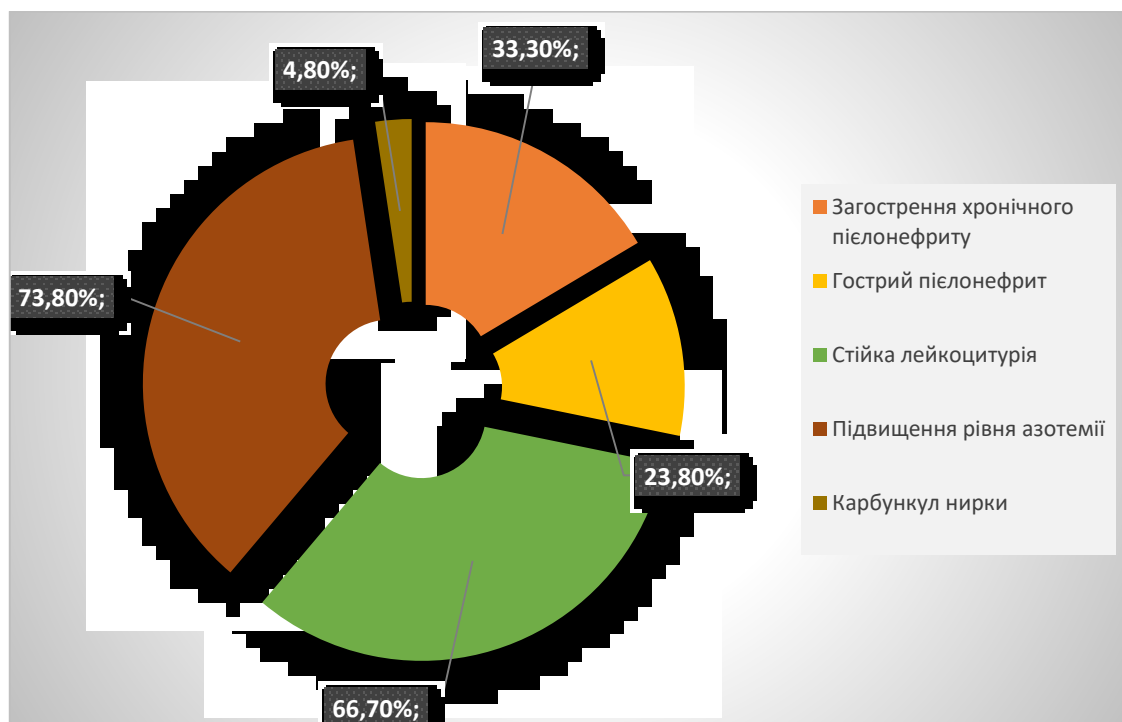


Рисунок 3.11– Ускладнення при консервативному лікуванні хворих II групи (10-14 доба)

Також були проаналізовані віддалені результати проведеного лікування (через 1 місяць) і отримані наступні показники: загострення хронічного пієлонефриту в IA групі було виявлено лише у 1 (2,1%) хворого, тоді як в II групі спостерігалось у 8 (19,0%) пацієнтів. Гострий пієлонефрит був виявлений у 5 (11,9%) осіб II групи.

Стійку лейкоцитурію в II групі хворих діагностовано у 22 (52,4%) пацієнтів, тоді як в IA групі цей показник був виявлений лише у 4 (8,3%) осіб.

Ниркова недостатність через 1 місяць після проведеного лікування була виявлена лише в II групі, у 19 (45,2%) осіб. Тоді як в IA групі дане ускладнення не спостерігалось, (рис.3.12), (рис.3.13).

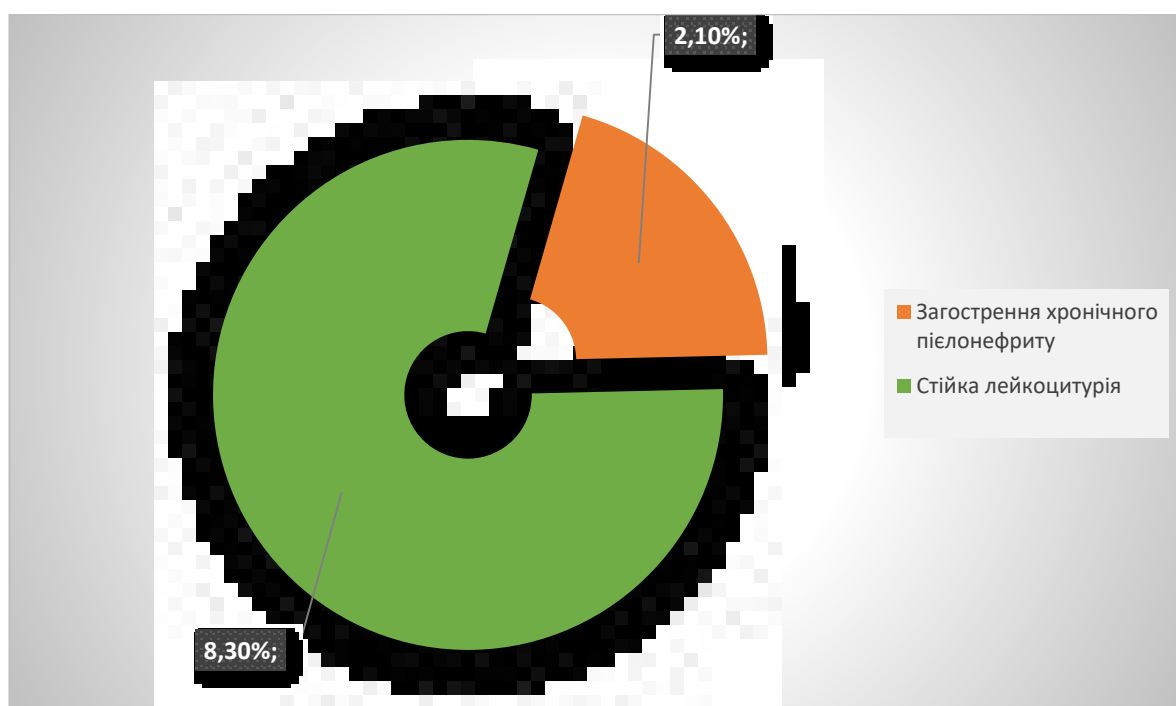


Рисунок 3.12 – Ускладнення при консервативному лікуванні хворих ІА групи (1 місяць)

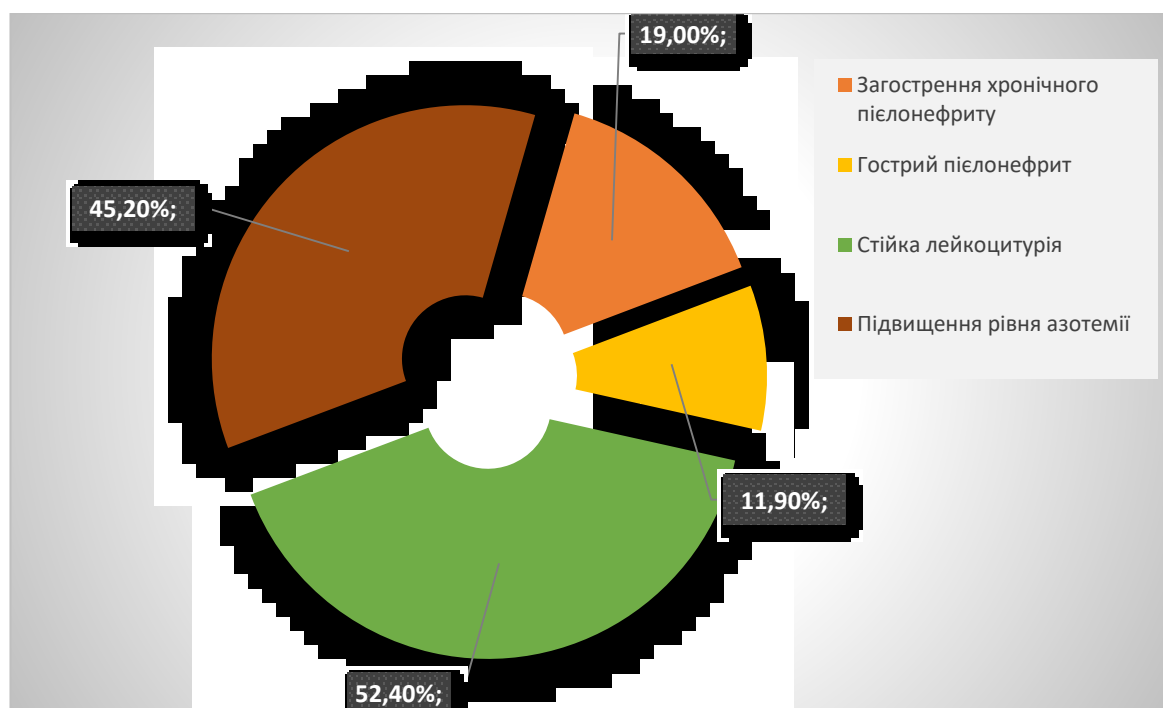


Рисунок 3.13 – Ускладнення при консервативному лікуванні хворих ІІ групи (1 місяць)

Отже, проведене порівняльне оцінювання ускладнень через 1 місяць після консервативного лікування дозволило визначити, що в II групі частота їх виникнення в 3 рази вища, ніж в групі IA.

Таким чином, проведений аналіз дав змогу змодельовати алгоритм подальшого лікування хворих на сечокам'яну хворобу, що дозволить попередити розвиток інфекційно–запального процесу та ниркової недостатності на більш ранньому етапі. Саме чітко визначений алгоритм діагностики ранніх ознак інфекційно-запального процесу та вибору тактики лікування дозволить значно покращити якість надання медичної допомоги та прогнозувати перебіг пієлонефриту і тим самим зменшити рівень ускладнень у хворих з порушенням уродинаміки.

Матеріали цього розділу опубліковано в наступних роботах:

1. Бачурін Г.В., Коломoeць Ю.С. Вибір методу лікування хворих на сечокам'яну хворобу в залежності від показників маркерів раннього пошкодження нирок. EAST EUROPEAN SCIENCE JOURNAL.2020. №2(54). Р.39-44 (Warsaw, Poland). *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
2. Коломoeць Ю.С. Прогностическое значение маркеров раннего повреждения почек в диагностике и лечении инфекционно-воспалительных осложнений у больных мочекаменной болезнью. Georgian Medical News. 2019; 12 (297); С. 51-56.
3. Бачурин Г.В., Коломoeць Ю.С. Роль биомаркеров раннего повреждения почек при мочекаменной болезни. Урологія. 2018; 3 (86); С. 201-204. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).*
4. Коломoeць Ю.С. Використання біомаркерів раннього пошкодження нирок при інфекційно–запальних ускладненнях у хворих на СКХ.

Урологія, андрологія, нефрологія—досягнення, проблеми, шляхи вирішення. 2019; С. 204-205.

5. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С. Діагностично—прогностична роль цитокінів, інтерлейкинів та біомаркерів раннього пошкодження нирок у хворих на сечокам'яну хворобу. Урологія. 2019; 3(90); С. 237-242. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).*
6. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С. Результати використання предикторів запалення у хворих на сечокам'яну хворобу. Здоров'є мужчини. 2020; 1(72); С. 71-74. *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).*

РОЗДІЛ 4

АЛГОРИТМ ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОКАЗИКІВ ІМУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛІЗУ СЕЧІ У ХВОРИХ СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

Ранні ознаки інфекційно-запального ускладнення та порушення функціонального стану нирок у хворих на СКХ не завжди можливо виявити при використанні загальнолабораторних методів обстеження. Все це призводить до прийняття помилкових рішень щодо вибору методу лікування. Саме це може призвести до незворотніх процесів, таких як інвалідність і, навіть, смерті хворого.

Все вищезазначене визначає доцільність розробки більш інформативних та додаткових методів дослідження у хворих з порушенням уродинаміки, а саме імуноферментний аналіз сечі, що дозволить виявити ознаки інфекційно-запального ускладнення та розвитку ниркової недостатності до появи загальноклінічних та лабораторних змін.

Проведене дослідження дозволило розробити алгоритм подальшої тактики обстеження та вибору лікування у хворих з порушенням уродинаміки.

Під час госпіталізації хворого до стаціонару необхідно отримати дані щодо скарг, докладні анамнестичні дані про перенесені та супутні соматичні захворювання, які можуть впливати на результат лабораторних показників і тактики подальшого лікування.

Також детальне вивчення анамнезу дає змогу більш точніше визначити причини розвитку захворювання.

Наступним етапом ранньої діагностики ознак інфекційно-запального процесу та розвитку ниркової недостатності є виконання імуноферментного аналізу сечі під час госпіталізації та в динаміці, а саме:

- NGAL, ($n \leq 11$ нг/мл);
- IL-1 β , ($n \leq 6$ пг/мл);
- В₂-мікроглобулін, ($n \leq 0,13$ мкг/мл).

Надалі, під час лікування потрібно проводити в динаміці дослідження загальнолабораторних показників у кожного хворого як допоміжний орієнтир для визначення ознак наявності інфекційно-запального процесу за рівнем лейкоцитів, паличкоядерних та ШОЕ і порушення функціонального стану нирок за даними креатиніну. Але за результатами проведеного дослідження більш ніж в 50% випадків у хворих на СКХ з приєднанням інфекційно-запального процесу загальнолабораторні показники в перші 24-48 годин не мають змін, що в свою чергу може призвести до хибного вибору тактики лікування з подальшим розвитком незворотніх процесів.

Після проведеного дослідження і отримання результатів були визначені фактори ризику і розроблені наступні критерії вибору подальшої тактики лікування.

При госпіталізації хворого з порушенням уродинаміки і визначенням підвищення рівня одного з трьох маркерів раннього пошкодження нирок (NGAL ($n \leq 11$ нг/мл), IL-1 β ($n \leq 6$ пг/мл), В₂-мікроглобулін ($n \leq 0,13$ мкг/мл)), рекомендовано комплексну консервативну терапію з посиленням діагностичним контролем упродовж 5-7 діб. Якщо конкремент самостійно не відійшов, рекомендовано виконання планового хірургічно втручання. При загостренні обструктивних симптомів – проведення невідкладного хірургічного лікування.

При підвищення двох та більше показників предикторів запалення у хворих на СКХ, під час госпіталізації до стаціонару, незалежно від рівня показників загальнолабораторних аналізів, які би вказували на наявність або відсутність інфекційно-запального процесу та розвитку ниркової недостатності, рекомендовано виконання невідкладного хірургічного втручання, яке направлене на дренування ураженої нирки та видалення конкременту з подальшим призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії, (рис. 4.1).

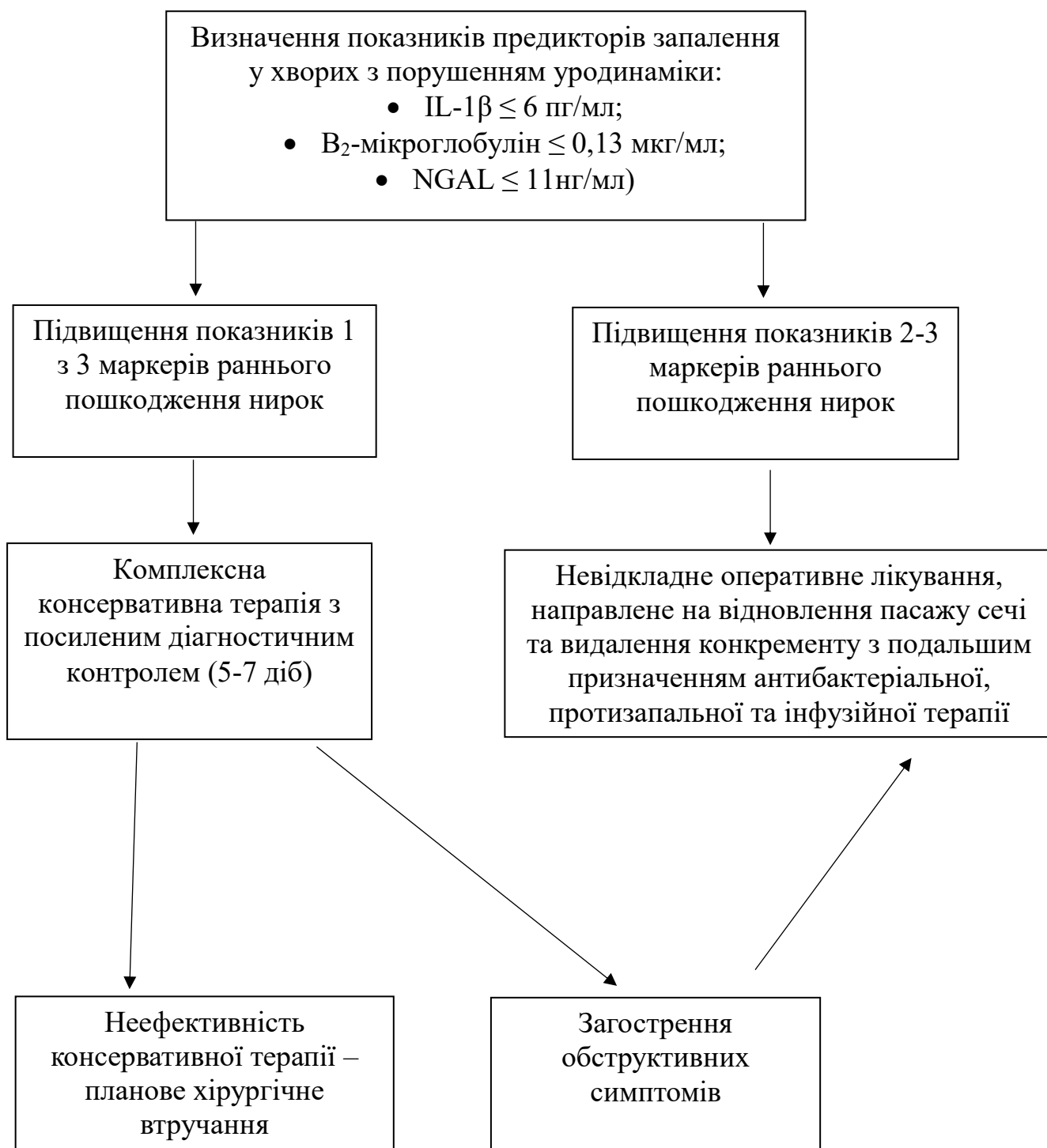


Рисунок 4.1 – Алгоритм обстеження та вибору тактики лікування пацієнтів з порушенням уродинаміки за показниками предикторів запалення.

Раннє виявлення інфекційно-запального процесу та порушення функції ураженої нирки з подальшим адекватним лікуванням значно прискорить

процес одужання та знизить ризик розвитку незворотніх процесів в нирках і тим самим забезпечить хворому повноцінне здорове життя.

Клінічний випадок № 1. Хворий Л., 36 років, госпіталізований у відділення урології зі скаргами на нападоподібний біль в поперековій ділянці справа з іррадіацією у пахову ділянку та зовнішні статеві органи, дизурію. Імуноферментний аналіз сечі: IL-1 β 5,07 пг/мл, β_2 -мікроглобулін 0,11 мкг/мл, NGAL 8,61 нг/мл.

При УЗД виявлено конкремент до 0,6 см в нижній третині сечоводу справа. На екскреторній урографії також був виявлений камінь нижньої третини сечоводу справа (рис.4.2).



Рисунок 4.2 – Екскреторна урографія. Камінь нижньої третини сечоводу справа.

Клінічний аналіз сечі: питома вага 1010, рН 5,0, лейкоцити 1-2 в полі зору. Клінічний аналіз крові: лейкоцити $7,2 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 15 мм/год., паличкоядерні 2%. Біохімічний аналіз крові: креатинін 71 мкмоль/л.

Пацієнту було встановлено діагноз: Сечокам'яна хвороба. Камінь нижньої третини сечоводу справа. Ниркова колька справа.

Хворому проведено консервативне лікування з призначенням спазмолітиків, анальгетиків та інфузійної терапії.

Після проведеної терапії на третю добу хворий відмітив самостійне відходження конкременту.

Пацієнт був вписаний у задовільному стані на п'ятий день з подальшим призначенням фітотерапії.

Клінічний випадок № 2. Хвора Т., 47 років, госпіталізована до урологічного відділення зі скаргами на нападоподібний біль в поперековій ділянці справа, нудоту, блювоту, загальную слабкість.

Імуноферментний аналіз сечі: IL-1 β 10,49 пг/мл, β_2 -мікроглобулін 0,09 мкг/мл, NGAL 9,04 нг/мл.

При проведенні УЗД було виявлено камінь верхньої третини сечоводу справа до 0,5 см. При виконанні оглядової та екскреторної урографії також було виявлено конкремент в верхній третині правого сечоводу (рис. 4.3).



Рисунок 4.3 – Екскреторна урографія. Камінь верхньої третини сечоводу справа

Клінічний аналіз сечі: колір солом'яно-жовтий, питома вага 1016, рН-0,5, лейкоцити 2-3 в полі зору. Клінічний аналіз крові: гемоглобін 122 г/л, лейкоцити $9,0 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 15 мм/год., паличкоядерні 6%. Біохімічний аналіз крові: креатинін 97,0 мкмоль/л.

Хворій було встановлено діагноз: Сечокам'яна хвороба. Камінь верхньої третини сечоводу справа. Ниркова колька справа.

Призначено консервативну терапію: спазмолітики, анальгетики та інфузійна терапія. На другу добу після проведеного лікування було виконано контроль ІФА сечі (IL-1 β 5,3 пг/мл, β_2 -мікроглобулін 0,09 мкг/мл, NGAL 8,0 нг/мл) та клінічного аналізу крові: лейкоцити $7,0 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 10 мм/год., паличкоядерні 4%. Біохімічний аналіз крові: креатинін 76 мкмоль/л.

При контрольному УЗД на третю добу після призначеної терапії камінь був виявлений в нижній третині сечоводу справа. Загальний стан хворої був задовільний.

На п'яту добу стаціонарного лікування пацієнтка відзначила самостійне відходження конкременту.

Пацієнтка була виписана у задовільному стані на сьому добу з подальшим наглядом уролога за місцем мешкання.

Клінічний випадок № 3. Хворий М., 36 років, госпіталізований у відділення урології з нападоподібним болем в поперековій ділянці зліва, підвищення температури тіла до 38,0С, загальну слабкість.

Імуноферментний аналіз сечі: IL-1 β 10,0 пг/мл, β_2 -мікроглобулін 0,29 мкг/мл, NGAL 9,93 нг/мл.

Пацієнта було обстежено за допомогою УЗД, виявлено камінь верхньої третини сечоводу зліва (до 0,8 см). При оглядовій урографії - камінь верхньої третини сечоводу зліва (рис.4.4).



Рисунок 4.4 – Оглядова рентгенографія. Камінь верхньої третини сечоводу зліва.

Клінічний аналіз сечі: питома вага 1007, рН 0,7, лейкоцити 5-6 в полі зору. Клінічний аналіз крові: гемоглобін 143 г/л, лейкоцити $9,2 \times 10^9$ /л, ШОЕ 6 мм/год., паличкоядерні 7%. Біохімічний аналіз крові: креатинін 118,3 мкмоль/л.

Пацієнту було встановлено діагноз: Сечокам'яна хвороба. Камінь верхньої третини сечоводу зліва. Хронічний пієлонефрит, стадія загострення.

Для запобігання подальшого розвитку інфекційно-запального процесу хворому було виконано оперативне втручання в обсязі: контактна уретеролітотрипсія, стентування нирки зліва з подальшим призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії.

На 4 добу післяопераційного періоду був проведений контроль ІФА (IL-1 β 4,9 пг/мл, β_2 -мікроглобулін 0,06 мкг/мл, NGAL 8,5 нг/мл), в ЗАК рівень лейкоцитів становив $4,8 \times 10^9$ /л, ШОЕ 8 мм/год., паличкоядерних 2% та креатиніну 98,2 мкмоль/л. Ускладнень не спостерігалось.

Хворий був виписаний на десятю добу стаціонарного лікування у задовільному стані. Через 3 тижні госпіталізація в плановому порядку для видалення стенту.

Клінічний випадок № 4. Хворий А., 57 років був госпіталізований до стаціонару зі скаргами на нападоподібний біль в поперековій ділянці зліва, дизурію, нудоту, блювоту, загальну слабкість.

Імуноферментний аналіз сечі: NGAL 14,0 нг/мл, IL-1 β 10,0 пг/мл, β_2 -мікроглобулін 0,15 мкг/мл.

При УЗД виявлено камінь нижньої третини сечоводу зліва (до 0,8 см), (рис. 4.5).



Рисунок 4.5 – УЗД, камінь нижньої третини сечоводу зліва (до 0,8 см).

Клінічний аналіз крові: лейкоцити $9,1 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні 7%, ШОЕ 15 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: креатинін 107,8 мкмоль/л.

Клінічний аналіз сечі: питома вага 1010, рН 5,0, лейкоцити 0-1 в полі зору.

Пацієнту було встановлено діагноз: Сечокам'яна хвороба. Камінь нижньої третини сечоводу зліва. Ниркова колька зліва.

Хворому було виконане невідкладне оперативне лікування в об'ємі: уретеролітоекстракція, катетеризація нирки зліва.

В післяопераційному періоді призначалась антибактеріальна, протизапальна та інфузійна терапія.

На 4 добу післяопераційного періоду було виконано ІФА сечі (NGAL 9,0 нг/мл, IL-1 β 6,0 пг/мл, β_2 -мікроглобулін 0,11 мкг/мл). ЗАК: лейкоцити $6,0 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні 3%, ШОЕ 9 мм/год. БАК: креатинін 98,0 мкмоль/л.

На 7 добу, після проведеного лікування, хворий був виписаний у задовільному стані.

Ураховуючи вищезазначене, розроблений алгоритм обстеження та подальший вибір тактики лікування хворих з порушенням уродинаміки на основі результатів предикторів раннього пошкодження нирок дозволяє вияви більш ранні ознаки інфекційно-запальних ускладнень до появи загальноклінічних та лабораторних змін. Своєчасне виявлення ускладнень дозволить попередити розвиток незворотніх процесів в нирці і тим самим забезпечить хворому повноцінне здорове життя.

Матеріали цього розділу опубліковано в наступних роботах:

1. Бачурін Г.В., Коломоець Ю.С. Результати використання предикторів запалення у хворих на сечокам'яну хворобу. Здоров'є мужчини. 2020; 1(72); С. 71-74. *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).*
2. Коломоець Ю.С. Використання біомаркерів раннього пошкодження нирок при інфекційно–запальних ускладненнях у хворих на СКХ. Урологія, андрологія, нефрологія–досягнення, проблеми, шляхи вирішення. 2019; С. 204-205.
3. Коломеец Ю.С. Прогностическое значение маркеров раннего повреждения почек в диагностике и лечении инфекционно-воспалительных осложнений у больных мочекаменной болезнью. Georgian Medical News. 2019; 12 (297); С. 51-56.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на прогрес у вивченні СКХ, проблема виникнення даної патології залишається однією з найбільш складних і остаточно невирішених [10].

За розповсюдженістю дана патологія в Україні посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань з темпом приросту захворюваності 0,16 – 0,22 та частотою виникнення 30-40%, що вказує на несприятливий прогноз [19, 20, 53, 54].

Майже в 80% випадків СКХ перебігає з явищами інфекційно–запального процесу, в свою чергу, може призвести до незворотніх ускладнень, таких як інвалідизація і навіть смерті [53].

Поєднання порушень уродинаміки верхніх сечових шляхів і інфекційно–запального процесу створює так зване замкнуте коло. Більш ніж у 85% хворих хронічний пієлонефрит сприяє рецидивам і ускладнюється нефролітіазом [10].

Велику роль в кінцевому результаті захворювання та зниження частоти ускладнень з боку нирки грає рання діагностика, своєчасно поставлений діагноз та визначення тактики лікування СКХ [18].

За допомогою звичайних загальнолабораторних досліджень не завжди можливо виявити інфекційно–запальний процес на ранніх стадіях. За літературними даними не завжди можливо провести паралелі між тяжкістю захворювання та змінами з боку загального аналізу крові [49].

За даними Кузьменко В.В. та співавт. (2007) відновлення ниркової функції відбувається лише тоді, коли обструкція верхніх сечових шляхів усунена не пізніше, ніж через 24 години після початку гострого пієлонефриту [34].

В даний час маркерами пошкодження нирок прийнято вважати протеїнурію, креатинін сироватки крові зі швидкістю клубочкової фільтрації.

При хронічній хворобі нирок дані маркери виявляють вже пізню стадію ураження, коли консервативна терапія не завжди ефективна і процес ураження є незворотнім. Тому в останні роки велика увага приділяється пошуку так званих біомаркерів гострого та хронічного ниркового пошкодження, а також визначення ролі цитокінів у виникненні запальної реакції, що дозволяють виявити патологічні зміни в нирках на ранніх етапах і встановити їх характер, більш точно визначити стадію процесу, оцінити вираженість запалення і інтенсивність фіброгенезу [23,28,45,52].

Саме тому ця тема потребує більш поглибленого аналізу.

Метою роботи було покращення результатів ранньої діагностики гострих інфекційних захворювань нирок при сечокам'яній хворобі з порушенням уродинаміки, розроблення алгоритму лікування цієї категорії хворих на основі вивчення показників предикторів раннього гострого запального пошкодження нирок.

Відповідно до поставленої мети, були сформовані основні задачі дослідження:

1. Визначити характер змін основних показників інфекційно-запального процесу у хворих з обструкцією верхніх сечових шляхів при сечокам'яній хворобі.
2. Дослідити роль предикторів на ранніх етапах діагностики запальних процесів до появи клінічних та загальнолабораторних змін.
3. Установити зв'язок між показниками предикторів запалення та іншими показниками інфекційно-запального процесу.
4. З'ясувати роль предикторів запалення у подальшому виборі тактики лікування хворих з порушенням уродинаміки.
5. Запропонувати алгоритм діагностики та ефективного використання предикторів пошкодження нирок для виявлення ранніх ознак запальних ускладнень у хворих на сечокам'яну хворобу.
6. Провести порівняльну характеристику результатів проведеного лікування.

Для вирішення поставлених завдань було проаналізовано результати обстеження та лікування 142 пацієнтів за період з 2018 по 2019 рр. Усі хворі були госпіталізовані до урологічного відділення КУ «Лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, що є клінічною базою кафедри урології Запорізького державного медичного університету.

Розподілення 70 пацієнтів проводилось за результатами імуноферментного аналізу сечі. Для визначення референтних значень було обстежено 30 умовно клінічно здорових осіб. З метою визначення перебігу пієлонефриту і віддалених ускладнень після проведеного консервативного лікування, без визначення результатів предикторів пошкодження нирок, був проведений ретроспективний аналіз історій хвороб 42 пацієнтів на СКХ.

Усіх пацієнтів та здорових осіб, які увійшли до проведеного дослідження, було розподілено на III клінічні групи:

I – хворі на сечокам'яну хворобу, яким виконували ІФА сечі, (n=70).

Середній вік 46,0 (32,0;61,5).

Подальший розподіл пацієнтів даної групи було виконано за результатами ІФА і загальнолабораторних досліджень з обов'язковим урахуванням клінічних та анамнестичних даних, а саме:

IA – хворі, у яких предиктори запалення були в межах норми або відмічалось підвищення одного з трьох показників маркерів раннього пошкодження нирок (призначено консервативну терапію з подальшим загальноклінічним лабораторним контролем), (n=48);

IB – хворі, у яких відмічалось підвищення рівня двох та більше показників предикторів запалення (призначено невідкладне хірургічне лікування), (n=22);

II – порівняння – ретроспективний аналіз історій хвороб, що проводили консервативне лікування без визначення рівня предикторів запалення, (n=42). Середній вік 45,5 (33,0;57,0);

III – контрольна – умовно клінічно здорові особи, (n=30).

Середній вік 37,0 (28,0;51,0).

Основним критерієм включення до дослідження були жінки та чоловіки з діагнозом СКХ у віці 18-90 років з наявністю каменя/каменів в сечоводі (різної локалізації) і підписаною інформованою згодою на участь у дослідженні. Критеріями виключення були хворі з наявністю супутньої соматичної патології в активній стадії, онкологічними захворюваннями, ті, які потребують проведення необхідної специфічної терапії та з відсутністю інформованої згоди на участь у дослідженні.

Групи були статистично однорідними за статтю та віком ($P \geq 0,05$).

Супутню патологію було діагностовано у 17 (24,3%) хворих. Найчастіше спостерігалось захворювання серцево-судинної системи – у 10 (58,8%) пацієнтів, легенева система – у 2 (11,8%) хворих, сечостатева система – у 1 (5,9%) особи та цукровий діабет II типу в стадії субкомпенсації – у 4 (23,5%).

Усім хворим було виконано збір анамнестичних даних та комплексне клініко–лабораторне обстеження, яке включало:

- скарги хворого;
- аналіз анамнезу захворювання;
- імуноферментний аналіз сечі (IL-1 β ; β_2 –мікроглобулін, людський ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою (NGAL), моноцитарний хемотоксичний фактор (MCP-1));
- результати загальноклінічних лабораторних досліджень крові та сечі;
- біохімічне дослідження крові;
- бактеріологічне дослідження сечі;
- апаратна діагностика (за показниками).

Основним критерієм клініко – діагностичної ефективності використання предикторів запалення було виявлення ранніх ознак виникнення інфекційно – запальних ускладнень у хворих з порушенням уродинаміки в IA та IB групах.

Отримані результати заносились до бази даних Microsoft Excel 2010 та пройшли статистичну обробку за допомогою ліцензійного пакету програми Statistical 13.0 (номер ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J).

Перевірку даних на нормальність виконували за критерієм Шапіро-Уїлка. Результати представлені в вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q_{25} ; Q_{75}).

Різниця показників в незалежних групах оцінювалась за непараметричними критеріями Манна-Уїтні та Краскела-Уолліса. Вірогідними вважали результати відмінностей при рівні значущості $P \leq 0,05$.

В якості методів оцінки діагностичної здатності використовувались такі показники, як чутливість (Se), специфічність (Sp) та точність (ACC), які визначалися за результатами логістичного регресійного аналізу та методом ROC –аналізу з побудовою ROC –кривої.

Консервативна терапія була призначена 48 хворим, у яких після проведеного ІФА рівень предикторів запалення був в межах норми або відмічалась підвищення одного з трьох маркерів, яка ґрунтувалась на призначенні першочергової невідкладної допомоги при нирковій колькі, згідно з чинними протоколами надання медичної допомоги.

Невідкладне оперативне лікування було виконано 22 пацієнтам з ознаками інфекційно – запального процесу, який був діагностований за показниками предикторів в поєднанні з обструкцією сечових шляхів зі стійким больовим синдромом.

Вибір методу оперативного втручання, перш за все, залежав від результатів імуноферментного аналізу маркерів раннього пошкодження нирок та загального стану хворого з подальшим аналізом результатів загальнолабораторних як допоміжний орієнтир і апаратних методів дослідження.

Обов'язково всім хворим ІВ групи, у яких діагностовано наявність інфекційно-запального процесу, виконувалось дроблення або екстракція

конкременту з подальшим дренуванням нирки і призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії.

Контактну уретеролітотрипсію було проведено 9 пацієнтам з наявністю конкременту в сечоводі від 0,5 до 0,8 см.

Уретеролітоекстракцію виконано 8 хворим з конкрементами 0,5-0,6 см.

Дистанційну літотрипсію було виконано 4 хворим з наявністю конкременту в сечоводі від 0,5 до 0,8 см.

Перкутанну нефростомію з дистанційною літотрипсією було виконано 1 хворому, у якого конкремент (0,7 см) був виявлений в верхній третині сечоводу.

За результатами проведеного порівняльного дослідження у хворих на СКХ, в перші часи госпіталізації до стаціонару, важливим тестом для виявлення більш ранніх доклінічних ознак інфекційно – запальних ускладнень був ІФА цитокіну (IL-1 β) та предикторів пошкодження нирок (β_2 – мікроглобуліну та NGAL) в сечі.

При порівняльній характеристиці MCP-1 мав статистично достовірну значущу різницю лише між ІВ та ІІІ групами ($P_{1В-3} \leq 0,01$). При порівняльному аналізі ІА та ІВ груп – статистично достовірно значущої різниці не отримано ($P \geq 0,05$). У зв'язку з цим зазначений маркер не мав інформаційної цінності в проведеному дослідженні, порівняно з β_2 – мікроглобуліном, IL-1 β та NGAL. Подальший аналіз означеного маркеру не проводився.

Згідно проведеного дослідження та отриманих результатів для β_2 – мікроглобуліну отримані наступні показники:

- точка відсікання (Cut off–point) 0,13 мкг/мл;
- чутливість – 95,5%;
- специфічність – 66,7%;
- точність – 75,7%.

Показники для IL - 1 β були наступними:

- точка відсікання (Cut off –point) 6 пг/мл;
- чутливість – 86,4%;

- специфічність – 85,4%;
- точність – 85,7%.

ROC – аналіз, з побудованою моделлю логістичної регресії, для NGAL мав наступні результати:

- точка відсікання (Cut off – point) 11 нг/мл;
- чутливість – 72,7%;
- специфічність – 100,0%;
- точність – 91,4%.

За результатами, які отримані після проведеного ROC – аналізу, найкращі прогностичні характеристики мав NGAL (91,4%), на II місці - IL - 1 β (85,7%). Третє місце посідає β_2 -мікроглобулін (75,7%).

При дослідженні результатів загального аналізу крові (ЗАК) IA групи (консервативне лікування, (n=48)) під час госпіталізації до стаціонару показники лейкоцитів, паличкоядерних та ШОЕ були в межах норми, що вказувало на відсутність виражених ознак інфекційно-запального процесу.

В IB групі (оперативне лікування, (n=22)) лейкоцити вище норми були виявлені у 16 (72,7%) пацієнтів, підвищення показників паличкоядерних – у 13 (59,0%) хворих, ШОЕ – у 15 (68,2%) осіб.

За результатами порівняльного аналізу всіх трьох груп статистично значуща різниця була виявлена в аналізі показників лейкоцитів при порівнянні IB та III груп ($P_{IB-3} \leq 0,01$).

Аналізуючи інші показників, такі як паличкоядерні та ШОЕ, достовірних відмінностей не отримано ($P > 0,05$).

Для оцінки рівня клубочкової фільтрації та розвитку ниркової недостатності виконувалось дослідження біохімічного аналізу крові, а саме показників креатиніну.

У IA групі (n=48) у хворих підвищення рівня креатиніну також не було виявлено, тоді як в IB (n=22) – у 11 (50,0%) осіб.

Під час проведення порівняльного аналізу показників креатиніну між групами визначено, що статистично значущо відрізнялись ІА та ІВ групи ($P \leq 0,05$), а також групи ІВ та ІІІ ($P \leq 0,05$).

Відсутність у перші 24-48 годин після госпіталізації вираженого лейкоцитозу із зсувом лейкоцитарної формули вліво та підвищенням показників ШОЕ і креатиніну не можуть на 100% вказувати про відсутність інфекційно – запального процесу в нирках та розвитку ниркової недостатності.

Саме тому загальний та біохімічний аналіз крові не завжди дозволяють виявити ранні ознаки інфекційно – запального процесу в нирках у хворих з порушенням уродинаміки та визначитись з тактикою надання медичної допомоги, що дозволило б запобігти розвиткові незворотніх процесів.

З огляду на вищезазначене, можливо зробити певні висновки, що показники предикторів запалення в перші 12-24 години були більш інформативнішими при виникненні запального процесу та розвитку ниркової недостатності, ніж загальнолабораторні дослідження.

При подальшому аналізі ІА групи у 25 пацієнтів (52,1%) показники маркері раннього пошкодження нирок були в межах норми, що вказувало на відсутність інфекційно-запальних ускладнень. Підвищення рівня одного з трьох маркерів раннього пошкодження нирок було виявлено у 23 хворих (47,9%). Підвищення рівня креатиніну та наявності лейкоцитозу зі зсувом лейкоцитарної формули вліво взагалі не спостерігалось в цій групі хворих.

На 7 добу після розпочатої терапії у 34 хворих (70,8%) відзначалося самостійне відходження конкрементів. У 11 пацієнтів (22,9%) самостійного відходження конкрементів не спостерігалось. Цій групі хворих було проведено планове хірургічне втручання (дистанційну літотрипсію було виконано 8 хворим (72,7%), контактну літотрипсію проведено 3 пацієнтам (27,3%)). У 3 хворих (6,3%) на 5 добу після розпочатої консервативної терапії було діагностовано загострення обструктивної симптоматики. Хворих було переведено до групи ІВ та проведено невідкладне хірургічне лікування, яке було спрямоване на видалення конкременту (1 хворому (33,3%) виконано

контактну уретеролітотрипсію; 2 пацієнтам (66,7%) – перкутанну нефростомію + дистанційну літотрипсію) з обов'язковим дрениванням ураженої нирки та призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії.

При проведенні аналізу ІВ групи (n=22) у всіх хворих відмічалось підвищення двох та більше показників предикторів запалення, що вказувало на наявність вираженого інфекційно – запального процесу. Лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво під час госпіталізації був визначений у 19 хворих (86,4%), підвищення рівня креатиніну виявлено у 11 пацієнтів (50,0%).

Усім хворим, які увійшли до ІВ групи, було виконано невідкладне хірургічне лікування, направлене на відновлення пасажу сечі та видалення конкременту з подальшим призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії.

На 4 добу після проведеного оперативного втручання лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво було виявлено у 8 пацієнтів (32,0%). Рівень креатиніну вище норми було визначено у 3 хворих (12,0%).

Нормалізація рівня лейкоцитів та креатиніну у означених хворих спостерігалась на 10 добу після проведеного невідкладного хірургічного лікування. За даними КДК відновлення мікроциркуляції нирок в ІА та ІВ групах також діагностовано на 10 добу після проведеного лікування.

Ретроспективний аналіз 42 історій хвороб дозволив провести порівняльну оцінку проведеного консервативного лікування хворих, яким не виконувався ІФА сечі з визначенням рівня NGAL, IL - 1 β та β_2 -мікроглобуліну.

Відповідно до отриманих даних у хворих ІА та ІВ групах, яким виконувався ІФА сечі, відмічалась стабільно позитивна динаміка в лабораторних показниках на 10 добу лікування і на 30 день після проведеної терапії. Тоді як у ІІ групі (порівняння), навпаки, відмічалась виражено негативна динаміка в проведеному лікуванні, що провокувало виникнення

гнійно-септичних ускладнень і, отже, спонукало до проведення невідкладного хірургічного втручання.

При аналізі найближчих ускладнень (перші 10-14 днів лікування) визначено, що частота їх виникнення в II групі в 5 разів вища порівняно з IA групою. Загострення хронічного пієлонефриту та розвиток гострого пієлонефриту в IA групі спостерігались у 6 (12,5%) хворих, тоді як у II групі – у 24 (57,1%) пацієнтів.

Карбункул нирки діагностовано у II групі, у 2 (4,8%) пацієнтів, яким було виконано відкрите оперативне втручання. У IA групі даного ускладнення не було виявлено.

Стійка лейкоцитурія в IA групі була виявлена у 6 (12,5%) пацієнтів, а в II групі – у 28 (66,7%) хворих.

Ознаки ниркової недостатності в IA групі було виявлено у 2 (4,2%) хворих. А в II групі – підвищення рівня азотемії спостерігалось у 31 (73,8%) пацієнтів.

При аналізі ускладнень через 1 місяці після проведеного лікування загострення хронічного пієлонефриту в IA групі діагностовано у 1 (2,1%) хворого, а в II групі – у 8 (19,0%). Гострий пієлонефрит був виявлений лише в II групі, у 5 (11,9%) осіб.

Ниркову недостатність також було діагностовано лише в II групі, у 19 (45,2%) осіб.

Стійку лейкоцитурію виявлено у 22 (52,4%) пацієнтів, які увійшли до II групи. У IA групі цей показник виявлений лише у 4 (8,3%) осіб.

Проведене порівняльне оцінювання ускладнень через 1 місяць після консервативного лікування дозволило визначити, що в II групі частота їх виникнення в 3 рази вища, ніж в IA групі.

Проведене дослідження дозволило розробити алгоритм обстеження та вибору методу лікування у хворих з порушенням уродинаміки.

Перш за все, під час госпіталізації хворого до стаціонару необхідно отримати дані щодо скарг, докладні анамнестичні дані про перенесені та супутні соматичні захворювання.

Наступним етапом ранньої діагностики ознак інфекційно-запального процесу та розвитку ниркової недостатності є імуноферментний аналіз сечі (визначення рівня NGAL, IL - 1 β та β_2 -мікроглобуліну).

Надалі виконується дослідження загальнолабораторних показників як допоміжний орієнтир для визначення ознак наявності інфекційно-запального процесу за рівнем лейкоцитів, паличкоядерних та ШОЕ і порушення функціонального стану нирок за даними креатиніну.

Після проведеного дослідження і отримання результатів було визначено фактори ризику і розроблено критерії вибору подальшої тактики лікування:

- При госпіталізації хворого з порушенням уродинаміки і визначенням підвищення рівня одного з трьох маркерів раннього пошкодження нирок (NGAL ($n \leq 11$ нг/мл), IL-1 β ($n \leq 6$ пг/мл), β_2 -мікроглобулін ($n \leq 0,13$ мкг/мл)), рекомендовано комплексну консервативну терапію з посиленням діагностичним контролем впродовж 5-7 діб. Якщо конкремент самостійно не відійшов, рекомендовано виконання планового хірургічно втручання. При загостренні обструктивних симптомів – проведення невідкладного хірургічного лікування.

- При підвищенні двох та більше показників предикторів запалення у хворих на СКХ під час госпіталізації до стаціонару, незалежно від рівня показників загальнолабораторних аналізів, які би вказували на наявність або відсутність інфекційно-запального процесу та розвитку ниркової недостатності, рекомендовано виконання невідкладного хірургічного втручання, яке направлене на дренивання ураженої нирки та видалення конкременту з подальшим призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії.

Ураховуючи вищезазначене, можливо зробити певний висновок, що своєчасне раннє виявлення інфекційно-запального процесу та порушення функції ураженої нирки з своєчасним призначенням необхідного адекватного лікування значно прискорить процес одужання і знизить ризик розвитку незворотніх процесів в нирках, тим самим забезпечить хворому повноцінне здорове життя.

ВИСНОВКИ:

У роботі наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення актуального наукового завдання – покращення результатів ранньої діагностики гострих інфекційних ускладнень нирок при сечокам'яній хворобі з порушенням уродинаміки, розроблення алгоритму лікування цієї категорії хворих на основі вивчення показників предикторів раннього гострого запального пошкодження нирок, що має суттєве значення для урології.

1. Установлено, що предиктори запалення при виконанні ІФА тестів сечі з визначенням рівня IL-1 β , β 2 – мікроглобуліну та NGAL вказують на високу ймовірність розвитку пієлонефриту в перші години порушення уродинаміки при сечокам'яній хворобі.
2. Визначено, що у хворих на СКХ показники загальноклінічних аналізів, за якими визначають наявність інфекційно-запального процесу в нирках та розвиток ниркової недостатності, у перші 24-48 годин достовірно не вказують на їх відсутність; при проведенні порівняльного дослідження клінічного аналізу крові статистично значуща різниця була виявлена в показниках лейкоцитів, а саме між ІВ та ІІІ групами ($P_{ІВ-3} \leq 0,01$). При порівнянні ІА та ІВ груп достовірних відмінностей у показниках не виявлено ($P \geq 0,05$). При проведенні порівняльного аналізу показників креатиніну між групами визначено, що ІВ та ІІІ групи, а також ІА та ІВ відрізнялась статистично значущо ($P \leq 0,05$).
3. Підвищення показників предикторів запалення більш ніж у 50% постає як маркер факторів ризику розвитку інфекційно-запального ускладнення в перші 12-24 години, до виникнення клінічних та загальнолабораторних змін, що дозволить своєчасно оптимізувати тактику надання медичної допомоги.
4. При підвищенні рівня одного з трьох маркерів раннього пошкодження нирок (IL-1 β ($n \leq 6$ пг/мл), β 2 – мікроглобулін ($n \leq 0,13$ мкг/мл) та NGAL

($n \leq 11$ нг/мл)) рекомендовано консервативну терапію з динамічним ІФА контролем. У процесі консервативного лікування в групі ІА показники раннього пошкодження нирок у 25 пацієнтів (52,1%) залишались стабільно в межах норми, у 23 (47,9%) хворих відмічено коливання $\beta 2$ – мікроглобуліну ($n \leq 0,13$ мкг/мл) - у 27,0% та NGAL – у 20,9%. На 5-7 добу після розпочатої консервативної терапії у 11 хворих (22,9%) було проведено планове хірургічне лікування через самостійне невідходження конкременту. Ургентне оперативне втручання було виконано 3 пацієнтам (6,3%), у яких відзначалось загострення обструктивної симптоматики.

5. При підвищенні рівня двох та більше маркерів раннього пошкодження нирок (IL-1 β ($n \leq 6$ пг/мл), $\beta 2$ – мікроглобулін ($n \leq 0,13$ мкг/мл) та NGAL ($n \leq 11$ нг/мл)), незалежно від рівня показників загальнолабораторних аналізів, які б указували на наявність або відсутність інфекційно-запального процесу та розвитку ниркової недостатності, рекомендовано виконання невідкладного оперативного лікування, яке буде направлене, перш за все, на відновлення пасажу сечі з ураженої нирки та видалення конкременту, з подальшим призначенням антибактеріальної, протизапальної та інфузійної терапії. У процесі оперативного втручання в групі ІВ показники раннього ураження нирки у 22 пацієнтів (100%) залишались стабільно вищими за норму. Відзначено коливання $\beta 2$ – мікроглобуліну у 26,6%, IL-1 β - у 41,0% та NGAL – у 32,4%, із них у 19 хворих (86,4%) відмічався лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, а рівень креатиніну вище за норму діагностовано у 11 пацієнтів (50,0%).
6. У порівняльному аспекті проведено оцінку ефективності консервативної терапії у хворих ІА і ІІ груп – ретроспективного аналізу у хворих без попереднього тестування. Встановлено, що ускладнення перебігу запального процесу в нирках у групі ІІ (порівняння) спостерігалось у 5 разів частіше, ніж в групі ІА, а саме: загострення хронічного

пієлонефриту – у 24 (57,1%) пацієнтів, карбункул нирок – у 2 (4,7%), стійка лейкоцитурія – у 28 (66,7%), азотемія – у 31 (73,8%) хворого, що вказує на достовірні переваги попереднього тестування хворих і вибору контрольованої тактики лікування.

7. В умовах роботи урологічного відділення лікарні швидкої допомоги запропоновані тести маркерів раннього пошкодження нирок дають можливість виділити два основні потоки хворих – консервативне лікування та невідкладне хірургічне втручання, що в свою чергу зменшує кількість запальних, гнійно-септичних ускладнень, та покращити результати лікування хворих з обструкцією верхніх сечових шляхів при сечокам'яній хворобі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Застосування предикторів запалення як діагностичного критерію інфекційно–запального процесу є цінним клінічним засобом при СКХ.
2. За відсутності ознак інфекційно–запального процесу та підвищення показників предикторів запалення доцільним є проведення консервативної терапії згідно з протоколом надання допомоги.
3. При підвищенні одного з трьох показників маркерів пошкодження нирок рекомендовано продовжити консервативну терапію з посиленням діагностичним контролем у динаміці.
4. Ургентне оперативне втручання, з метою відновлення пасажу та видаленням конкременту з подальшим призначенням адекватної терапії, показано при підвищенні двох та більше показників предикторів запалення.
5. Клінічне застосування запропонованого алгоритму діагностики та вибору тактики лікування СКХ дозволить своєчасно виявити ранні ознаки інфекційно– запального процесу та порушення функціонального стану нирки, що значно прискорить процес одужання і знизить ризик розвитку незворотніх процесів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние нейрогуморальных механизмов регуляции у больных хроническим пиелонефритом / В. Е. Цветчих, В. И. Крылов, П. Я. Лернер и др. *Терапевтический архив*. 1992. Т. 64, № 11. С. 80-82.
2. Аляев Ю. Г., Григорьев Н. А. Первый опыт безнефростомной чрескожной нефролитотрипсии. *Урология*. 2012. № 5. С. 102-104.
3. Аляев Ю. Г., Руденко В. И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью. *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 41. С. 10-15.
4. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации / Т. С. Перепанова, Р. С. Козлов, В. А. Руднов, Л. А. Синякова. Москва: ООО «Прима-принт», 2013. С. 64.
5. Арбулиев К. М. Оперативная тактика при осложненных формах острого гнойного пиелонефрита. *Урология*. 2008. № 1. С. 15-20.
6. Батюшин М. М., Гадабошева Х. З. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1: роль в развитии тубулоинтерстициального фиброза при нефропатиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017. Т. 12, № 2. С. 234-239. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12067>
7. Бешлиев Д. А., Ходырева Л. А. Диагностика и лечение острого пиелонефрита. *Трудный пациент*. 2007. Т. 5, № 12-13. С. 5-8.
8. Борисов И. А., Тареева И. Е. Пиелонефрит. *Нефрология*. Москва: Медицина, 1995. Т. 2. С. 109-140.
9. Полиенко А. К., Севостьянова О. А., Мосеев В. А. Влияние некоторых причин на распространение мочекаменной болезни *Урология*. 2006. № 1. С. 74-77.
10. Возианов А. Ф., Серняк П. С., Байло В. Д. Хирургическое лечение рецидивного нефролитиаза. Киев : Здоровье, 1984. С. 4-57.

11. Возіанов С. О., Гоголенко О. В. Черезшкірна пункційна нефростомія при обструкції верхніх сечових шляхів. *Урологія*. 2004. Т. 8, № 1. С. 22-24.
12. Возіанов О. Ф., Люлько О. В. Урологія. Київ : Вища школа, 1993. С. 374-518.
13. Возіанов О. Ф., Люлько О. В. Урологія : підручник. 2-ге вид., переробл. і доп. Дніпропетровськ : Дніпро-ВАЛ, 2002. С. 385-603.
14. Вощула В. И. Метафилактика мочекаменной болезни. *Здоровье мужчины*. 2015. № 1. С. 4-8.
15. Гончаренко І.А. Вивчення маркерних ферментів ушкодження структурних елементів нефрону і проміжних тканин при закритій травмі нирок і після екстракорпоральної ударно-хвильової нефролітотрипсії. *Одеський мед. журнал*. 2003. №5(79). С.56-59.
16. 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. <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.98-103>
17. Деревянко И. И. Осложненные инфекции мочевыводящих путей: диагностика и лечение *Consilium Medicum*. 2003. № 7. С. 376-380.
18. Джаван-Заде М. Д. Камни мочеточников. Москва: Медгиз, 1961. С. 39-105.
19. Динаміка захворюваності та поширеності сечокам'яної хвороби серед дорослого населення України / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, Н. О. Сайдакова, С. П. Дмитришин. *Здоровье мужчины*. 2010. № 2. С. 17-24.
20. Єрмоленко Т. І., Жулай Т. С. Фармакоеконімічна оцінка консервативної терапії СКХ із застосуванням нового вітчизняного уролітика «Фларосукцин». *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15, № 3. С. 17-20.
21. Значение некоторых физико-химических и биохимических факторов мочи, предрасполагающих к развитию рецидивного уrolитиаза / Т. Х. Назаров, М. А. Ахмедов, Е. О. Стечик и др. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015. № 2. С. 65-71.

22. Иремашвили В. В. Инфекции мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15, № 29. С. 2231-2236.
23. Исследование функции почек / Н. С. Рытникова, М. А. Смирнова, Н. В. Уголькова и др. Каталог БиоХимМак, 2007. С. 43-48.
24. Калугина Г. В., Клушанцева М. С., Шехаб Л. Ф. Хронический пиелонефрит. *Клиническая медицина*. 1996. № 2. С. 54-56.
25. Камылина С. А., Яненко Э. К., Обухова Т. В. Результаты лечения коралловидного нефролитиаза. *Урология*. 2005. № 4. С. 33-36.
26. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников : монография. 2-е изд. испр. Москва: Физматлит, 2012. 816 с.
27. Константинова О. В., Шадеркина В. А. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015. № 1. С. 11-15.
28. Кулаева Н. Н. Клиническое значение некоторых иммунных, генетических и морфологических маркеров пиелонефрита : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1993. С. 18-25.
29. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов у больных с хронический болезнь почек: клинико-лабораторные взаимосвязи / Т. С. Белохвостикова, Г. М. Орлова, О. А. Фатахова и др. *Нефрология и диализ*. 2011. Т. 13, № 3. С. 268-369.
30. Лопаткин Н. А., Яненко Э. К. Показания к перкутанной нефролитолапаксии и дистанционной литотрипсии при коралловидном камне единственной почки. *IX Всероссийский съезд урологов: материалы съезда*. Курск, 1997. С. 293-294.
31. Люлько А. В., Суходольская А. В. Воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей. Киев: Здоровья, 1980. 167 с.

32. Малашицкий Д. А. Критерии, определяющие показания к оперативному лечению острого пиелонефрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2006. 20 с.
33. Медведев В. В., Волчек Ю. З. Клиническая лабораторная диагностика : справочник для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2006. 360 с.
34. Микробный пейзаж мочи у больных острым пиелонефритом / В. В. Кузьменко, Ю. А. Соколенко, О. В. Золотухин. *Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов: тезисы докл. Всеросс. науч.-практ. конф. (8-9 февр. 2007 г.). Москва, 2007. С. 77-79.*
35. Мікроперкутанна лазерна нефролітотрипсія та екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія у лікуванні хворих на нефролітіаз / В. І. Савенков, І. А. Гарагатий, Д. О. Емець та ін. *Урологія, андрологія, нефрологія - 2017: матеріали ювіл. науч.-практ. конф. Харків, 2017. С. 279-281.*
36. Намазова О.С. Исследование ферментов мочи в диагностике поражений почек. *Педиатрия. 1999. №3. С. 83-86.*
37. Неймарк А. И., Нугуманов Р. М. Одномоментный дополнительный перкутанный нефроскопический доступ в лечении коралловидного нефролитиаза *Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90, № 1. С. 125-127.*
38. Никитин О. Д. Современный подход к метафилактики мочекаменной болезни. *Здоровье мужчины. 2014. № 4. С. 48-52.*
39. Хасигов А. В., Белоусов И. И., Коган М. И. Оценка резервов почечных функций при чрескожной нефролитотомии коралловидного нефролитиаза / *Урология. 2012. № 6. С. 70-72.*
40. Пасечніков С. П., Сайдакова Н. О., Глебов А. С. Сучасний стан проблеми інфекції нирок та сечовивідних шляхів в Україні. *Урологія. 2010. № 14. С. 72-74.*
41. Петров С. Б., Ярова Н. П. Осложненные инфекции мочевыводящих путей. *Terra medica nova. 2006. № 4. С. 5-8.*

42. Синякова Л. А., Косова И. В., Дементьева А. В. Принципы профилактики и лечения мочевого инфекции. *Урология*. 2008. № 6. С. 79-83.
43. Пытель Ю. А., Золотарев И. И. Терапия хронического необструктивного пиелонефрита. *Урология и нефрология*. 1994. № 1. С. 20-22.
44. Рафальский В. В. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек. *Consilium Medicum. Ukraina*. 2008. Т. 2, № 4. С. 4-7.
45. Роль маркеров острого повреждения почек при проведении литотрипсии конкрементов высокой плотности / Т. Х. Назаров, Б. К. Комяков, И. В. Рычков и др. *Урология*. 2019. № 1. С. 23-27.
<https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.1.23-27>
46. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина и др. *Нефрология*. 2013. Т. 17, № 1. С. 60-69.
47. Россоловский А. Н., Березинец О. Л. Эволюция оперативного лечения нефролитиаза. *Урология*. 2012. № 3. С. 66-71.
48. Сиволап В. Д., Каленський В. Х. Фізіотерапія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. С. 25-27.
49. Справочник по урологии / под ред. Н. А. Лопаткина. Москва : Медицина, 1978. С. 143.
50. Тиктинский О. Л., Александров В. П. Мочекаменная болезнь: монография. Санкт-Петербург: Питер, 2000. 379 с.
51. Трансамідиназа сечі як маркерний фермент патології нирок у вагітних, хворих на пієлонефрит. Л.Я. Мигаль, Л.В. Король, Л.Є. Туманова та ін. Лаб. діагностика. 2005. №4(34). С. 24-27.
52. Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина*. 2014. Т. 1, № 4. С. 125-130.
53. Урологія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. / С. П. Пасечніков та ін. ; за ред. С. П. Пасечнікова. Вінниця: Нова книга, 2013. С. 154-224.

54. Урология / под ред. Ю. Г. Аляева. Москва: Медицинское информационное агентство. 2005. С. 283-320.
55. Урология / под ред. Н. А. Лопаткина. Москва: Медицина, 1995. С. 188-314.
56. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 75-141.
57. Чепуров А. К., Зенков С. С., Пронкин Е. А. Влияние инфицирования верхних мочевых путей на качество жизни пациентов с мочеточниковыми стентами. *Материалы Российского пленума урологов*. Нижний Новгород, 2009. С. 451-452.
58. Шулутко Б. И. Воспалительные заболевания почек: пиелонефрит и другие тубуло-интерстициальные заболевания. Санкт-Петербург : [б. и.], 1996. 255 с.
59. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тица. Москва: Лабинформ, 1997. С. 26-29.
60. Яненко Э. К., Константинова О. В. Современный взгляд на лечение больных мочекаменной болезнью. *Урология*. 2009. № 5. С. 61-66.
61. Яненко Э. К. Коралловидный нефролитиаз: фундаментальные исследования, инновации в диагностике и лечении. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2011. № 3. С. 83-108.
62. A comparison among four tract dilation methods of percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis / C. Dehong, L. Liangren, L. Huawei, W. Qiang. *Urolithiasis*. 2013. Vol. 41, N 6. P. 523-530.
63. A prospective comparative study of haemodynamic, electrolyte, and metabolic changes during percutaneous nephrolithotomy and minimally invasive percutaneous nephrolithotomy / S. Xu, H. Shi, J. Zhu et al. *World Journal of Urology*. 2014. Vol. 32. N 5. P. 1275-1280.
64. 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. Vol. 105, N 3. P. 485-491. <https://doi.org/10.1097/00000542-200609000-00011>
65. Attanasio M. The genetic components of idiopathic nephrolithiasis. *Pediatric Nephrology*. 2011. Vol. 26, N 3. P. 337-346. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1562-6>
66. Bagley D. H., Grasso M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World Journal of Urology*. 2010. Vol. 28, N 2. P. 143-149 <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0525-7>
67. Beiko D., Lee L. Outpatient tubeless percutaneous nephrolithotomy: The initial case series. *Canadian Urological Association Journal*. 2010. Vol. 4, N 4. P. E86-E90.
68. Bergeron M. G. Treatment of pyelonephritis in adults. *Medical clinics of North America*. 1995. Vol. 79, N 3. P. 619-649. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30060-8](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30060-8).
69. Bianchi G., Rosa M. PCNL: what's changed? *Urological*. 2014. Vol. 81, N 2. P. 108-114. <https://doi.org/10.5301/RU.2014.12354>.
70. Bywaters E. G., Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *British Medical Journal*. 1941. Vol. 1. P. 427-432. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4185.427>
71. β 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure / R. A. Odell et.al. *Kidney International*. 1991. Vol. 39, N 5. P. 909-919.
72. Changing composition of staghorn calculi / D. P. Viprakasit, M. D. Sawyer, S. D. Herrell, N. L. Miller. *Journal of Urology*. 2011. Vol. 186, N 6. P. 2285-2290. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.089>
73. Chen R. N., Stroom S. B. Extracorporeal shock wave lithotripsy for lower pole calculi: long-term radiographic and clinical outcome *Journal of Urology*. 1996. Vol. 156, N 5 P. 1572-1575.
74. Choosing the nephrostomy size after percutaneous nephrolithotomy M. De Sio, R. Autorino, C. Quattrone et al. *World Journal of Urology*. 2011. Vol. 29, N 6. P. 707-711. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0587-6>

75. Comparison of intrarenal pelvic pressure during micro-percutaneous nephrolithotomy and conventional percutaneous nephrolithotomy A. Tepeler, T. Akman, M. S. Silay et al. *Urolithiasis*. 2014. Vol. 42, N 3. P. 275-279. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0646-3>
76. Comparison of shock wave lithotripsy, flexible ureterorenoscopy and percutaneous nephrolithotripsy on moderate size renal pelvis stones / O. Bas, H. Bakirtas, N. C. Sener et al. *Urolithiasis*. 2014. Vol. 42, N 2. P. 115-120. <https://doi.org/10.1007/s00240-013-0615-2>
77. Complications of Percutaneous Nephrolithotomy Classified by the Modified Clavien Grading System: A Single Center's Experience over 16 Years / T. S. Shin, H. J. Cho, S.-H. Hong et al. *Korean Journal of Urology*. 2011. Vol. 52, N 11. P. 769-775. <https://doi.org/10.4111/kju.2011.52.11.769>
78. Current role of microperc in the management of small renal calculi / R. Sabnis, R. Ganesamoni, A. Ganpule et al. *Indian Journal of Urology*. 2013. Vol. 29, N 3. P. 214-218. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.117282>
79. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*. 2008. Vol. 2, N 4. P. 387-398. <https://doi.org/10.1517/17530059.2.4.387>
80. Developments in technique and technology: the effect on the results of percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi / M. Desai, P. Jain, A. Ganpule et al. *BJU International*. 2009. Vol. 104, N 4. P. 542-548. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08472.x>
81. Taylor E. N., Stampfer M. J., Curhan G. C. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004. Vol. 15, N 12. P. 3225-3232. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000146012.44570.20>
82. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II / G. C. Curhan, W. C. Willett, E. L. Knight, M. J. Stampfer. *Archives of Internal Medicine*. 2004. Vol. 164, N 8. P. 885-891. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.8.885>

83. Dinarello C. A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*. 2009. Vol. 27. P. 519-550. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
84. Dinarello C. A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB Journal*. 1994. Vol. 8, N 15. P. 1314-1325.
85. Dufour D. Clinical use of laboratory data: a practical guide. Williams and Wilkins, 1998. 606 p.
86. Effectiveness of noncontrast computed tomography in evaluation of residual stones after percutaneous nephrolithotomy / J. Park, B. Hong, T. Park, H. K. Park. *Journal of Endourology*. 2007. Vol. 21, N 7. P. 684-687. <https://doi.org/10.1089/end.2006.0352>
87. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for solitary lower calyceal stone: A statistical model A. Srivastasa, W. Zaman, V. Singh et al. *BJU International*. 2004. Vol. 93, N 3. P. 364-368. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2003.04618.x>
88. Ekhyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *American Journal of Nephrology*. 2002. Vol. 22, N 2-3. P. 225-230. <https://doi.org/10.1159/000063766>
89. Ramello A., Vitale C., Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *Journal of Nephrology*. 2000. Vol. 13, Suppl. 3. P. S45-S50.
90. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI / R. H. Rubin, E. D. Shapiro, V. T. Andriole et al. *Clinical Infectious Diseases*. 1992. Vol. 15, Suppl 1. P. 216-227. https://doi.org/10.1093/clind/15.supplement_1.s216
91. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi / O. M. Aboumarzouk, S. G. Kata, F. X. Keeley et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 5. P. CD006029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006029>
92. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for single intrarenal stones 2 cm or greater - is this the new frontier? / A. Breda, O. Ogunyemi, J. T. Leppert et al. *Journal of Urology*. 2008. Vol. 179, N 3 P. 981-984. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.083>

93. Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment / P. Fulgham, D. Assimos, M. Pearle, G. Preminger. *Journal of Urology*. 2013. Vol. 189, N 4. P. 1203-1213. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.031>
94. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathway in inflammation and human diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010. Vol. 6, N 4. P. 232-241. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.4>
95. Gene Therapy via Blockade of Monocyte Chemoattractant Protein-1 for Renal Fibrosis / T. Wada, K. Furuichi, N. Sakai et. al. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004. Vol. 15, N 4. P. 940-948. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000120371.09769.80>
96. Geraghty R. M., Jones P., Somani B. K. Worldwide Trends of urinary stone disease treatment over the last two decades: a systematic review. *Journal of Endourology*. 2017. Vol. 31, N 6. P. 547-556. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0895>
97. Gleeson M. J., Griffith D. P. Infection Stones. *Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference* / ed. M. I. Resnick, C. Y. C. Pak. Philadelphia : Saunders, 1990. P. 134-136.
98. Development of experimental model of chronic pyelonephritis with *Escherichia coli* 075: k5: H-bearing Dr fimbriae: mutation in the dry region prevented tubulointerstitial nephritis / P. Goluszko, S. L. Moseley, L. D. Truong et al. *Journal of Clinical Investigation*. 1997. Vol. 99, N 7. P. 1662-1672. <https://doi.org/10.1172/JCI119329>
99. Graff J., Diederichs W., Schulze H. Long term follow-up in 1003 extracorporeal shock wave lithotripsy patients. *Journal of Urology*. 1988. Vol. 140, N 3. P. 479-483. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)41696-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)41696-x)
100. Grotsch H., Mattenheimer H. Methode of Enzymatic analysis. *Urology*. 2003. Vol. 3. P. 42-49.
101. Grutzne F. J. Diagnostic mit β 2-microglobulin. *Inn. Med*. 1982. Vol. 9. P. 45-56.

102. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury / Mishra J. et. al. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14, N 10. P. 2534-2343.
103. Impact of anatomical pyelocaliceal topography in the treatment of renal lower calyces stones with extracorporeal shock wave lithotripsy / L. Ruggera, P. Beltrami, R. Ballario et al. *Int. J. Urol.* 2005. Vol. 12, N 6. P. 525-532.
104. Implications of the changes in serum neutrophil gelatinase - associated lipocalin and Cystatin C in patients with chronic kidney disease / S. J. Shen, Z. X. Hu, O. H. Li. *Nephrology.* 2014. Vol. 19, N 3. P. 29-35. <https://doi.org/10.1111/nep.12203>
105. Jindal G., Ramchandani P. Acute flank pain secondary to urolithiasis: radiologic evaluation and alternate diagnoses. *Radiol. Clin. North. Am.* 2007. Vol. 45, N 3. P. 395-410.
106. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation / J. Mishra, K. Mori, P. Devarajan, C. Kelly. *Pediatr. Nephrol.* 2006. Vol. 21, N 6. P. 856-863.
107. Kuwabara T., Mori K., Mukoyama M. Urinary neutrophil gelatinase - associated lipocalin level reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 2009. Vol. 75, N 3. P. 285-294. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.499>
108. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi / A. A. Ray, D. Ghiculete, K. T. Pace, R. J. Honey. *Urology.* 2010. Vol. 76, N 2. P. 295-300. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.12.015>
109. Lowe G., Knudsen B. E. Review Ultrasonic, pneumatic and combination intracorporeal lithotripsy for percutaneous nephrolithotomy. *J. Endourol.* 2009. Vol. 23, N 10. P. 1663-1668. <https://doi.org/10.1089/end.2009.1533>
110. Measurement of renal anatomy for prediction of lower-pole caliceal stone clearance: Reproducibility of different parameters / T. Knoll, A. Musial, L. Trojan et al. *J. Endourol.* 2003. Vol. 17, N 7. P. 447-451.

111. Mechanical stretch induces monocyte chemoattractant activity via an NF - kappa - B-dependent monocyte chemoattractant protein-1 mediated pathway in human mesangial cells: inhibition by rosiglitazone / G. Gruden, G. Setti, A. Hayward et. al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16, N 3. P. 688-696. <https://doi.org/10.168/ASN.2004030251>
112. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline / H. A. Fink, T. J. Wilt, K. E. Eidman et al. *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 158, N 7. P. 535-543. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>
113. Miller L. G., Mehrotra R., Tang A. W. Does in vitro fluoroquinolone resistance predict clinical failure in urinary tract infections? *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007. Vol. 29, N 5. P. 605-607.
114. Moe O. W. Kidney stones: pathophysiology and medical management *Lancet.* 2006. Vol. 367, N 9507. P. 333-344.
115. MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1 R but not TLR2 activation in immunity against staphylococcus aureus / L. S. Miller, R. M. O'Connell, M. A. Gutierrez et. al. *Immunity.* 2006. Vol. 24, N 1. P. 79-91.
116. Nephrostomy in percutaneous nephrolithotomy (PCNL): does nephrostomy tube size matter? Results from the Global PCNL Study from the Clinical Research Office Endourology Society / L. Cormio, G. Preminger, C. Saussine et al. *World Journal of Urology.* 2013. Vol. 31, N 6. P. 1563-1568. <https://doi.org/10.1007/s00345-012-0969-z>
117. Neutrophil gelatinase - associated lipocalin (NGAL) as biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi et. al. *Lancet.* 2005. Vol. 365, N 9466. P. 1231-1238.
118. Norrby S. R. Urinary tract infections. *Antibiotic and chemotherapy* / ed. F. O'Grady, H. P. Lambert, R. G. Finch, D. Greenwood. 7th ed. Churchill. Livingstone. New York, 1997. P. 792-799.
119. Obstructive nephropathy in the mouse: Progressive fibrosis correlates with tubulointerstitial chemokine expression and accumulation of CC Chemokine

receptor 2 and 5 positive leukocytes / V. Viehauer, H. J. Anders, M. Mack et. al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12, N 6. P. 1173-1187.

120. Oliver J., Mac O. M., Tracy A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal, ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J. Clin. Invest.* 1951. Vol. 30, N 12:1. P. 1307-1439. <https://doi.org/10.1172/JCI102550>

121. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial / L. K. Millar, D. A. Wing, R. H. Paul et al. *Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 86, N 4, Pt. 1. P. 560-564.

122. Plasma Neutrophil Gelatinase - associated Lipocalin (NGAL) Correlations with Cystatin C, Serum Creatinine, and Glomerular Filtration Rate in Patients after Heart and Lung Transplantation / M. Szewczyk et. al. *Proceedings.* 2009. Vol. 41, N 8. P. 3242-3243. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.08.018>

123. Potential for inter-observer and intra-observer variability in X-ray review to establish stone free rates after lithotripsy / M. A. Jewett, C. Bombardier, D. Caron et al. *J. Urol.* 1992. Vol. 147, N 3. P. 559-562.

124. Questioning the wisdom of tubeless percutaneous nephrolithotomy (PCNL) : a prospective randomized controlled study of early tube removal vs tubeless PCN / S. Mishra, R. B. Sabnis, A. Kurien et al. *BJU Int.* 2010. Vol. 106, N 7. P. 1048-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09223.x>

125. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis / A. Evan, J. Lingeman, F. L. Coe et al. *Kidney Int.* 2006. Vol. 69, N 8. P. 1313-1318.

126. Renal tract calculi: comparison of stone size on plain radiography and noncontrast spiral CT scan / P. Dundee, D. Bouchier-Hayes, H. Haxhimolla et al. *J. Endourol.* 2006. Vol. 20, N 12. P. 1005-1009.

127. Retrograde intrarenal surgery in treatment of nephrolithiasis: is a 100% stone-free rate achievable? / M. Schoenthaler, K. Wilhelm, A. Katzenwadel et al. *J. Endourol.* 2012 Vol. 26, N 5. P. 489-493. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0405>

128. Risk factors of infectious complication after ureteroscopic procedures of the upper urinary tract / D. W. Sohn, S. W. Kim, C. G. Hong et al. *J. Infect. Chemother.* 2013. Vol. 19, N 6. P. 1102-1110. <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0632-7>
129. Roberts J. A. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *Amer. J. Kidney Dis.* 1991. Vol. 17, N 1. P. 1-9.
130. Role of active mentoring during flexible ureteroscopy training / R. Ganesamoni, S. Mishra, A. Kumar et al. *J. Endourol.* 2012. Vol. 26. P. 1346-1349 <https://doi.org/10.1089/end.2012.0258>
131. Romero V., Akpınar H., Assimos D. G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev. Urol.* 2010. Vol. 12, N 2-3 P. e86-e96.
132. Rubin R. H., Cotran R. S., Tolkoff-Rubin N. E. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. *The Kidney* / B. M. Brenner, F. C. Rector. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996. Vol. 2. P. 1597-1654.
133. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. N 6. P. 585-595. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.626>
134. Sampaio F. J., Aragao A. H. Inferior pole collecting system anatomy: It's probable role in extracorporeal shock wave lithotripsy *J. Urol.* 1992. Vol. 147, N 2. P. 322-324.
135. Semins M. J., Matlaga B. R. Medical Evaluation and Management of Urolithiasis. *Ther Adv. Urol.* 2010 Vol. 2, N 1. P. 3-9. <https://doi.org/10.1177/1756287210369121>
136. Sensitivity of noncontrast helical computerized tomography and plain film radiography compared to flexible nephroscopy for detecting residual fragments after percutaneous nephrolithotomy / M. S. Pearle, L. M. Watamull, M. A. Mullican. *J. Urol.* 1999. Vol. 162, N 1. P. 23-26.
137. Serum β 2-microglobulin in renal disease / L. Wibell et. al. *Nephrol.* 1973. Vol. 10. P. 320-331.

138. Single-step renal dilatation in percutaneous nephrolithotomy: a prospective randomised study / H. H. Nour, A. M. Kamal, A. S. Zayed et al. *Arab Journal of Urology*. 2014. Vol. 12, N 3 P. 219-222. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2014.06.001>
139. Stone clearance in lower pole nephrolithiasis after extracorporeal shock wave lithotripsy - the controversy continues / M. H. Ather, F. Abid, S. Akhtar, K. Khawaja. *BMC Urol*. 2003. Vol. 3. P. 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-3-1>
140. Systematic Review and Meta-Analysis of Nephrostomy Placement Versus Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy / C. F. Borges, A. Fregonesi, D. C. Silva, A. D. Sasse *J. Endourol*. 2010. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0231>
141. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients / J. de la Rosette, D. Assimos, M. Desai. *J. Endourol*. 2011. Vol. 25, N 1. P. 11-17. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0424>
142. Uribarri J., Oh M. S., Carroll H. J. The first kidney stone. *Ann Intern Med*. 1989. Vol. 111, N 12. P. 1006-1009. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-12-1006>
143. The impact of radiological anatomy in clearance of lower caliceal stones after shock wave lithotripsy / M. Ozgur Tan, L. Irkilata, I. Sen et al. *Urol. Res*. 2007. Vol. 35, N 3. P. 143-147. <https://doi.org/10.1007/s00240-007-0093-5>
144. The natural history of renal stone fragments following ureteroscopy / D. A. Rebuck, A. Macejko, V. Bhalani et al. *Urology*. 2011. Vol. 77, N 3. P. 564-568. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.06.056>
145. The role of microperc in the treatment of symptomatic lower pole renal calculi / A. Tepeler, A. Armagan, A. A. Sancaktutar et al. *J. Endourol*. 2013. Vol. 27, N. 1. P. 13-18. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0422>.
146. Tiselius H. G. Epidemiology and medical management of stone disease *Brit. J. Urol. Int*. 2003. Vol. 91, N 8. P. 758-767.
147. Traxer O., Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde

- intrarenal surgery. *J. Urol.* 2013. Vol. 189, N 2. P. 580-584. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.197>
148. Ultrasound Use in Urinary Stones: Adapting Old Technology for a Modern - Day Disease / D. T. Tzou, M. Usawachintachit, K. Taguchi, T. Chi. *J. Endourol.* 2017. Vol. 31, N S1. P. S89-S94. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0584>
149. Unsal A., Resorlu B. Retrograde intrarenal surgery in infants and preschool-age children. *J. Pediatr. Surg.* 2011. Vol. 46. P. 2195-2199.
150. Ureteroscopic laser lithotripsy for upper urinary tract calculi with active fragment extraction and computerized tomography follow up / A. J. Portis, R. Rygwall, C. Holtz et al. *J. Urol.* 2006. Vol. 175, N 6. P. 2129-2133.
151. Ureteroscopy assisted retrograde nephrostomy: a new technique for percutaneous nephrolithotomy (PCNL) / T. Kawahara, H. Ito, H. Terao et al. *BJU Int.* 2012. Vol. 110, N 4. P. 588-590. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10795.x>
152. Urinary stone disease in adults with celiac disease: prevalence, incidence and urinary determinants / C. Ciacci, G. Spagnuolo, R. Tortora et al. *J. Urol.* 2008. Vol. 180, N 3. P. 974-979. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.007>.
153. Urolithiasis Nephrolithiasis: What is it all about? / J. Collele, E. Kochis, B. Galli, R. Munver. *Urol. Nurs.* 2005 Vol. 25, N 6. P. 427-448.
154. Value of ultrasonography and helical computed tomography in the diagnosis of stone-free patients after extracorporeal shock wave lithotripsy (USG and helical CT after SWL) / B. Küpeli, S. Gürocak, L. Tunc et al. *International Urology and Nephrology.* 2005. Vol. 37, N 2. P. 225-230.
155. Wagner C. A, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *Journal of Nephrology.* 2010. Vol. 23, Suppl. 16. P. S165-S169.