

На правах рукописи

Емельянова Наталия Владимировна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ
ЛЕЧЕНИИ НЕФРОЛИТИАЗА МЕТОДОМ ДИСТАНЦИОННОЙ
УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ**

14.01.23 - урология

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов -2015

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы: Уже не одно десятилетие дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛТ) продолжает удерживать передовые позиции в формировании лечебной стратегии у больных уролитоазом, что определило весомый вклад данной методики в клиническую практику и обеспечило сокращение числа открытых оперативных вмешательств в ведущих урологических клиниках [Казаченко А.В. и соавт., 2002; Аляев Ю.Г., 2010].

Вместе с тем, не сокращается число публикаций в отечественной и зарубежной научной литературе, касающихся повреждающего воздействия ударной волны на почечную паренхиму и связанных с этим непосредственных и долгосрочных отрицательных эффектов, которые значительно усиливаются при увеличении кратности воздействия [Терновой С.К. и соавт., 2006; Бешлиев Д.А. 2011; Clark D.L. et al., 2011; Connors V.A. et al., 2014].

Современные исследования продемонстрировали, что пациенты с мочекаменной болезнью (МКБ) имеют повышенный риск развития хронической болезни почек (ХБП) [Johri N. et al., 2010; Brenner Z.Z. et al., 2011; Rule A.D. et al., 2011]. По рекомендациям членов рабочей группы KDIGO и национального почечного фонда наличие у пациента почечного повреждения, независимо от величины скорости клубочковой фильтрации, расценивается как ХБП [National Kidney Foundation KD, 2002; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2009].

Считается доказанным потенцирование отрицательного воздействия ударной волны на почечную паренхиму в зависимости от параметров ДУВЛТ и количества сессий [Глыбочко П.В. и соавт., 2013]. До настоящего времени основным критерием определения интервала времени между повторными сеансами ДУВЛТ является динамика стандартных клинико-лабораторных данных. Многие из имеющихся в распоряжении клиницистов методов лабораторной и инструментальной оценки состояния почечной паренхимы не лишены недостатков, а признанные методики регистрации тубулоинтерстициального поражения, такие как исследование β_2 -микроглобулинурии, не нашли широкого распространения. В связи с этим, разработка объективных способов оценки повреждения почечной ткани и динамики течения репаративных процессов в периоперационном периоде является весьма актуальной проблемой.

Перспективными в данном направлении считаются совершенствующиеся программы магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвуковой доплерометрии. Однако расширяющиеся возможности указанных методов в оценке повреждения почечной ткани до конца не реализованы, что определяет актуальность и необходимость настоящего исследования.

Цель исследования: Улучшение диагностики повреждения почечной паренхимы у больных нефролитиазом при выполнении ударно-волновой литотрипсии на основе комплексного использования клиничко-лабораторных и современных лучевых методов исследования.

Задачи исследования:

1. Оценить возможность использования диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике повреждения почечной паренхимы у больных МКБ после дистанционной ударно-волновой литотрипсии путем сравнительного анализа с результатами клиничко-лабораторных и ультразвуковых методов исследования.

2. Проанализировать влияние различных режимов дистанционной ударно-волновой литотрипсии на характер повреждения паренхимы почек по данным ультразвуковой доплерографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии.

3. Разработать метод прогнозирования оптимальных сроков проведения повторной литотрипсии с учетом полученных клиничко-лабораторных данных и современных методов лучевой диагностики.

4. Установить на основе принципов математического моделирования факторы риска и прогноза снижения функции почек у больных мочекаменной болезнью в отдаленном периоде после дистанционной ударно-волновой литотрипсии.

Научная новизна исследования:

1. Впервые предложено использовать метод диффузионно-взвешенного МР-изображения в диагностике повреждения паренхимы почек у больных МКБ и разработан комплексный подход к оценке состояния почечной ткани, как на дооперационном этапе, так и в различные сроки после выполнения ДУВЛТ.

2. Впервые с помощью предложенных методов исследования продемонстрирована взаимосвязь параметров волнового воздействия в ходе ДУВЛТ и состояния почечной паренхимы.

3. Впервые выявлены факторы и разработан метод прогнозирования окончания воспалительных процессов в паренхиме почек у больных МКБ после ДУВЛТ, что позволяет определять оптимальные сроки для повторного проведения данной процедуры.

4. На основании проведенного анализа клинических данных и результатов современных лучевых методов исследования впервые выделены факторы риска и разработан способ прогнозирования снижения функции почек у больных МКБ в отдаленном периоде после ДУВЛТ.

Практическая значимость результатов исследования: Магнитно-резонансная томография с использованием программы диффузионного взвешивания может быть применена в качестве высокоинформативного, доступного и воспроизводимого метода оценки состояния почечной паренхимы при хирургическом лечении больных МКБ.

Разработанный комплексный подход к изучению состояния почечной паренхимы у больных МКБ позволяет на всех этапах лечения получать чёткое представление о гемодинамических нарушениях микроциркуляторного русла почки, площади повреждения, а также динамике экссудативных процессов в почечной ткани.

Предложенные количественные критерии оценки повреждения паренхимы почек после ДУВЛТ могут, наряду с клинической картиной, служить объективной основой выбора режимов и оптимальных сроков проведения повторных процедур при отсутствии удовлетворительной фрагментации конкрементов в мочевыводящих путях.

Выделенные периоперационные факторы риска снижения почечной функции у больных МКБ в отдаленном периоде после ДУВЛТ могут быть использованы для персонализированного подхода в выборе тактики оперативного вмешательства, необходимости дополнительного дренирования мочевыводящих путей и назначения нефропротективной терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография является высокоинформативным методом исследования, позволяющим с высокой степенью

специфичности и чувствительности обеспечить визуализацию и количественную оценку зоны повреждения почечной паренхимы и коррелирует с данными иммуноферментного анализа и результатами ультразвуковой доплерометрии.

2. Метод прогнозирования восстановления почечной паренхимы после сеанса ДУВЛТ может быть использован для планирования оптимальных сроков проведения повторной процедуры.

3. Риск развития снижения функции почек в отдаленном периоде после ДУВЛТ ассоциирован с пожилым возрастом больных, атаками острого калькулезного пиелонефрита после вмешательства, величиной R_i по данным доплерографии и показателем измеряемого коэффициента диффузии, полученным в ходе выполнения магнитно-резонансной томографии в раннем послеоперационном периоде.

Внедрение результатов в практику здравоохранения. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы урологических отделений и кабинета МРТ Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева, в учебный процесс кафедры урологии и кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и практику научной работы.

Апробация работы: Основные результаты диссертационной работы доложены на XIV конгрессе Российского общества урологов (Саратов, 2014); конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 2014); научном обществе лучевых диагностов Саратовской области (Саратов, 2014); аспирантских чтениях в рамках проведения IV Всероссийской недели науки с международным участием (Саратов, 2015); заседании НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России (Саратов, 2015).

Публикация результатов исследования: По материалам диссертации опубликовано 25 печатные работы, из них 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент РФ на изобретение.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 139 страницах и содержит введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 76 источников отечественных

авторов и 126 зарубежных. Иллюстративный материал представлен 24 таблицами, 36 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В настоящей работе проведен анализ результатов комплексного клинико-лабораторного и лучевого обследования 107 стационарных больных с МКБ, которым была проведена дистанционная литотрипсия в условиях урологических отделений Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского ГМУ в период с сентября 2011г. по июнь 2013г.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: внутривидовая локализация конкрементов, плотность конкремента от 600 до 1200 НУ по данным мультиспиральной компьютерной томографии, размеры конкремента от 6 до 15 мм, отсутствие острого пиелонефрита и тяжелой сопутствующей соматической патологии. Группу сравнения составили 20 практически здоровых добровольцев.

Диагноз МКБ устанавливался на основании клинико-лабораторных данных, ультразвукового исследования, обзорной и экскреторной урографии, мультиспиральной компьютерной томографии. Комплекс лабораторных исследований включал исследование мочи (общий анализ, проба Зимницкого, анализ мочи по Нечипоренко, определения характера и степени бактериурии), клинического и биохимического анализов крови, коагулограмму. Оценка почечной функции проводилась с использованием расчетной формулы определения скорости клубочковой фильтрации, полученной в исследовании Modification of Diet in Renal Disease (СКФ_{MDRD}).

Обзорная урография выполнялась до и после сеансов литотрипсии на аппаратах «Medics-R-Amico» (Россия-Италия) и Listem REX-650 RF (Республика Корея).

Экскреторная урография проводилась по стандартной методике с использованием трийодсодержащих ионизированных и неионизированных контрастных препаратов в объеме 20-40 мл.

Мультиспиральная компьютерная томография почек выполнялась на дооперационном этапе, на аппарате Aquilion-64 фирмы Toshiba для уточнения диагноза и определения параметров конкремента (плотности в единицах Хаунсфилда, размеров, положения), а также состояния почек и мочевыводящих путей.

Магнитно-резонансную томографию почек проводили на аппаратах SIGNA HDxt 1,5Тл фирмы General Electric, США, и ACHIEVA 1,5Тл фирмы Philips.

Для получения диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) использовали 8-канальную катушку для туловища (8 Су Body Upper) и осуществляли синхронизацию по дыханию. Длительность исследования составляла в среднем 1 минуту 49 секунд. В ходе исследования определены оптимальные параметры импульсной последовательности для получения диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ), на что получен патент на изобретение №2551919 МПК (2006.01) А 61 В 5/055 РФ. Диффузионные карты в ходе обработки полученного для каждого больного изображения были представлены в цветовой гамме. Затем изображение переводили в серую шкалу, в результате чего была возможна количественная оценка степени выраженности повреждения почечной паренхимы с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Ультразвуковое исследование почек проводили на аппарате General Electric Medical Systems LOGIQ™5 Service Manual (США) и SonoAce-9900 Prime Medison (Южная Корея) с использованием конвексного датчика с частотой от 3,0 до 5,0 МГц. Допплерометрическое исследование проводили с оценкой пиковой систолической (V_{ps}) и конечной диастолической (V_{pd}) скоростей кровотока, расчетом индекса резистентности (R_i) и пульсационного индекса (P_i), систоло-диастолического отношения (S/D).

Для определения уровня β_2 -микроглобулинурии (β_2 -МГ) использовался коммерческий набор производства ORGENTEC Diagnostika GmbH (Германия). Анализ осуществляли в соответствии с инструкцией к набору реагентов, учет результатов реакции проводили на микропланшетном фотометре Multiscan Ascent производства Thermo Electron Corporation (Финляндия).

Дистанционную ударно-волновую литотрипсию выполняли на литотрипторе «Dornier Compact Delta» фирмы DORNIER MedTech (Германия, 2004г.) с электромагнитным принципом генерации ударной волны, оснащенный рентгеновским и ультразвуковым наведением. Мощность ударно-волнового воздействия определялась величиной напряжения ГИН (генератора импульсного напряжения) и измерялась в кВ.

Вычисление статистических показателей выполнялось с использованием пакета прикладных программ: StatSoft Statistica for Windows 8.0. и IBM SPSS Statistics 20.0 for Windows. Статистические оценки изучаемых показателей приведены в виде среднее значение (M) \pm доверительный интервал ($1,95\sigma$) с доверительной вероятностью 0,95. Мера линейной связи определялась с помощью коэффициентов корреляции (r). Различия принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения чувствительности и специфичности исследуемых показателей, использовался ROC-анализ. Для показателей, представленных в порядковой шкале, использовали критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и критерий Вилкоксона (для зависимых выборок).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам проведенного ROC-анализа, чувствительность и специфичность предложенной методики ДВ-МРТ с определением ИКД в оценке повреждения почечной паренхимы после ДУВЛТ при пороге отсечения ИКД = 85%, площадь под кривой составила $AUC = 0,903 \pm 0,026$. Установлено, что при соотношении показателей ДВИ (площадь повреждения и ИКД) и уровня β_2 -микроглобулинурии обнаруживается корреляционная связь умеренной силы. Так коэффициент корреляции между уровнем β_2 -МГ и ИКД составил $r = -0,62$ при $p < 0,001$ (рис. 1а). При соотношении уровня β_2 -микроглобулинурии с площадью повреждения по данным диффузионно-взвешенных изображений обнаруживается прямая корреляционная связь умеренной силы. Коэффициент корреляции составил $r = 0,67$, при $p < 0,001$ (рис. 1б).

Анализ соотношения мощности ударных волн с показателями R_i , P_i , S/D и ИКД, отражающих выраженность воспалительных процессов, при сопоставимой длительности ДУВЛТ показал, что увеличение мощности ударной волны на 6 кВ во время проведения ДУВЛТ приводило к возрастанию индекса R_i на 37%, в то время как показатели, отражающие процессы

экссудации, реагировали в меньшей степени. ИКД снижался на 8%, а площадь повреждения (S , мм^2) увеличивалась только на 13% соответственно (рис. 2).

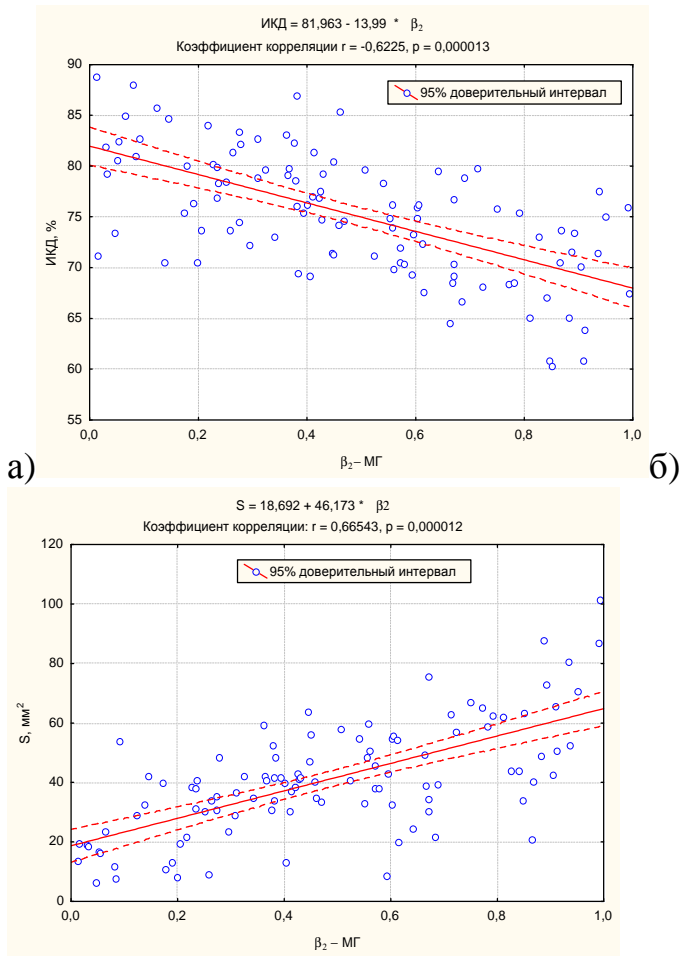


Рис. 1. График отражает наличие а) обратной умеренной ($r=-0,62$) статистически достоверной ($p<0,001$) корреляционной связи значения ИКД (%) с уровнем β_2 -МГ мочи (мкг/мл); б) прямой умеренной ($r=0,62$) статистически достоверной ($p<0,001$) корреляционной связи значения S (мм^2) с уровнем β_2 -МГ мочи (мкг/мл)

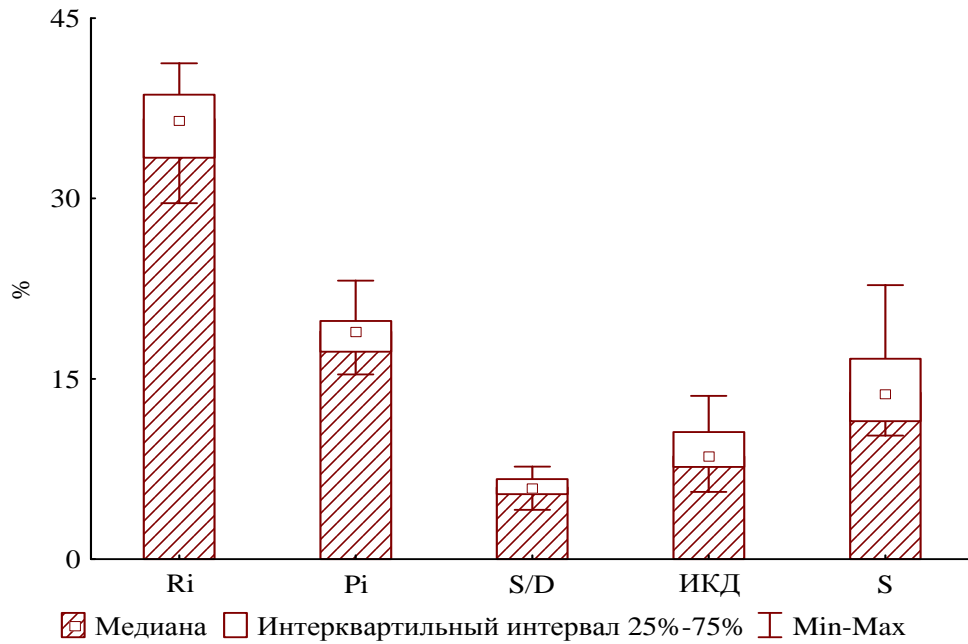


Рис. 2. Изменение показателей ДВИ и УЗДГ (в %) при повышении мощности генератора ДУВЛТ с 10 до 16 кВ у пациентов с МКБ

При изучении влияния длительности операции на выраженность воспалительных изменений обнаруживалась противоположная зависимость (рис. 3).

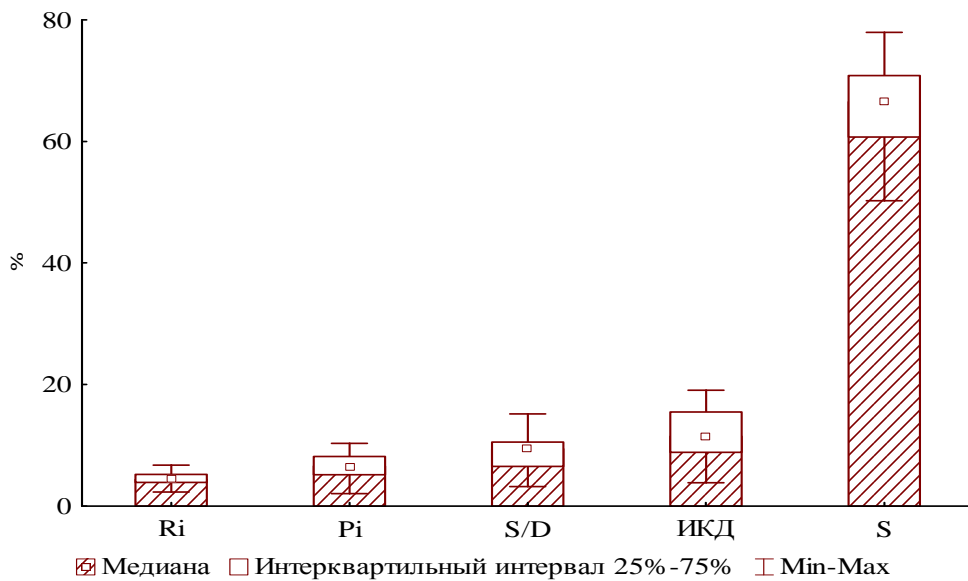


Рис. 3. Изменение показателей ДВИ и УЗДГ (в %) при увеличении длительности ДУВЛТ с 20 до 60 минут

Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне минимальных изменений микроциркуляции в почечной ткани при увеличении длительности операции, параметры ИКД и площади повреждения, отражающие процесс экссудации, увеличивались статистически значимо ($p < 0,05$).

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что показатели ультразвукового доплерометрического исследования (R_i , P_i , S/D) в большей степени реагировали на увеличение мощности ДУВЛТ, а увеличение длительности воздействия сопровождалось преимущественно увеличением размеров повреждения по данным изотропных диффузионно-взвешенных изображений и нарастанию эксудативных изменений по данным диффузионных карт (ИКД).

При более детальном анализе, было установлено, что на выраженность повреждения влияют не только физические параметры ДУВЛТ (мощность генератора, длительность операции, общее количество импульсов), но и локализация конкремента, подвергающегося ДУВЛТ в почке. При локализации конкремента в верхней группе чашечек увеличение R_i , P_i , S/D , ИКД, S относительно других локализаций было минимальным, что, по-видимому, обусловлено объемом паренхиматозной ткани, подвергшейся ударно-волновому воздействию.

Необходимо также отметить, что у пациентов из группы старше 60 лет преобладали гемодинамические нарушения после ударно-волнового воздействия на паренхиму почек, что, по всей видимости, обусловлено инволютивными процессами и нарастающими дистрофическими изменениями в сосудистом русле (табл. 1).

Таблица 1

Показатели доплерометрии и ДВ-МРТ на 2-е сутки после операции при сопоставимой длительности операции и мощности воздействия в различных возрастных группах в процессе ДУВЛТ

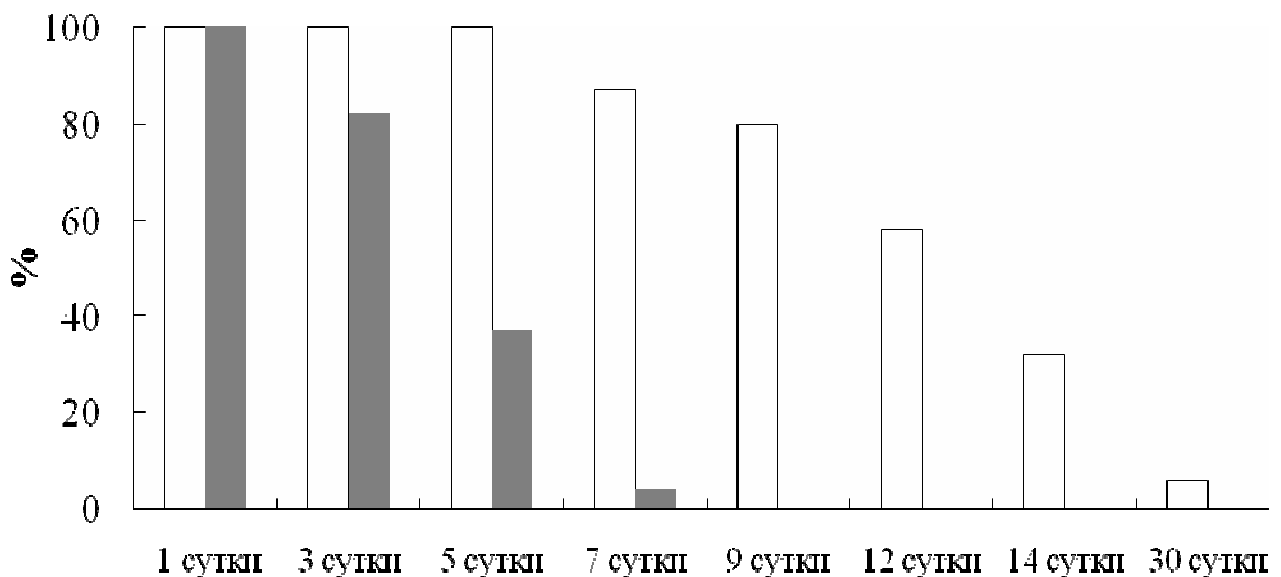
Возраст (лет)	Анализируемые показатели				
	Гемодинамические параметры по данным УЗДГ			Параметры ДВИ	
	R_i	P_i	S/D	ИКД, %	S , мм ²
<30	0,67±0,04	1,04±0,04	3,46±0,02	76±4	51±3
31-60	0,71±0,03	1,08±0,04	3,6±0,04	78±3	48±4
>60	0,8±0,05*	1,16±0,05*	3,7±0,02*	80±3	42±3

* - достоверность различий с возрастом <30 лет ($p < 0,005$).

В ряде случаев добиться полного разрушения конкремента с последующим отхождением фрагментов за один сеанс ДУВЛТ не представляется возможным. Не вызывает сомнения, что увеличение количества сеансов ДУВЛТ в процессе разрушения камней, усугубляет степень повреждения паренхимы почек. В рамках указанной проблемы возникает практический вопрос, с каким интервалом следует проводить повторный сеанс ДУВЛТ для снижения отрицательного влияния на функцию почки.

В клинической практике основным ориентиром для проведения повторного дробления считается исчезновение клинических признаков повреждения (нормализация температурной реакции, отсутствие макрогематурии, болевого синдрома, лейкоцитоза, лейкоцитурии). Однако перечисленные критерии в большинстве случаев носят чисто качественный характер и не позволяют дать четкую количественную оценку степени повреждения почечной ткани.

В настоящем исследовании были проанализированы и сопоставлены сроки нормализации клинической картины и длительность восстановления до исходных значений уровня β_2 -микроглобулинурии, данных доплерометрии, а также параметров ДВ-МРТ (рис. 4).



□ Повышение β_2 -МГ ■ Клиническая картина ренального повреждения

Рис.4. Сопоставление сроков восстановления клинической картины и уровня β_2 -МГ мочи, (мкг/мл)

Результаты исследования показали, что в динамике свертывания клинической симптоматики и нормализации β_2 -МГ мочи обнаруживались существенные расхождения: через 3 дня после операции клинические симптомы повреждения сохранялись у 80,37 % больных, в то время как высокий уровень β_2 -МГ обнаруживался в 100% наблюдений. На пятые сутки клинические признаки повреждения почек сохранялись у 38,31 % больных, подвергшихся ДУВЛТ, при этом у всех обследованных регистрировалось повышение уровня β_2 -МГ мочи. Через 9 дней ни у одного больного, перенесшего операцию, клинических признаков повреждения почек не обнаруживалось, при этом у 78,5 % пациентов отмечалось повышение β_2 -МГ мочи. Важно отметить, что у 2,6% больных повышенный уровень β_2 -микроглобулинурии сохранялся и через 30 дней. Учитывая, что β_2 -МГ мочи в настоящее время является надежным в диагностике повреждения почечной ткани, можно констатировать, что при определении сроков повторной литотрипсии нельзя в полной мере ориентироваться на исчезновение клинической симптоматики.

Можно предположить, что динамика свертывания клинической симптоматики после ДУВЛТ в значительной мере определяется общей резистентностью организма больного и зависит от возраста, наличия хронических соматических заболеваний, анатомических особенностей строения почки, атак пиелонефрита, в то время как скорость нормализации β_2 -МГ мочи определяется размерами и степенью поражения почечной ткани. В табл. 2 представлены соотношения между уровнем β_2 -микроглобулинурии на 2-е сутки после оперативного вмешательства и показателями УЗДГ и ДВ-МРТ. Как следует из представленных данных, между β_2 -микроглобулином и показателями лучевых методов исследования, отражающими поражение почечной ткани, обнаруживается четкая зависимость. Так, при уровне β_2 -МГ мочи $<0,1$ мкг/мл R_i был равен $0,65 \pm 0,04$, $P_i - 0,92 \pm 0,05$, $S/D - 3,31 \pm 0,05$, ИКД – 83 ± 2 % и S повреждения составила 16 ± 7 мм². При повышении β_2 -МГ с $0,1$ мкг/мл до $0,7-0,9$ мкг/мл эти показатели возрастали соответственно: R_i до

$0,79 \pm 0,03$, $P_i - 1,21 \pm 0,04$, $S/D - 3,51 \pm 0,04$, ИКД – 71 ± 3 % и S повреждения – 63 ± 6 мм² соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 2

Соотношение уровня β_2 -микроглобулинурии с данными лучевых методов исследования у пациентов с МКБ после ДУВЛТ

β_2 -МГ, мкг/мл	Параметры УЗДГ			МР - параметры	
	Ri	Pi	S/D	ИКД, %	S, мм ²
<0,1	$0,65 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,05$	$3,31 \pm 0,05$	83 ± 2	16 ± 7
0,1-0,35	$0,7 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,05$	$3,24 \pm 0,04$	80 ± 2	22 ± 4
0,36-0,5	$0,73 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,04$	$3,27 \pm 0,03$	77 ± 3	35 ± 4
0,51-0,75	$0,75 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,03$	$3,49 \pm 0,04$	74 ± 2	44 ± 5
0,76-0,9	$0,79 \pm 0,03$	$1,21 \pm 0,04$	$3,51 \pm 0,04$	71 ± 3	63 ± 6

Аналогичная динамика прослеживалась со стороны измеряемого коэффициента диффузии (рис.5).

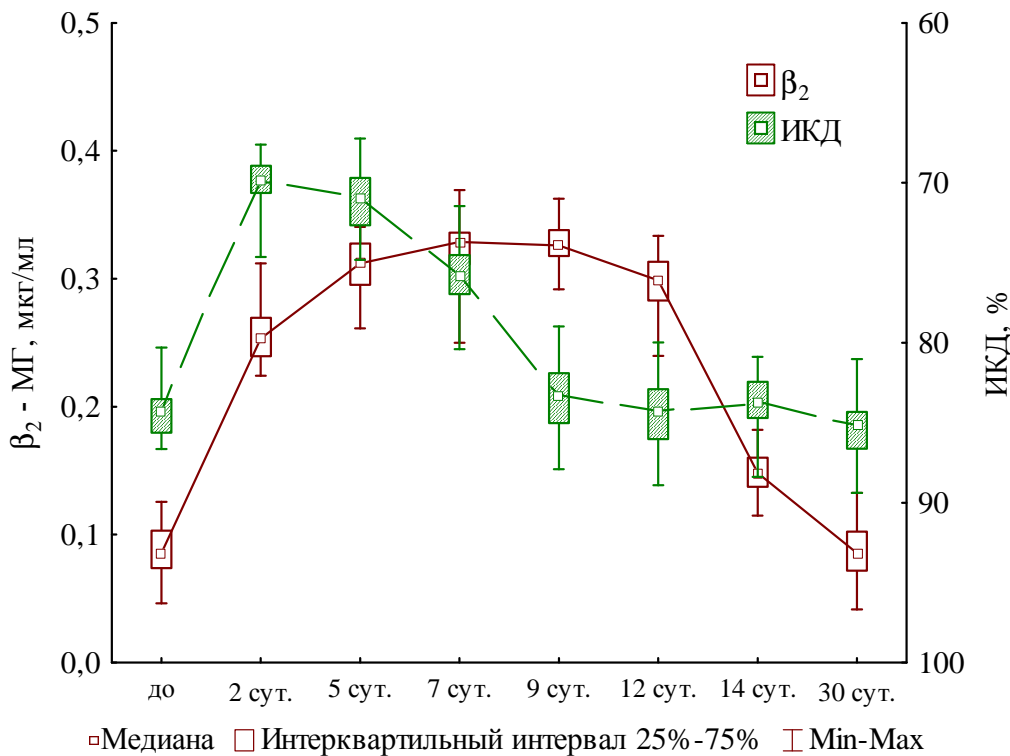


Рис. 5. Сопоставление показателей уровня β_2 -МГ и ИКД у пациентов с МКБ в периоперационном периоде при однократной процедуре ДУВЛТ

Важно также отметить, что уровень повреждения паренхимы почек по данным ДВ-МРТ и УЗДГ на 2-е сутки после ударно-волнового воздействия в значительной мере определяет сроки нормализации β_2 -микроглобулинурии в послеоперационном периоде (табл. 3).

Сопоставление сроков нормализации β_2 -МГ с лучевыми показателями (R_i , P_i , S/D , ИКД, S) на 2-е сутки после ДУВЛТ

Сроки нормализации β_2 -МГ, сутки	Значения УЗДГ на 2-е сутки после операции			Значения ДВИ на 2-е сутки после операции	
	R_i	P_i	S/D	ИКД, %	S , мм ²
<14	0,65±0,04	0,89±0,03	3,18±0,04	84±2	12±4
15-19	0,68±0,04	0,92±0,05	3,31±0,05	80±2	16±6
20-24	0,73±0,03	1,12±0,04	3,27±0,03	77±3	35±4
25-29	0,75±0,02	1,19±0,03	3,49±0,04	74±2	44±5
>29	0,79±0,03	1,21±0,04	3,51±0,04	71±3	63±6

Результаты исследования продемонстрировали, что при нормализации β_2 -МГ мочи через 14±2 дней после ДУВЛТ показатель R_i составлял 0,68±0,04, P_i - 0,92±0,05, S/D - 3,31±0,05, ИКД - 80±2 % и S - 16±6 мм². Увеличение продолжительности повышенных значений β_2 -МГ до 29±2 дней сопровождалось «подъемом» перечисленных показатели до 0,79±0,03; 1,21±0,04; 3,51±0,04; 71±3 и 63±6 соответственно (<0,05). Выявленная взаимосвязь между сроками нормализации β_2 -МГ мочи в послеоперационном периоде и степенью поражения ткани почки по данным ДВ-МРТ и УЗДГ на вторые сутки после операции позволяет использовать эти показатели для прогнозирования сроков окончания репаративных процессов в паренхиме почек после ДУВЛТ.

Для решения поставленной задачи использовали пошаговый метод многомерного регрессионного анализа, и было получено выражение 1, позволяющее проанализировать оптимальные сроки повторного проведения ДУВЛТ.

$$y=4,6 + 10,1x_1 - 0,9x_2 + 0,14x_3 + 0,12x_4 \quad (1)$$

где y - сроки нормализации β_2 -МГ (дней); x_1 - R_i (усл.ед); x_2 - ИКД (%); x_3 - S (мм²), x_4 - возраст больного (лет).

В настоящее время факт повреждения почечной паренхимы при нефролитиазе на фоне его лечения с помощью ДУВЛТ не подвергается сомнению, так как процесс дробления сопровождается подъемом уровня маркеров почечного повреждения (β_2 -микроглобулинурия). В практической

нефрологии прогрессированием хронической болезни почек считают снижение СКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м² в год или более чем на 10 мл/мин/1,73 м² за 5 лет. В настоящем исследовании для оценки прогрессирования хронической болезни почек мы ориентировались на снижение СКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м² в год.

В ходе выполнения работы установлено, что прогностически неблагоприятным фактором для формирования ХБП через 1-2 года после ДУВЛТ является длительная гипертермия. При повышении температуры длительностью 3-5 дней в раннем послеоперационном периоде снижение СКФ_{MDRD} более чем на 5 мл/мин/1,73 м² в год через 1 год после ДУВЛТ встречалось у 38,46% больных и у 46,15% пациентов через 2 года. При продолжительности гипертермии > 5 суток в раннем послеоперационном периоде снижение СКФ_{MDRD} > 5 мл/мин/1,73 м² через 1 и через 2 года после ударно-волнового воздействия встречалось у 38,46% пациентов. Тогда как у пациентов с продолжительностью гипертермии до 3-х суток снижение почечной функции регистрировалось у 4,94% и 8,64% соответственно.

Результаты исследования также показали, что увеличение количества сеансов до 3-х и более за одну госпитализацию, сопровождается снижением СКФ_{MDRD} у 25,8% наблюдаемых через 1 год после операции и у 22,58% пациентов через 2 года после проведения ДУВЛТ (p<0,05). В то время как проведение дезинтеграции за 1 сеанс ДУВЛТ (1 группа) сопровождалось снижением СКФ_{MDRD} > 5 мл/мин/1,73 м² в год у 5,4% через 1 и через 2 года после операции.

Полученные в исследовании результаты продемонстрировали (табл. 4), что между снижением ИКД и снижением почечной функции (снижением СКФ_{MDRD}) определяется четкая зависимость. Так, при значениях ИКД 80-85% частота встречаемости снижения СКФ_{MDRD} > 5 мл/мин/1,73 м² через 1 год после операции составила 5,1%, через 2 года - 7,7%. В то время как при значениях ИКД < 75%, снижение СКФ_{MDRD} > 5 мл/мин/1,73 м² в год определялось у 29,6% и 33,33% соответственно. Таким образом, показатель ИКД < 75% можно отнести к

прогностически неблагоприятным факторам нарушения почечной функции в отдаленном периоде.

Таблица 4

Взаимосвязь показателей ДВ-МРТ (ИКД) и частоты развития нарушения почечной функции в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с МКБ

ИКД(%)	Частота встречаемости в раннем послеоперационном периоде		Частота развития нарушения почечной функции после ДУВЛТ			
			1 год		2 год	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
80-85	39	36,45	2	5,1	3	7,7
75-79	41	38,32	3	7,3	4	9,8
<75	27	25,23	8	29,6*	9	33,33*

* - достоверность различий с первой группой ($p < 0,05$).

Взаимосвязь показателей УЗДГ (R_i , P_i , S/D) и частоты встречаемости нарушения почечной функции через 1-2 года после операции представлено в табл. 5.

Таблица 5

Взаимосвязь показателей УЗДГ (R_i , P_i , S/D) и частоты развития нарушения почечной функции в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с МКБ

Параметры УЗДГ	Частота встречаемости в раннем послеоперационном периоде		Частота развития нарушения почечной функции после ДУВЛТ			
			1 год		2 год	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
R_i :						
0,65-0,68	38	35,5	2	5,26	3	7,9
0,69-0,72	42	39,3	4	9,52	5	11,9
$\geq 0,73$	27	25,2	7	25,9*	8	29,6*
P_i :						
0,94-1,0	41	38,3	2	4,88	3	7,31
1,01-1,07	37	34,6	5	13,5	6	16,21
$\geq 1,08$	29	27,1	5	17,24	6	20,69
S/D :						
2,92-3,0	40	37,4	3	7,5	3	7,5
3,01-3,1	38	35,5	6	15,79	5	13,15

$\geq 3,1$	29	27,1	5	17,24	5	13,79
------------	----	------	---	-------	---	-------

* - достоверность различий нарушения почечной функции при R_i 0,65-0,68 ($p < 0,05$).

Анализируя полученные результаты (табл. 5), можно отметить, что уровень $R_i \geq 0,73$ является прогностически наиболее значимым среди остальных параметров доплерометрии в развитии снижения почечной функции через 1-2 года после оперативного вмешательства. Так, при $R_i \geq 0,73$ в раннем послеоперационном периоде, снижение $СКФ_{MDRD} > 5$ мл/мин/1,73 м² через 1 год после операции определялось у 25,9% пациентов и у 29,6% наблюдаемых - через 2 года после ДУВЛТ ($p < 0,05$). В то время как увеличение $P_i \geq 1,08$ сопровождалось снижением $СКФ_{MDRD} > 5$ мл/мин/1,73 м² в год у 17,24% пациентов через 1 год после ДУВЛТ и у 20,69% - через 2 года после операции.

Увеличение числа пациентов со снижением почечной функции находилось в прямой зависимости от возраста, как в раннем послеоперационном периоде, так и через 1-2 года после сеанса ДУВЛТ. Наиболее выражено эта зависимость определялась у пациентов > 60 лет: количество пациентов со сниженной $СКФ_{MDRD}$ через 1 год после операции составляло 26,9% и 23,07% через 2 года после ДУВЛТ ($p < 0,05$). Тогда как снижение $СКФ_{MDRD} > 5$ мл/мин/1,73 м² через 1 и 2 года после операции у пациентов моложе 30 лет определялось в 5% наблюдений.

Суммируя полученные результаты, можно отметить, что прогностически неблагоприятными факторами нарушения почечной функции ($СКФ_{MDRD}$) в отдаленном периоде являются: проведение ДУВЛТ на фоне пожилого возраста, уровень $R_i \geq 0,73$ и ИКД $< 75\%$ в раннем послеоперационном периоде, количество сеансов ДУВЛТ ≥ 3 за период госпитализации, а также продолжительность гипертермии в раннем послеоперационном периоде > 3 суток.

Однако в каждом конкретном случае у конкретного больного может наблюдаться произвольное сочетание перечисленных выше факторов и степени

их выраженности. В связи с указанным, использован пошаговый методом многомерного регрессионного анализа для получения аналитической зависимости между наличием факторов риска и оценкой вероятности нарушения функции почки в отдаленном после ДУВЛТ периоде. Процедура пошаговой селекции позволила получить выражение вида 2, описывающее искомую зависимость:

$$y=16+0,5x_1+12,4x_2+0,2x_3+5,1x_4 \quad (2), \text{ где } y - \text{ вероятность развития}$$

начальных признаков хронической болезни почек (%); x_1 - возраст (лет); x_2 - R_i – (усл. ед); x_3 - ИКД (%); x_4 - количество сеансов ДУВЛТ.

Оценка надежности данного метода прогнозирования на произвольной выборке из 26 пациентов показала, что процент расхождений между прогнозируемыми и реальными случаями развития ранних форм почечной недостаточности не превышает 18,7%, в связи с чем он может быть предложен для практического использования в урологии.

ВЫВОДЫ

1. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография является высокоинформативным методом исследования, позволяющим с высокой степенью специфичности и чувствительности (площадь под кривой $AUC=0,903\pm 0,026$) обеспечить визуализацию и количественную оценку зоны повреждения почечной паренхимы по данным измеряемого коэффициента диффузии и площади повреждения и коррелирует с уровнем β_2 -МГ мочи ($r=-0,62$ и $r=0,67$ соответственно).

2. Увеличение мощности генератора в ходе литотрипсии в большей мере влияет на состояние микроциркуляции почек по данным доплерометрических показателей, в то время как увеличение длительности операции способствует увеличению площади повреждения и выраженности отека по данным ДВ-МРТ.

3. Факторами, определяющими выбор оптимальных сроков выполнения повторных сеансов ДУВЛТ, являются значения индекса резистентности, измеряемого коэффициента диффузии, площади повреждения почечной паренхимы и возраста больного. Предложенное аналитическое уравнение с

точностью 85,2 % позволяет прогнозировать сроки восстановления почечной паренхимы.

4. Риск развития снижения почечной функции почек через 1-2 года после ДУВЛТ в значительной мере ассоциирован с пожилым возрастом больных, гипертермией после операции более 3 суток, величиной R_i более 0,73 по данным доплерографии и показателем ИКД менее 75%, полученным в ходе магнитно-резонансной томографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для количественной оценки повреждения паренхимы почек после ДУВЛТ рекомендуется проводить комплексное обследование больных с помощью ИФА, ДВ-МРТ и УЗДГ. Данный подход позволяет дифференцировано оценивать степень микроциркуляторных нарушений и выраженности экссудативных процессов для выбора оптимальной тактики нефропротективной терапии.

3. При определении оптимального срока выполнении повторного ДУВЛТ следует руководствоваться предложенным аналитическим уровнем, учитывающим такие факторы, как возраст больного, индекс резистентности, измеряемый коэффициент диффузии и площадь повреждения почечной паренхимы на 2-е сутки после предшествующей операции.

4. Больным пожилого возраста при длительности гипертермии более 3 суток после ДУВЛТ на фоне величины индекса R_i более 0,73 и показателя ИКД менее 75 в раннем послеоперационном периоде рекомендуется проводить нефропротективную терапию в связи с высоким риском снижения функции почек через 1-2 года после операции.

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Изменение гемодинамических показателей у больных мочекаменной болезнью до и после проведения дистанционной литотрипсии / Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, О.А. Кондратьева // Диагностическая и интервенционная радиология. Приложение.- №2, - 2011. - С. 407.

2. Сравнительный анализ изменения почечной гемодинамики у пациентов с нефролитиазом после дистанционной ударно-волновой

литотрипсии и открытой пиелолитотомии / Н.В. Скворцова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, О.А. Кондратьева, Т.Г. Хмара, В.Н. Приезжева, Е.Б. Илясова, С.В. Кочанов // Диагностическая и интервенционная радиология. Приложение.- №2.- 2011. - С. 407-408.

3. Роль ультразвукографии в диагностике мочекаменной болезни / Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, О.А.Кондратьева, А.Н. Россоловский, Б.И. Блюмберг, О.Г. Двоенко, Л.Н. Седова, А.П. Абрамова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т.7. - №2.- С. 99-102.

4. Информативность доплерометрической оценки кровотока при мочекаменной болезни до и после проведения дистанционной литотрипсии / Емельянова Н.В., Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н. и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. -2011. - Т.7.- №2 -С.240.

5. Возможности ультразвуковой диагностики мочекаменной болезни / Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, О.А. Кондратьева, Л.Н. Седова, А.П. Абрамова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т.7. -№3. - С. 718-723.

6. Сравнительная оценка доплерометрических показателей и уровня β 2-МГ больных нефролитиазом после ударно-волновой литотрипсии / Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, О.А. Кондратьева, Л.Н. Седова, А.П. Абрамова // Матер. XII съезда Российского общества урологов. – М. 2012. - С.177-178.

7. Сопоставление доплерометрических гемодинамических показателей и уровня β 2-микроглобулина у больных мочекаменной болезнью до и после проведения дистанционной литотрипсии / Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, О.А. Кондратьева. // Российский электронный журнал лучевой диагностики.-2012. -Т. 2.- №2 (6). -С. 191.

8. Сравнительная оценка доплерометрических гемодинамических показателей и индекса коэффициента диффузии почек у больных нефролитиазом до и после проведения дистанционной литотрипсии / Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, О.А. Кондратьева // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2013. -Т. 3. -№2. - С. 141.

9. Использование программы диффузионного взвешивания во время проведения МРТ почек после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных нефролитиазом / Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, О.А. Кондратьева// Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2013. - Т. 3. - №2.- С. 142.

10. Информативность программы диффузионного взвешивания во время проведения МРТ почек после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных нефролитиазом / Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, Б.И. Блюмберг // IX Конгресс «Мужское здоровье»: Сборник трудов. – С-Пб., 2013. - С. 175-176.

11. Сравнительная оценка индекса коэффициента диффузии и доплерометрических гемодинамических показателей почек у больных нефролитиазом до и после дистанционной литотрипсии / Н.В. Емельянова,

М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, Л.Н. Седова // IX Конгресс «Мужское здоровье»: Сборник трудов. – С-Пб., 2013. - С. 176-177.

12. Диффузионно-взвешенная МРТ почек после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных нефролитиазом / М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, Н.В. Емельянова // Актуальные проблемы фундаментальной и клинической уронефрологии: Сборник научных трудов НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии.-Саратов, 2013.- Вып.4. -. С. 206-210.

13. Ультразвуковая диагностика мочекаменной болезни / Н.В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский, О.А. Кондратьева, Л.Н. Седова, А.П. Абрамова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013.-Т.3. - №. 4. - С. 826-830.

14. Сравнительный анализ индекса коэффициента диффузии почек и уровня В2-микроглобулина в моче после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных с нефролитиазом / Н. В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский, Л.А. Жернякова, Д.С. Кривенков // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. - Т.3.- №2.- С. 154-155.

15. Использование индекса коэффициента диффузии во время проведения магнитно-резонансной томографии почек у больных с нефролитиазом после дистанционной ударно-волновой литотрипсии / Н. В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский// Актуальные вопросы медицины XXI века: Сб. статей Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2014.- С.25-27.

16. **Применение магнитно-резонансной томографии для динамической оценки состояния почечной паренхимы у больных после дистанционной ударно-волновой литотрипсии / Н. В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский// Вестник Тамбовского Университета. Серия Естественные и технические науки. - 2014.- Т. 19.-Вып. 2. - С. 761-764.**

17. Сравнительная оценка значений индекса резистентности и измеряемого коэффициента диффузии у пациентов с нефролитиазом после дистанционной литотрипсии/ Н. В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский// От традиций к инновациям. Лучевая диагностика. Перезагрузка: Материалы научно-практической конференции. Смоленск, 2014. - С. 20.

18. **Использование бета2-микроглобулина в оценке почечного повреждения после дистанционной литотрипсии у больных с нефролитиазом/ Н. В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский// Врач-аспирант. -2014. - №3(64). - С. 8-12.**

19. Использование зхо-планарной импульсной последовательности (ЕРІ) с получением диффузионно-взвешенного изображения почек в оценке степени повреждения почечной паренхимы после дистанционной ударно-волновой литотрипсии/ Н. В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский// Материалы XIV Конгресса Российского общества урологов. - Саратов, 2014. -С. 272-273.

20. **Оценка отдаленных результатов применения дистанционной литотрипсии у пациентов с нефролитиазом/ М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский, Н. В. Емельянова// Врач-аспирант. -2014. -№4.3(65). - С. 364-367.**

21. Диффузионно-взвешенная МРТ после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных с нефролитиазом/ М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский, Н. В. Емельянова// Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN-6150).-2014.-Т.4.- №1. <http://www.medconfer.com/node/3294>.

22. Применение диффузионно-взвешенного изображения почек для динамической оценки состояния почечной паренхимы после дистанционной ударно-волновой литотрипсии/ Н. В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский//Актуальные проблемы фундаментальной и клинической уронефрологии: Сборник научных трудов НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии. Саратов, 2014.-Вып. 5. -С.30-34.

23. Комплексная клиничко-лабораторная и лучевая диагностика повреждения почечной паренхимы при оперативном лечении нефролитиаза методом дистанционной ударно-волновой литотрипсии/ Н. В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский// Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). Аспирантские и докторантские чтения. -2015. - Т.5. - №. 4. - С. 216-218.

24. **Возможности компьютерной томографии в прогнозировании результатов дистанционной ударно-волновой литотрипсии/ М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский, Д.А. Бобылев, Н.В. Емельянова// Медицинский Вестник Башкортостана. - 2015. - Т.10. - №3. - С. 240-243.**

25. **Зависимость выраженности повреждения почечной паренхимы от физических параметров ДУВЛТ/ Н.В. Емельянова, М.Л. Чехонацкая, А.Н. Россоловский// Вестник Тамбовского Университета. Серия Естественные и технические науки. - 2015. -Т. 20. -Вып. 2. С. 328-330.**

Изобретение

Метод диагностики повреждения паренхимы почки после дистанционной ударно-волновой литотрипсии [Текст] / Емельянова Н.В., Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н., Ипатова Н.Н., Емельянов С.А.; ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России». - №2014123816; Заявл. 10.06.2014; Решение о выдаче патента на изобретение Российской Федерации. от 08.04.2015. №2014123816/14(038781)

Список принятых сокращений

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДВ-МРТ– диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

ДУВЛТ – дистанционная ударно-волновая литотрипсия

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИФА – иммуноферментный анализ

МКБ – мочекаменная болезнь

МР – магнитно-резонансный (-ая; -ое)

МРТ - магнитно-резонансная томография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

β_2 -МГ – β_2 -микроглобулин

HU – единицы Хаунсфилда

MDRD – уравнение расчета СКФ, полученное в исследовании

Modification of Diet in Renal Disease [Levey A.S. et al., 1999]

Pi – пульсационный индекс

Ri – индекс резистентности

S – площадь повреждения

S/D – систоло-диастолическое отношение