

DOI: <https://doi.org/10.17816/ps790>

Оценка эффективности нефропротективной стероидной терапии с помощью анализа концентраций новых маркеров почечного повреждения при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей

С.Н. Зоркин, О.Д. Никулин, Е.Л. Семикина, А.Н. Цыгин, М.А. Сновская, А.М. Милованова, Д.С. Шахновский, Р.Р. Баязитов

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. На протяжении нескольких десятилетий дистанционная ударно-волновая литотрипсия является лидирующим методом хирургического лечения конкрементов верхних мочевыводящих путей. Ключевой причиной такого широкого распространения стала минимальная степень инвазии в совокупности с высокой эффективностью. Однако доказано, что исходом каждого сеанса литотрипсии является острое повреждение почек. В настоящий момент нет терапевтической стратегии, направленной на защиту почечной паренхимы от патологического воздействия энергии ударной волны.

Цель. Оценить нефропротективное действие преднизолона на основании анализа динамических концентраций биомаркеров повреждения почек при проведении дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей.

Методы. В исследовании участвовали 108 детей с уролитиазом, каждому из которых был проведён сеанс дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Пациентов разделили на 2 группы по 54 участника в каждой. Участников контрольной группы лечили по стандартному протоколу. Участники исследуемой группы помимо традиционной терапии перорально принимали преднизолон в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в сут в течение 2 дней до сеанса дистанционной ударно-волновой литотрипсии и за 2 ч до операции. У всех пациентов забирали мочу и кровь: до операции, через 45 мин. и через 24 ч после операции с последующим определением концентрации биомаркеров.

Результаты. Концентрации биомаркеров в моче пациентов исследуемой и контрольной групп различались статистически значимо. Наиболее выраженные изменения отмечены через 45 мин. после операции. У пациентов контрольной группы выявлено статистически значимое повышение концентраций всех исследуемых биомаркеров в моче. У детей исследуемой группы концентрация молекулы повреждения почек-1 не менялась, а концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 и печёночной формы белка, связывающего жирные кислоты повышались статистически значимо меньше, чем у пациентов контрольной группы. Концентрация интерлейкина 18 в сыворотке крови пациентов контрольной группы повышалась статистически значимо, а у пациентов исследуемой группы — статистически незначимо.

Заключение. Статистически значимое снижение концентраций исследуемых биомаркеров, и, следовательно, степени почечного повреждения в исследуемой группе может стать основанием для назначения глюкокортикоидов в качестве медикаментозного сопровождения при проведении дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей.

Ключевые слова: детская урология; нефрология; мочекаменная болезнь; хирургическое лечение; дистанционная ударно-волновая литотрипсия; биомаркеры повреждения; биомаркеры воспаления.

Как цитировать:

Зоркин С.Н., Никулин О.Д., Семикина Е.Л., Цыгин А.Н., Сновская М.А., Милованова А.М., Шахновский Д.С., Баязитов Р.Р. Оценка эффективности нефропротективной стероидной терапии с помощью анализа концентраций новых маркеров почечного повреждения при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей // Детская хирургия. 2024. Т. 28. № 2. С. 158–169. DOI: <https://doi.org/10.17816/ps790>

DOI: <https://doi.org/10.17816/ps790>

Assessment of the nephroprotective efficacy of steroid therapy by analyzing concentrations of new markers of the renal damage at the extracorporeal remote shock wave lithotripsy in children

Sergey N. Zorkin, Oleg D. Nikulin, Elena L. Semikina, Alexey N. Tsygin, Marina A. Snovskaya, Anastasia M. Milovanova, Dmitry S. Shakhnovsky, Rimir R. Bayazitov

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: for several decades, the remote shock wave lithotripsy was a leading technique for surgical management of concretions in the upper urinary tract. The key reason for its wide spread was minimal invasion combined with high efficiency. However, it has been proven that after each lithotripsy session the acute kidney injury develops. Currently, there is no any curative strategy aimed to protect the renal parenchyma from pathological impacts of shock wave energy.

AIM: to evaluate Prednisolone nephroprotective efficacy after analysing dynamic levels of biomarkers of kidney damage during the remote shock wave lithotripsy in children.

METHODS: 108 children with urolithiasis after a session of remote shock wave lithotripsy were enrolled in the study. All patients were divided into two groups of 54 participants in each. Participants from the control group were treated according to the standard protocol. Participants from the studied group, in addition to the traditional therapy, were prescribed Prednisolone orally at dosage 0.5 mg/kg once a day for 2 days before the session of external shock wave lithotripsy and 2 hours before the surgery. Urine and blood samples were taken from all patients: before surgery, 45 minutes and 24 hours after it. Biomarker concentration was assessed in all samples.

RESULTS: The biomarker concentration in the urine differed statistically significantly in patients of the studied group and of the control one. The most pronounced changes were noted 45 minutes after the surgery. A statistically significant concentration increase of all studied biomarkers was revealed in patients from the control group. In children from the studied group, concentration of kidney damage molecule 1 did not change, and lipocalin concentration associated with neutrophil gelatinase, tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and hepatic forms of fatty acid binding protein increased statistically significantly less than in patients of the control group. Interleukin 18 concentration in the blood serum of patients from the control group increased statistically significantly, while in patients from the studied group – statistically insignificantly.

CONCLUSION: A statistically significant decrease in the concentration of studied biomarkers, and, consequently, less degree of renal damage in the studied group, can promote implementation of the glucocorticoid therapy as a medical support during the external shock wave lithotripsy in children.

Keywords: pediatric urology; nephrology; urolithiasis; surgery; external shock wave lithotripsy; biomarkers of damage; biomarkers of inflammation.

To cite this article:

Zorkin SN, Nikulin OD, Semikina EL, Tsygin AN, Snovskaya MA, Milovanova AM, Shakhnovsky DS, Bayazitov RR. Assessment of the nephroprotective efficacy of steroid therapy by analyzing concentrations of new markers of renal damage at the extracorporeal remote shock wave lithotripsy in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2024;28(2):158–169. DOI: <https://doi.org/10.17816/ps790>

ОБОСНОВАНИЕ

Среди множества вариантов хирургического лечения мочекаменной болезни или уролитиаза именно дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) удерживает лидирующую позицию в лечении конкрементов почки и верхних мочевыводящих путей, в том числе у детей. Несмотря на высокую эффективность, самым выгодным преимуществом ДУВЛ является наименьшая инвазивность в сравнении с другими хирургическими методами борьбы с уролитиазом [1, 2].

Однако совокупность энергии первичной ударной волны и формируемое ей кавитационное воздействие не остаются безвредными для паренхимы почки. В результате каждый сеанс ДУВЛ приводит к микроповреждениям паренхимы почки по ишемически-реперфузионному механизму [3–5]. Известно, что последствиями множественных подобных эпизодов могут стать артериальная гипертензия и задержка роста почек у детей [5, 6].

Учитывая это, актуальной задачей является поиск способа достоверного определения степени почечного повреждения при ДУВЛ. Современными и высокочувствительными методами определения функции почек по клубочковой фильтрации является ряд биомаркеров мочи и сыворотки крови: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL), молекула повреждения почек-1 (*kidney injury molecule 1*, KIM-1), тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (*tissue inhibitor of metalloproteinases 2*, TIMP-2), печёночная форма белка, связывающего жирные кислоты (*liver-type fatty acid binding protein*, L-FABP), интерлейкин 18 (*interleukin 18*, IL-18) и др. [6, 7].

Учитывая сложившуюся в современной хирургии тенденцию к стремлению максимально снизить интраоперационное повреждение, помимо поиска наиболее информативного способа оценки степени повреждения почек, индуцированного ДУВЛ, актуальной проблемой является оптимизация метода ДУВЛ путём модификации подходов по назначению медикаментозной терапии, направленной на снижение степени повреждения почечной паренхимы. На сегодня количество исследований, изучающих способы защиты почек при ударно-волновой литотрипсии в детской практике ограничено, что подчёркивает необходимость поиска новых терапевтических стратегий для защиты почечной ткани.

Учитывая это, мы провели поиск возможных способов терапии для предотвращения или уменьшения степени выраженности этого повреждения, в результате которого глюкокортикоиды, в частности преднизолон, зарекомендовали себя как наиболее перспективная группа лекарственных препаратов. В текущем исследовании проведена оценка эффективности преднизолона в отношении снижения последствий микроповреждений почки, индуцированных ДУВЛ.

ЦЕЛЬ

Оценка нефропротективной эффективности преднизолона на основании анализа динамики концентраций биомаркеров повреждения почек при проведении ДУВЛ у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одноцентровое выборочное контролируемое неослепленное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие диагноза «уролитиаз», подтверждённого в соответствии с принятыми стандартами диагностики; возраст от 2 до 18 лет, размер конкремента от 5 до 20 мм, плотность конкремента до 1500 HU, односторонняя локализация конкремента, подписанное законными представителями пациента и самим пациентом при достижении 15 лет информированное согласие на обследование, лечение, участие в исследовании, использование медицинских данных в научных целях и публикацию медицинских данных в обезличенной форме.

Критерии неключения: наличие сопутствующей урологической патологии, наличие сопутствующей хронической болезни почек 2 стадии и выше, наличие сопутствующего инфекционно-воспалительного процесса, отказ от участия в исследовании

Условия проведения

В исследование включено 108 детей (52 девочки, 56 мальчиков) в возрасте от 12 мес. до 17 лет 10 мес. Исследование проведено среди детей, находившихся на лечении в отделении урологии с группами репродуктологии и трансплантации ФГАУ «Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей» Минздрава России.

Продолжительность исследования: с декабря 2021 по октябрь 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

В ходе исследования осуществлён анализ историй болезни, результатов инструментальных и лабораторных исследований пациентов, которым в рамках стандартного протокола лечения и в соответствии с рекомендациями Минздрава Российской Федерации проведён сеанс ДУВЛ с помощью литотриптера Dornier Compact Sigma. Визуализация обеспечивалась ультразвуковой навигацией.

Участников исследования разделили на 2 группы по 54 пациента в каждой. В 1 (контрольную) группу

вошли дети, которых лечили по стандартному протоколу, заключающемуся в инфузионной поддержке с гидратационной целью и антибактериальной терапии с учётом культурального анализа мочи при необходимости санации мочевыводящих путей. Во 2 (исследуемую) группу вошли дети, помимо традиционной терапии перорально принимавшие преднизолон в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в сут в течение 2 дней до сеанса ДУВЛ и за 2 ч до операции.

Всем пациентам обеих групп после введения в медикаментозный сон устанавливался периферический венозный катетер. Взятие образца крови из венозного катетера осуществлялось до проведения сеанса ДУВЛ, через 45 мин. после сеанса и через 24 ч после операции.

Для сбора образцов крови использовали вакуумные контейнеры, содержащие дикалиевую этилендиаминетрауксусную кислоту. Образцы центрифугировали со скоростью 2000 оборотов в мин. в течение 10 мин. Полученные образцы сыворотки крови аликвотировали и хранили при температуре -80°C до момента анализа.

Всем пациентам был установлен уретральный катетер Фолея. Первый образец мочи был отобран непосредственно перед ДУВЛ. Через 45 мин. после ДУВЛ отбирался второй образец мочи с последующим удалением катетера. Следующий забор биоматериала выполнялся через 24 ч после операции посредством самостоятельной микции. Полученные образцы мочи центрифугировали 10 мин. со скоростью 2000 оборотов в мин., аликвотировали и хранили при температуре -80°C до момента анализа.

Основной исход исследования: выздоровление (отхождение конкрементов).

Методы регистрации исходов

Исследование лабораторных показателей проводилось методом иммуноферментного анализа. В сыворотке крови определяли концентрацию IL-18 (Вектор-Бест, Россия). В моче определяли концентрации KIM-1 и TIMP-2 количественным сэндвич-методом (R&D Systems, США), концентрацию L-FABP количественным сэндвич-методом (Hycult Biotech, Нидерланды и Elabscience Bionovation Inc., США), концентрацию NGAL иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе Architect i1000sr (Abbott, США).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего

и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов

Предоперационные концентрации NGAL в моче статистически значимо не отличались между пациентами контрольной и исследуемой групп — 32,1 нг/мл (11,5–89,7) и 23,8 нг/мл (12,9–60,1) соответственно ($p=0,269$) (рис. 1). *Me* концентраций NGAL в контрольной группе увеличилась примерно в 1,5 раза и составила 48,3 нг/мл (24,5–117,0) через 45 мин. после операции, тогда как в исследуемой группе выросла только на $\frac{1}{5}$, составив 28,4 нг/мл (16,0–71,8). При этом отмечена статистически значимая разница концентраций NGAL между пациентами контрольной и исследуемой групп ($p=0,044$). У пациентов обеих групп *Me* концентраций NGAL через 24 ч была ниже базального значения: 21,5 нг/мл (8,0–74,1) в 1 группе и 18,6 нг/мл (9,0–36,2) во 2 группе ($p=0,291$). Анализ динамики концентрации NGAL на 45 мин. после литотрипсии и через 24 ч показал, что изменения концентраций NGAL в обеих группах были статистически значимы ($p=0,026$ для контрольной группы и $p=0,002$ для исследуемой).

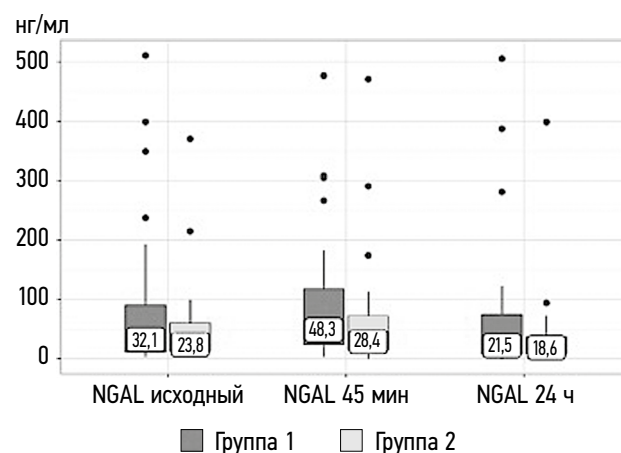


Рис. 1. Влияние дистанционной ударно-волновой литотрипсии на концентрацию липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов, в моче: NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов.

Fig. 1. The effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on the urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration: NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

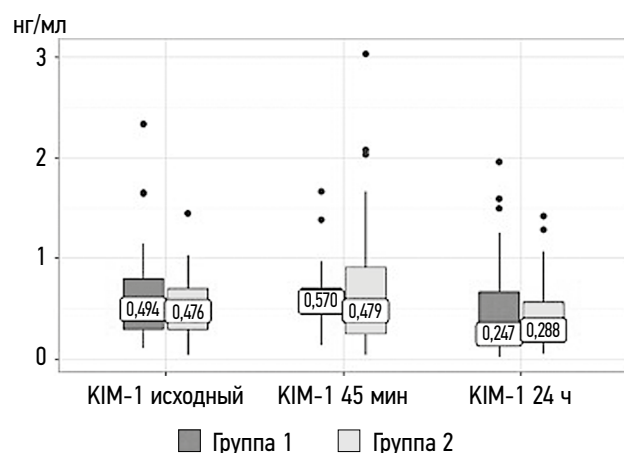


Рис. 2. Влияние дистанционной ударно-волновой литотрипсии на концентрацию молекулы повреждения почек-1 в моче: KIM-1 — молекула повреждения почек-1.

Fig. 2. The effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on the urine kidney injury molecule 1 concentration: KIM-1 — kidney injury molecule 1.

Молекула повреждения почек-1

Концентрации KIM-1 в моче до операции между пациентами обеих групп различались статистически незначимо — 0,494 нг/мл (0,299–0,796) в 1 группе и 0,476 нг/мл (0,297–0,7) во 2 группе ($p=0,614$) (рис. 2). Через 45 мин. после операции *Ме* концентраций KIM-1 у пациентов 1 группы повысилась до 0,570 нг/мл (0,445–0,703) ($p<0,001$), тогда как во 2 группе практически не изменилась — 0,479 нг/мл (0,249–0,909) ($p=0,334$). Через 24 ч после операции концентраций KIM-1 были значимо ниже дооперационных концентрации у пациентов обеих групп и составили 0,247 нг/мл (0,181–0,667) ($p<0,001$) в контрольной группе и 0,288 нг/мл (0,177–0,564) ($p=0,448$) в исследуемой группе. Разница концентраций между группами была статистически незначимой ($p=0,818$).

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2

Анализ дооперационных концентраций TIMP-2 не выявил статистически значимых различий между пациентами 1 и 2 групп: *Ме* концентраций составили 5,244 нг/мл (2,960–7,907) и 5,098 нг/мл (2,956–8,917) соответственно ($p=0,912$) (рис. 3). Через 45 мин. после ДУВЛ в контрольной группе зафиксировано увеличение концентрации более чем в 2 раза — до 12,304 нг/мл (9,232–20,224), ($p<0,001$), в то время как в исследуемой группе отмечалось слабое нарастание концентрации маркера — 6,749 нг/мл (5,225–12,129) ($p<0,001$). При этом у пациентов контрольной группы отмечены статистически значимо более высокие концентрации TIMP-2 по сравнению с пациентами исследуемой группы ($p<0,001$). Через 24 ч после операции концентрации TIMP 2 у пациентов обеих групп были ниже базальной концентрации: 2,661 нг/мл (1,244–3,908) ($p<0,001$) в 1 группе и 2,604 нг/мл (1,154–5,651) ($p<0,001$) в 2 группе.

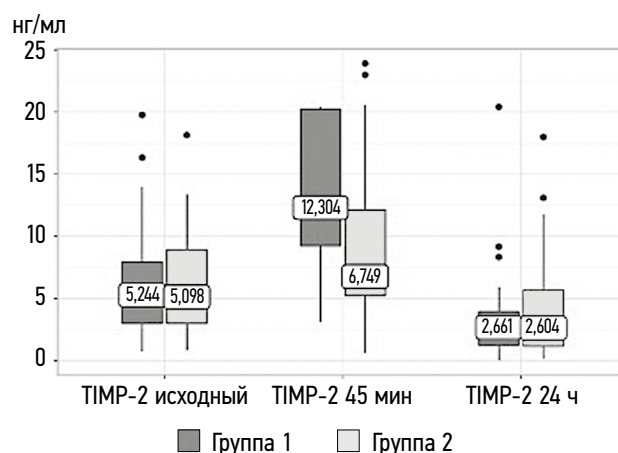


Рис. 3. Влияние дистанционной ударно-волновой литотрипсии на концентрацию тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 в моче: TIMP-2 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-2.

Fig. 3. The effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on the urine tissue inhibitor of metalloproteinases 2 concentration: TIMP-2 — tissue inhibitor of metalloproteinases 2.

Печёночная форма белка, связывающего жирные кислоты

Концентрации L-FABP в моче пациентов 1 группы в ходе исследования изменялись следующим образом: до ДУВЛ *Ме* концентраций составляла 3,67 нг/мл (2,45–6,68), через 45 мин. после операции — 9,68 нг/мл (0,00–17,60), через 24 ч после операции — 2,92 нг/мл (1,99–6,82). У пациентов 2 группы до операции *Ме* концентраций L-FABP составляла 15,86 нг/мл (5,21–26,67), через 45 мин. и 24 ч после операции — 18,49 нг/мл (5,80–29,73) и 6,15 нг/мл (2,68–10,76) соответственно. Динамика концентраций у пациентов обеих групп была статистически значима: $p=0,003$ в 1 группе и $p=0,015$ во 2 группе (рис. 4).

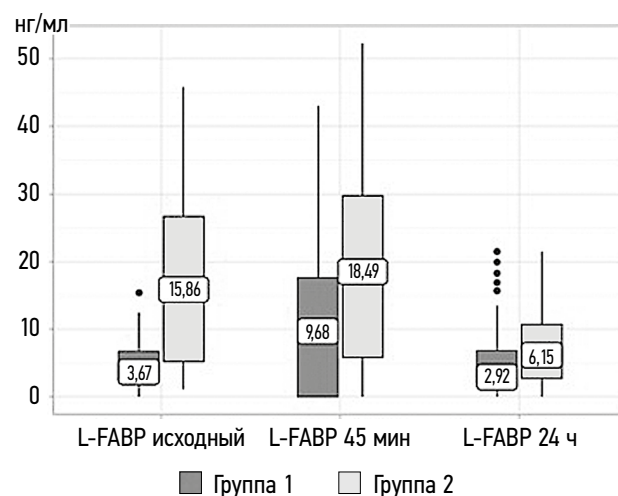


Рис. 4. Влияние дистанционной ударно-волновой литотрипсии на концентрацию печёночной формы белка, связывающего жирные кислоты, в моче: L-FABP — печёночная форма белка, связывающего жирные кислоты.

Fig. 4. The effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on the urine liver-type fatty acid binding protein concentration: L-FABP — liver-type fatty acid binding protein.

Концентрации L-FABP измеряли разными тест-системами, поэтому сравнение значений между группами по абсолютным величинам не представляется возможным, однако в процентном соотношении рост через 45 мин. после операции в контрольной группе составил 163%, а в исследуемой группе — 16,6%.

Интерлейкин 18

Предоперационные концентрации IL-18 в сыворотке крови различались между группами статистически незначимо: в контрольной — 148,52 пг/мл (110,7–233,9), в исследуемой — 125,56 пг/мл (89,87–187,47) ($p=0,057$) (рис. 5). Через 45 мин. после операции *Me* концентраций IL-18 составила 161,74 пг/мл (98,25–205,82) в 1 группе и 127,52 пг/мл (83,27–173,95) во 2 группе. Через 24 ч после ДУВЛ *Me* концентраций достигла 164,68 пг/мл (113,73–217,08) в 1 группе и 130,27 пг/мл (89,69–186,14) во 2 группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ударно-волновая литотрипсия является достаточно малоинвазивной процедурой, с чем связано её большое распространение в мире, однако многочисленные клинические и экспериментальные исследования доказали возникновение сопутствующего микроповреждения почек, которое формируется за счёт вазоконстрикции и разрыва сосудов микроциркуляторного русла [5, 8].

Оценка выраженности острого повреждения почек (ОПП) в настоящее время основывается на повышении концентрации креатинина в сыворотке крови и/или снижении диуреза [9]. При этом, для обоснования ОПП необходимо повышение концентрации креатинина в сыворотке крови не менее, чем в 1,5–1,9 раз или на 26,5 мкмоль/л (стадия 1 по KDIGO) или снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации более чем на 25% (стадия R

по RIFLE). Для реализации этих критериев необходимо поражение более 50% нефронов [10, 11].

В случае вовлечения менее 50% нефронов концентрация креатинина будет нечувствительным показателем, однако ряд современных альтернативных показателей поражения почек способны помочь выявить изменения. Повреждение почек, выявленное с помощью новых маркеров, является более широким понятием, нежели повреждение, выявленное на основании изменений концентраций сывороточного креатинина, и может быть описано как субклиническое ОПП [12]. Примечательно, что ни одно устоявшееся определение ОПП не основано на новых маркерах. Тем не менее в исследовании D. Szumilas и соавт. удвоение одного, двух или даже трех маркеров не было связано с увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови. При введении йодконтрастных препаратов также чаще отмечается повышение новых биомаркеров, чем развитие явного ОПП [13–15].

При повреждении, индуцированном ДУВЛ, значения азотемии редко выходят за обозначенные концентрации, следовательно, формально диагноз ОПП неправомерен, однако говорить о субклиническом повреждении почек следует [16]. Отсутствие значимой динамики азотемии и темпа диуреза при ДУВЛ объясняется наличием функционального почечного резерва той части паренхимы, которая находится в отдалении от конкремента. Однако это не исключает клинически значимых последствий неоднократных сеансов ДУВЛ (в крайних вариантах — снижения функции почек по клубочковой фильтрации и формирование хронической болезни почек 2–4 стадии) [3].

В нашем предыдущем исследовании мы изучили роль ряда биомаркеров мочи и сыворотки крови, которые можно использовать для определения степени ОПП разной этиологии, выявили наиболее перспективные в отношении определения повреждения почек, индуцированного ДУВЛ [17]. В их число вошли NGAL [6, 18, 19], KIM-1 [20, 21], L-FABP [22, 23], провоспалительный цитокин IL-18 [24, 25] и маркер остановки клеточного цикла TIMP-2 [26–29]. Концентрация каждого биомаркера статистически значимо возрастала в ответ на сеанс ДУВЛ. Этим мы подтвердили, что итогом каждого сеанса ДУВЛ является субклиническое микроповреждение почечной паренхимы.

При рецидивирующем конкрементобразовании, в том числе при ряде наследственных заболеваний (первичная гипероксалурия — гены *AGXT*, *GRHPR*, *HOGA1*, инфантильная гиперкальциемия — ген *CYP24A1*), количество литотрипсий может достигать десятков, что способствует снижению функции почек по клубочковой фильтрации и уменьшает почечную выживаемость.

На данный момент в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях не предложено медикаментозное сопровождение ДУВЛ, направленное на снижение деструктивного воздействия энергии ударной волны, в связи с чем актуальность поиска подобной терапии не вызывает сомнений.

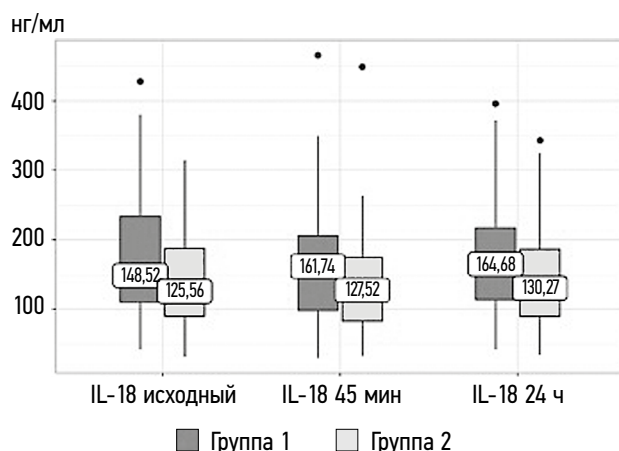


Рис. 5. Влияние дистанционной ударно-волновой литотрипсии на концентрацию интерлейкина 18 в сыворотке крови: IL-18 — интерлейкин 18.

Fig. 5. The effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on the serum interleukin 18 concentration: IL-18 — interleukin 18.

К сожалению, количество работ, касающиеся нефропротективной тактики при ДУВЛ ограничены. Так, в исследованиях М.Е. Danisoglu и соавт. и G. Ozmerdiven и соавт. тадалафил, относящийся к обратимым селективным ингибиторам специфической фосфодиэстеразы 5 типа и разработанный в качестве вазоактивного препарата для лечения эректильной дисфункции, показал эффективность в отношении уменьшения степени выраженности ишемического почечного повреждения при ДУВЛ на подопытных крысах [30–33].

Н.К. Park и соавт. в эксперименте на мышах получили уменьшение степени ОПП при введении целексига, относящегося к группе нестероидных противовоспалительных средств — ингибиторы циклооксигеназы-2 [34].

В клинических исследованиях описано нефропротективное действие таких антиоксидантов, как N-ацетилцистеин, витаминов С и Е. По мнению авторов, приём антиоксидантов приводит к снижению сывороточных концентраций маркеров почечного повреждения за счёт удаления свободных радикалов из почечной ткани. Однако, несмотря на спорадические незначительные положительные эффекты N-ацетил-L-цистеина, витамина С и статинов, в настоящее время не существует хорошо зарекомендовавшего себя фармакологического профилактического подхода для предотвращения развития ОПП различной этиологии [35].

Учитывая низкую разработанность темы и отсутствие единых алгоритмов нефропротективной терапии при ДУВЛ, мы прибегли к поиску способов профилактики ОПП.

Наибольшее количество опубликованных исследований о различных терапевтических стратегиях касаются повреждения почек, вызванного сепсисом, контрастом или медикаментами [36–38]. В качестве потенциальных линий терапии рассмотрены сосудорасширяющие, противовоспалительные средства, ингибиторы апоптоза и антиоксиданты, однако их эффективность в отношении «восстановления» функции почечной паренхимы невелика, а положительные результаты в виде снижения азотемии обусловлены устранением причины (отменой нефротоксичных препаратов, выведением контраста, нормализацией гемодинамики). При ДУВЛ невозможно «отменить» причину, а бороться с последствиями приходится нефрологам спустя длительное время.

Одной из групп препаратов, широко используемой при остром ишемическом повреждении почек, являются глюкокортикоиды, препятствующие формированию стойких тубулоинтерстициальных изменений [39–41]. Эффект данной терапии основан на уменьшении инфильтрации интерстиция макрофагами и лимфоцитами, стимулирующими фиброзирование [42].

В ряде работ авторы исследовали роль дексаметазона в профилактике ОПП на фоне сепсиса. По их мнению, эффект защиты органов, вызванный дексаметазоном был связан с уменьшением повреждения митохондрий при сохранении цитохромоксидазы, подавлении

проапоптотических белков и снижением высвобождения цитокинов. Авторы приходили к выводу, что глюкокортикоиды могут быть полезной терапевтической стратегией при септическом ОПП [38, 43]. К схожему заключению приходили и авторы, исследовавшие снижение рисков возникновения ОПП при терапии колистином [37].

Влияние стероидов на клинические проявления ОПП до сих пор анализировалось главным образом в условиях коронарной хирургии. У этих пациентов ОПП было идентифицировано как серьёзное медицинское осложнение, которое, по-видимому, связано с повышенной послеоперационной смертностью. Было продемонстрировано, что стероиды способны уменьшить общий постинтервенционный ранний воспалительный процесс в условиях сердечного шунтирования, что измеряется проницаемостью капилляров, последующим образованием отёка, миграцией лейкоцитов и экспрессией провоспалительных цитокинов (выраженность синдрома капиллярной утечки) [44–46]. U.P. Schurr и соавт., применявшие однократное внутривенное введение метилпреднизолона до хирургического вмешательства, не смогли обнаружить позитивного влияния. Однако R.P. Whitlock и соавт., использующие метилпреднизолон интраоперационно, и F. Weis и соавт., анализирующие эффект введения стрессовых доз гидрокортизона после операции на сердце у пациентов из группы высокого риска, смогли продемонстрировать лучшие результаты за счёт ослабления системной воспалительной реакции [47–49].

Хочется отметить, что большинство предыдущих исследований *in vivo* были сосредоточены на временном интервале 24–48 ч после индукции ОПП. Данные же о более ранних сроках с возникновения ОПП крайне малочисленны [50–52].

В рамках нашего исследования мы остановили свой выбор на преднизолоне ввиду доступности пероральных форм, возможности применения в детском возрасте, и высокой эффективности в отношении макрофагальной инфильтрации интерстиция почечной ткани.

Проанализировав результаты исследования биомаркеров повреждения паренхимы почек, мы отметили статистически значимую разницу в динамике концентраций исследуемых биомаркеров. Наиболее выраженные изменения мы отметили через 45 мин. после операции. У пациентов контрольной группы выявлено статистически значимое повышение концентраций биомаркеров в моче. У детей исследуемой группы концентрации KIM-1 и L-FABP не менялись, а концентрации NGAL и TIMP-2 повышались незначительно, что было статистически значимо ниже концентраций этих показателей в контрольной группе. Таким образом, у пациентов, получавших преднизолон, рост биомаркеров повреждения почек был менее выражен.

Анализируя изменение концентрации провоспалительного цитокина IL-18 в сыворотке крови, мы отметили, что значимое повышение произошло только у пациентов

контрольной группы через 24 ч после операции, а у пациентов исследуемой группы концентрация изменялась статистически незначимо, что свидетельствует об уменьшении воспалительных изменений на фоне терапии после сеанса ДУВЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, концентрации всех исследуемых биомаркеров мочи и сыворотки крови, были статистически значимо ниже у пациентов, получавших преднизолон, что может быть основанием для назначения глюкокортикоидов в качестве медикаментозного сопровождения ДУВЛ у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья публикуется без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: С.Н. Зоркин — концепция исследования, научное консультирование, редактирование статьи; О.Д. Никулин — концепция исследования, сбор фактического материала, статистический анализ данных исследования, написание текста; Е.Л. Семикина — научное консультирование, редактирование статьи; А.Н. Цыгин — концепция исследования, научное консультирование, редактирование статьи; М.А. Сновская — проведение лабораторного этапа

исследования, консультирование по вопросам лабораторной диагностики; М.А. Милованова — научное консультирование; Д.С. Шахновский — сбор фактического материала; Р.Р. Баязитов — статистическая обработка полученных данных, сбор фактического материала.

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ (№ 11 от 25.11.2021).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The publication had no sponsorship.

Competing interests. The authors claim that there is no conflict of interest in the article.

Authors' contribution. All authors confirm compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. The largest contribution is distributed as follows: S.N. Zorkin — research concept, scientific consulting, editing the article; O.D. Nikulin — research concept, collection of factual material, statistical analysis of research data, writing the text; E.L. Semikina — scientific consulting, editing the article; A.N. Tsygin — scientific consulting research concept, editing the article; M.A. Snovskaya — conducting the laboratory stage of the study, consulting on laboratory diagnostics; M.A. Milovanova — scientific consulting; D.S. Shakhnovsky — collecting factual material; R.R. Bayazitov — statistical processing of the received data, collection of factual material.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation (N 11 by 25.11.2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Talso M., Tefik T., Mantica G., et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy: Current knowledge and future perspectives // *Minerva Urol Nefrol.* 2019. Vol. 71, N 4. P. 365–372. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03415-5
2. Зоркин С.Н., Никулин О.Д., Шахновский Д.С. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни у детей: виды и возможности // *Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова.* 2022. Т. 26, № 6. С. 321–326. EDN: IYZCXD doi: 10.55308/1560-9510-2022-26-6-321-326
3. Hughes S.F., Jones N., Thomas-Wright S.J., et al. Shock wave lithotripsy, for the treatment of kidney stones, results in changes to routine blood tests and novel biomarkers: A prospective clinical pilot-study // *Eur J Med Res.* 2020. Vol. 25, N 1. P. 18. doi: 10.1186/s40001-020-00417-2
4. Milišić E., Alić J., Zvizdić Z., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin level as a biomarker of acute kidney injury following extracorporeal shock wave lithotripsy // *Cent Eur J Urol.* 2021. Vol. 74, N 4. P. 579–587. EDN: DPGUHH doi: 10.5173/cej.2021.0174
5. Назаров Т.Х., Комяков Б.К., Рычков И.В., и др. Роль маркеров острого повреждения почек при проведении литотрипсии конкрементов высокой плотности // *Урология.* 2019. № 1. С. 23–27. EDN: FKKLMM doi: 10.18565/urology.2019.1.23-27
6. Wołyniec W., Ratkowski W., Renke J., Renke M. Changes in novel AKI biomarkers after Exercise. A systematic review // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 16. P. 5673. EDN: VGZRZK doi: 10.3390/ijms21165673
7. Казаченко А.В., Войтко Д.А., Просяников М.Ю., и др. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2023. Т. 16, № 1. С. 174–187. EDN: GPAHOJ doi: 10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187
8. Clark D.L., Connors B.A., Evan A.P., et al. Localization of renal oxidative stress and inflammatory response after lithotripsy // *BJU Int.* 2009. Vol. 103, N 11. P. 1562–1568. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08260.x
9. Leedahl D.D., Frazee E.N., Schramm G.E., et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014. Vol. 9, N 7. P. 1168–1174. doi: 10.2215/CJN.09360913
10. Sharma A., Mucino M.J., Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury // *Nephron Clin Pract.* 2014. Vol. 127, N 1-4. P. 94–100. doi: 10.1159/000363721
11. Ronco C., Bellomo R., Kellum J. Understanding renal functional reserve // *Int Care Med.* 2017. Vol. 43, N 6. P. 917–920. EDN: NBAHCO doi: 10.1007/s00134-017-4691-6
12. Szumilas D., Owczarek A.J., Brzozowska A., et al. The value of urinary NGAL, KIM-1, and IL-18 measurements in the early detection of kidney injury in oncologic patients treated with cisplatin-based chemotherapy // *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25, N 2. P. 1074. doi: 10.3390/ijms25021074

13. Spasojević-Dimitrijeva B., Kotur-Stevuljević J., Dukić M., et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary kidney injury molecule-1 as potential biomarkers of subclinical nephrotoxicity after gadolinium-based and iodinated-based contrast media exposure in pediatric patients with normal kidney function // *Med Sci Monit*. 2017. N 23. P. 4299–4305. doi: 10.12659/msm.903255
14. Breglia A., Godi I., Virzi G.M., et al. Subclinical contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cerebral computed tomography // *Cardiorenal Med*. 2020. Vol. 10, N 2. P. 125–136. doi: 10.1159/000505422
15. Scridon A., Somkereki C., Nicoară T.R., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin monitoring reveals persistent subclinical kidney injury following intraarterial administration of iodinated contrast agents // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 19464. EDN: UALKHC doi: 10.1038/s41598-022-24169-7
16. Dalton R.N. Serum creatinine and glomerular filtration rate: Perception and reality // *Clin Chem*. 2010. Vol. 56, N 5. P. 687–689. doi: 10.1373/clinchem.2010.144261
17. Никулин О.Д., Зоркин С.Н., Семикина Е.Л., и др. Биомаркеры острого повреждения почек при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023. Т. 102, № 5. С. 181–190. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-181-190
18. Yuan S.M. Acute kidney injury after cardiac surgery: Risk factors and novel biomarkers // *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019. Vol. 34, N 3. P. 352–360. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0212
19. Zhang Y.L., Qiao S.K., Wang R.Y., Guo X.N. NGAL attenuates renal ischemia/reperfusion injury through autophagy activation and apoptosis inhibition in rats // *Chem Biol Interact*. 2018. N 289. P. 40–46. doi: 10.1016/j.cbi.2018.04.018
20. Kachko A., Costafreda M.I., Zubkova I., et al. Determinants in the Ig variable domain of human HAVCR1 (TIM-1) are required to enhance hepatitis C virus entry // *J Virol*. 2018. Vol. 92, N 6. P. e01742-17. EDN: YFLEPB doi: 10.1128/JVI.01742-17
21. Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., и др. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018. № 4. С. 114–121. EDN: VRTKPJ
22. Yamamoto T., Noiri E., Ono Y., et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury // *J Am Society Nephrol*. 2007. Vol. 18, N 11. P. 2894–2902. doi: 10.1681/ASN.2007010097
23. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., et al. Biomarkers in acute kidney injury: Pathophysiological basis and clinical performance // *Acta Physiologica*. 2017. Vol. 219, N 3. P. 554–572. EDN: YVTLYF doi: 10.1111/apha.12764
24. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis // *J Nephrol*. 2015. Vol. 28, N 1. P. 7–16. EDN: YZOJLD doi: 10.1007/s40620-014-0113-9
25. Wang S., Zhang Z., Wang J., Miao H. MiR-107 induces TNF- α secretion in endothelial cells causing tubular cell injury in patients with septic acute kidney injury // *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. Vol. 483, N 1. P. 45–51. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.013
26. Fagerberg L., Hallström B.M., Oksvold P., et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics // *Mol Cell Proteomics*. 2014. Vol. 13, N 2. P. 397–406. EDN: MTOMUS doi: 10.1074/mcp.M113.035600
27. Ortega L.M., Heung M. The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin? // *Nefrologia*. 2018. Vol. 38, N 4. P. 361–367. doi: 10.1016/j.nefro.2017.11.013
28. Emlet D.R., Pastor-Soler N., Marciszyn A., et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: Differential expression and secretion in human kidney tubule cells // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017. Vol. 312, N 2. P. F284–296. EDN: YXCIST doi: 10.1152/ajprenal.00271.2016
29. Johnson A.C., Zager R.A. Mechanisms underlying increased TIMP2 and IGFBP7 urinary excretion in experimental AKI // *J Am Society Nephrol*. 2018. Vol. 29, N 8. P. 2157–2167. doi: 10.1681/ASN.2018030265
30. Guzeloglu M., Yalcinkaya F., Atmaca S., et al. The beneficial effects of tadalafil on renal ischemia-reperfusion injury in rats // *Urol Int*. 2011. Vol. 86, N 2. P. 197–203. doi: 10.1159/000321927
31. Gasanov F., Aytac B., Vuruskan H. The effects of tadalafil on renal ischemia reperfusion injury: An experimental study // *Bosn J Basic Med Sci*. 2011. Vol. 11, N 3. P. 158–162. doi: 10.17305/bjbm.2011.2567
32. Danisoglu M.E., Aytac B., Kilicaslan H., et al. Reduction of shock wave lithotripsy-induced renal tubular injury by tadalafil // *Bratislava Med J*. 2013. Vol. 114, N 11. P. 616–620. doi: 10.4149/BLL_2013_131
33. Ozmerdiven G., Vuruskan B.A., Kaygisiz O., Vuruskan H. Protective effects of diltiazem and tadalafil on shock wave-induced kidney injury in rats // *Bratislava Med J*. 2017. Vol. 118, N 4. P. 228–232. doi: 10.4149/BLL_2017_045
34. Park H.K., Lee H.W., Lee K.S., et al. Preventive effects of COX-2 inhibitor, celecoxib on renal tubular injury induced by shock wave lithotripter // *Urol Res*. 2010. Vol. 38, N 4. P. 223–228. doi: 10.1007/s00240-009-0243-z
35. Al-Awadi K.A., Kehinde E.O., Loutfi I., et al. Treatment of renal calculi by lithotripsy: Minimizing short-term shock wave induced renal damage by using antioxidants // *Urol Res*. 2008. Vol. 36, N 1. P. 51–60. doi: 10.1007/s00240-007-0126-0
36. Armaly Z., Artol S., Jabbour A.R., et al. Impact of pretreatment with carnitine and tadalafil on contrast-induced nephropathy in CKD patients // *Ren Fail*. 2019. Vol. 41, N 1. P. 976–986. doi: 10.1080/0886022X.2019.1669459
37. Heybeli C., Canaslan K., Oktan M.A., et al. Acute kidney injury following colistin treatment in critically-ill patients: May glucocorticoids protect? // *J Chemotherapy*. 2021. Vol. 33, N 2. P. 85–94. doi: 10.1080/1120009X.2020.1770027
38. Ying P., Yang C., Wu X., et al. Effect of hydrocortisone on the 28-day mortality of patients with septic acute kidney injury // *Ren Fail*. 2019. Vol. 41, N 1. P. 794–799. doi: 10.1080/0886022X.2019.1658605
39. González E., Gutiérrez E., Galeano C., et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis // *Kidney Int*. 2008. Vol. 73, N 8. P. 940–946. doi: 10.1038/sj.ki.5002776
40. Fontana J., Vogt A., Hohenstein A., et al. Impact of steroids on the inflammatory response after ischemic acute kidney injury in rats // *Indian J Nephrol*. 2017. Vol. 27, N 5. P. 365–371. doi: 10.4103/ijn.IJN_40_17
41. Predecki M., Tanna A., Salama A.D., et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids // *Clin Kidney J*. 2017. Vol. 10, N 2. P. 233–239. doi: 10.1093/ckj/sfw116
42. Friedewald J.J., Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure // *Kidney Int*. 2004. Vol. 66, N 2. P. 486–491. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.761_3.x
43. Choi H.M., Jo S.K., Kim S.H., et al. Glucocorticoids attenuate septic acute kidney injury // *Biochem Biophys Res Commun*. 2013. Vol. 435, N 4. P. 678–684. EDN: YDKRCX doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.042
44. Hall R.I., Smith M.S., Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, therapeutic,

and pharmacological considerations // *Anesth Analg.* 1997. Vol. 85, N 4. P. 766–782. doi: 10.1097/0000539-199710000-00011

45. Kawamura T., Inada K., Nara N., et al. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery // *Crit Care Med.* 1999. Vol. 27, N 3. P. 545–548. doi: 10.1097/00003246-199903000-00033

46. Toledo-Pereyra L.H., Lin C.Y., Kundler H., Replogle R.L. Steroids in heart surgery: A clinical double-blind and randomized study // *Am Surg.* 1980. Vol. 46, N 3. P. 155–160.

47. Whitlock R.P., Young E., Noora J., et al. Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS: SIRS I // *J Surg Res.* 2006. Vol. 132, N 2. P. 188–194. doi: 10.1016/j.jss.2006.02.013

48. Weis F., Beiras-Fernandez A., Schelling G., et al. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: Effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome // *Crit Care Med.* 2009. Vol. 37, N 5. P. 1685–1690. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819fca77

49. Schurr U.P., Zünd G., Hoerstrup S.P., et al. Preoperative administration of steroids: Influence on adhesion molecules and cytokines after cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Surg.* 2001. Vol. 72, N 4. P. 1316–1320. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03062-4

50. Semedo P., Palasio C.G., Oliveira C.D., et al. Early modulation of inflammation by mesenchymal stem cell after acute kidney injury // *Int Immunopharmacol.* 2009. Vol. 9, N 6. P. 677–682. doi: 10.1016/j.intimp.2008.12.008

51. Zhang J., Yao Y., Xiao F., et al. Administration of dexamethasone protects mice against ischemia/reperfusion induced renal injury by suppressing PI3K/AKT signaling // *Int J Clin Exp Pathol.* 2013. Vol. 6, N 11. P. 2366–2375.

52. Acar G., Akcay A., Sayarlioglu M., et al. Assessment of atrial conduction time in patients with familial Mediterranean fever // *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009. Vol. 32, N 3. P. 308–313. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.02237.x

REFERENCES

1. Talso M, Tefik T, Mantica G, et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy: Current knowledge and future perspectives. *Minerva Urol Nefrol.* 2019;71(4):365–372. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03415-5

2. Zorkin SN, Nikulin OD, Shahnovskiy DS. Remote shock wave lithotripsy in the treatment of urolithiasis in children: Types and possibilities. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery).* 2022;26(6):321–326. EDN: IYZCXD doi: 10.55308/1560-9510-2022-26-6-321-326

3. Hughes SF, Jones N, Thomas-Wright SJ, et al. Shock wave lithotripsy, for the treatment of kidney stones, results in changes to routine blood tests and novel biomarkers: A prospective clinical pilot-study. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):18. doi: 10.1186/s40001-020-00417-2

4. Milišić E, Alić J, Zvizdić Z, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin level as a biomarker of acute kidney injury following extracorporeal shock wave lithotripsy. *Cent Eur J Urol.* 2021;74(4):579–587. EDN: DPGUHH doi: 10.5173/ceju.2021.0174

5. Nazarov TK, Komyakov BK, Rychkov IV, et al. Role of biomarkers of acute kidney damage during lithotripsy of high-density stones. *Urologija.* 2019. № 1. C. 23–27. EDN: FKLMH doi: 10.18565/urology.2019.1.23-27

6. Wołyniec W, Ratkowski W, Renke J, Renke M. Changes in novel AKI biomarkers after Exercise. A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5673. EDN: VGZRZK doi: 10.3390/ijms21165673

7. Kazachenko AV, Voytko DA, Prosyannikov MY, et al. Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice. *Exp Clin Urol.* 2023;16(1):174–187. EDN: GPAHOJ doi: 10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187

8. Clark DL, Connors BA, Evan AP, et al. Localization of renal oxidative stress and inflammatory response after lithotripsy. *BJU Int.* 2009;103(11):1562–1568. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08260.x

9. Leedahl DD, Frazee EN, Schramm GE, et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(7):1168–1174. doi: 10.2215/CJN.09360913

10. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1-4):94–100. doi: 10.1159/000363721

11. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):917–920. EDN: NBAHCO doi: 10.1007/s00134-017-4691-6

12. Szumilas D, Owczarek AJ, Brzozowska A, et al. The value of urinary NGAL, KIM-1, and IL-18 measurements in the early detection of kidney injury in oncologic patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1074. doi: 10.3390/ijms25021074

13. Spasojević-Dimitrijeva B, Kotur-Stevuljević J, Dukić M, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary kidney injury molecule-1 as potential biomarkers of subclinical nephrotoxicity after gadolinium-based and iodinated-based contrast media exposure in pediatric patients with normal kidney function. *Med Sci Monit.* 2017;(23):4299–4305. doi: 10.12659/msm.903255

14. Breglia A, Godi I, Virzi GM, et al. Subclinical contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cerebral computed tomography. *Cardiorenal Med.* 2020;10(2):125–136. doi: 10.1159/000505422

15. Scridon A, Somkereki C, Nicoară TR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin monitoring reveals persistent subclinical kidney injury following intraarterial administration of iodinated contrast agents. *Sci Rep.* 2022;12(1):19464. EDN: UALKHC doi: 10.1038/s41598-022-24169-7

16. Dalton RN. Serum creatinine and glomerular filtration rate: Perception and reality. *Clin Chem.* 2010;56(5):687–689. doi: 10.1373/clinchem.2010.144261

17. Nikulin OD, Zorkin SN, Semikina EL, et al. Biomarkers of acute kidney injury in remote shock wave lithotripsy in children. *Pediatrics G.N. Speransky.* 2023;102(5):181–190. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-181-190

18. Yuan SM. Acute kidney injury after cardiac surgery: Risk factors and novel biomarkers. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(3):352–360. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0212

19. Zhang YL, Qiao SK, Wang RY, Guo XN. NGAL attenuates renal ischemia/reperfusion injury through autophagy activation and apoptosis inhibition in rats. *Chem Biol Interact.* 2018;(289):40–46. doi: 10.1016/j.cbi.2018.04.018

20. Kachko A, Costafreda MI, Zubkova I, et al. Determinants in the Ig variable domain of human HAVCR1 (TIM-1) are required to enhance hepatitis C virus entry. *J Virol.* 2018;92(6):e01742-17. EDN: YFLEPB doi: 10.1128/JVI.01742-17

21. Miroshkina IV, Gritskevich AA, Baytman TP, et al. The role of markers of acute kidney damage in assessing kidney function with its ischemia. *Exp Clin Urol.* 2018;(4):114–121. EDN: VRTKPJ

22. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Society Nephrol.* 2007;18(11):2894–2902. doi: 10.1681/ASN.2007010097
23. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury: Pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiologica.* 2017;219(3):554–572. EDN: VYTLF doi: 10.1111/apha.12764
24. Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2015;28(1):7–16. EDN: YZOJLD doi: 10.1007/s40620-014-0113-9
25. Wang S, Zhang Z, Wang J, Miao H. MiR-107 induces TNF- α secretion in endothelial cells causing tubular cell injury in patients with septic acute kidney injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;483(1):45–51. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.013
26. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics.* 2014;13(2):397–406. EDN: MTOMUS doi: 10.1074/mcp.M113.035600
27. Ortega LM, Heung M. The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin? *Nefrología.* 2018;38(4):361–367. doi: 10.1016/j.nefro.2017.11.013
28. Emlet DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: Differential expression and secretion in human kidney tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(2):F284–296. EDN: YXCIST doi: 10.1152/ajprenal.00271.2016
29. Johnson AC, Zager RA. Mechanisms underlying increased TIMP2 and IGFBP7 urinary excretion in experimental AKI. *J Am Society Nephrol.* 2018;29(8):2157–2167. doi: 10.1681/ASN.2018030265
30. Guzeloglu M, Yalcinkaya F, Atmaca S, et al. The beneficial effects of tadalafil on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Urol Int.* 2011;86(2):197–203. doi: 10.1159/000321927
31. Gasanov F, Aytac B, Vuruskan H. The effects of tadalafil on renal ischemia reperfusion injury: An experimental study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2011;11(3):158–162. doi: 10.17305/bjbm.2011.2567
32. Danisoglu ME, Aytac B, Kilicaslan H, et al. Reduction of shock wave lithotripsy-induced renal tubular injury by tadalafil. *Bratislava Med J.* 2013;114(11):616–620. doi: 10.4149/BLL_2013_131
33. Ozmerdiven G, Vuruskan BA, Kaygisiz O, Vuruskan H. Protective effects of diltiazem and tadalafil on shock wave-induced kidney injury in rats. *Bratislava Med J.* 2017;118(4):228–232. doi: 10.4149/BLL_2017_045
34. Park HK, Lee HW, Lee KS, et al. Preventive effects of COX-2 inhibitor, celecoxib on renal tubular injury induced by shock wave lithotripter. *Urol Res.* 2010;38(4):223–228. doi: 10.1007/s00240-009-0243-z
35. Al-Awadi KA, Kehinde EO, Loutfi I, et al. Treatment of renal calculi by lithotripsy: Minimizing short-term shock wave induced renal damage by using antioxidants. *Urol Res.* 2008;36(1):51–60. doi: 10.1007/s00240-007-0126-0
36. Armaly Z, Artol S, Jabbour AR, et al. Impact of pretreatment with carnitine and tadalafil on contrast-induced nephropathy in CKD patients. *Ren Fail.* 2019;41(1):976–986. doi: 10.1080/0886022X.2019.1669459
37. Heybeli C, Canaslan K, Oktan MA, et al. Acute kidney injury following colistin treatment in critically-ill patients: May glucocorticoids protect? *J Chemotherapy.* 2021;33(2):85–94. doi: 10.1080/1120009X.2020.1770027
38. Ying P, Yang C, Wu X, et al. Effect of hydrocortisone on the 28-day mortality of patients with septic acute kidney injury. *Ren Fail.* 2019;41(1):794–799. doi: 10.1080/0886022X.2019.1658605
39. González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008;73(8):940–946. doi: 10.1038/sj.ki.5002776
40. Fontana J, Vogt A, Hohenstein A, et al. Impact of steroids on the inflammatory response after ischemic acute kidney injury in rats. *Indian J Nephrol.* 2017;27(5):365–371. doi: 10.4103/ijn.IJN_40_17
41. Predecki M, Tanna A, Salama AD, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin Kidney J.* 2017;10(2):233–239. doi: 10.1093/ckj/sfw116
42. Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2004;66(2):486–491. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.761_3.x
43. Choi HM, Jo SK, Kim SH, et al. Glucocorticoids attenuate septic acute kidney injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;435(4):678–684. EDN: YDKRCX doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.042
44. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg.* 1997;85(4):766–782. doi: 10.1097/0000539-199710000-00011
45. Kawamura T, Inada K, Nara N, et al. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med.* 1999;27(3):545–548. doi: 10.1097/00003246-199903000-00033
46. Toledo-Pereyra LH, Lin CY, Kundler H, Replogle RL. Steroids in heart surgery: A clinical double-blind and randomized study. *Am Surg.* 1980;46(3):155–160.
47. Whitlock RP, Young E, Noora J, et al. Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I. *J Surg Res.* 2006;132(2):188–194. doi: 10.1016/j.jss.2006.02.013
48. Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, et al. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: Effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1685–1690. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819fca77
49. Schurr UP, Zünd G, Hoerstrup SP, et al. Preoperative administration of steroids: Influence on adhesion molecules and cytokines after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(4):1316–1320. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03062-4
50. Semedo P, Palasio CG, Oliveira CD, et al. Early modulation of inflammation by mesenchymal stem cell after acute kidney injury. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(6):677–682. doi: 10.1016/j.intimp.2008.12.008
51. Zhang J, Yao Y, Xiao F, et al. Administration of dexamethasone protects mice against ischemia/reperfusion induced renal injury by suppressing PI3K/AKT signaling. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(11):2366–2375.
52. Acar G, Akcay A, Sayarlioglu M, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with familial Mediterranean fever. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(3):308–313. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.02237.x

ОБ АВТОРАХ

*** Никулин Олег Данилович;**

адрес: Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1;

ORCID: 0000-0003-3640-9994;

eLibrary SPIN: 9310-2660;

e-mail: dr.nikulin.oleg@yandex.ru

Зоркин Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-4038-1472;

eLibrary SPIN: 4762-8837;

e-mail: zorkin@nczd.ru

Семикина Елена Леонидовна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-8923-4652;

eLibrary SPIN: 3647-4967;

e-mail: semikina@nczd.ru

Цыгин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-6301-9313;

eLibrary SPIN: 7948-5065;

e-mail: tsygin@nczd.ru

Сновская Марина Андреевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-5263-6743;

eLibrary SPIN: 9899-1095;

e-mail: snows@inbox.ru

Милованова Анастасия Михайловна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-1615-2044;

eLibrary SPIN: 8260-5227;

e-mail: shahnovskii_dmit@mail.ru

Шахновский Дмитрий Сергеевич;

ORCID: 0000-0003-2883-2493;

eLibrary SPIN: 4946-0848;

e-mail: shahnovskii_dmit@mail.ru

Баязитов Римир Радикович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-8663-2698;

eLibrary SPIN: 5506-6828;

e-mail: krasik17@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Oleg D. Nikulin, MD;**

address: 2 bldg 1 Lomonosovsky prospekt, 119991 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0003-3640-9994;

eLibrary SPIN: 9310-2660;

e-mail: dr.nikulin.oleg@yandex.ru

Sergey N. Zorkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-4038-1472;

eLibrary SPIN: 4762-8837;

e-mail: zorkin@nczd.ru

Elena L. Semikina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-8923-4652;

eLibrary SPIN: 3647-4967;

e-mail: semikina@nczd.ru

Alexey N. Tsygin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-6301-9313;

eLibrary SPIN: 7948-5065;

e-mail: tsygin@nczd.ru

Marina A. Snovskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-5263-6743;

eLibrary SPIN: 9899-1095;

e-mail: snows@inbox.ru

Anastasia M. Milovanova, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-1615-2044;

eLibrary SPIN: 8260-5227;

e-mail: shahnovskii_dmit@mail.ru

Dmitry S. Shakhnovsky, MD;

ORCID: 0000-0003-2883-2493;

eLibrary SPIN: 4946-0848;

e-mail: shahnovskii_dmit@mail.ru

Rimir R. Bayazitov, MD, Cand. Sci. (Medicine)

ORCID: 0000-0002-8663-2698;

eLibrary SPIN: 5506-6828;

e-mail: krasik17@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author