



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДОВБИШ ІГОР МИХАЙЛОВИЧ

УДК 616.61-018-002:616.63-092:616.61-003.7]-07:577.112:577.21

ДИСЕРТАЦІЯ
РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ В ДІАГНОСТИЦІ
ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІЙНИХ ЗМІН В НИРКАХ З ПОРУШЕННЯМ
ПАСАЖУ СЕЧІ У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ І. М. Довбиш

Науковий керівник – доктор медичних наук, доцент **Бачурін Георгій Вікторович**

Запоріжжя -2026



2527116139666848

АНОТАЦІЯ

Довбиш І. М. Роль молекулярних маркерів в діагностиці тубулоінтерстиційних змін в нирках з порушенням пасажу сечі у хворих на сечокам'яну хворобу - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). - Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

Робота виконана у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті на базі КНП «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» Запорізької міської ради.

На сьогодні сечокам'яна хвороба (СКХ) є однією з найбільш поширених урологічних проблем у світі і продовжує зростати згідно з показниками захворюваності. Поширеність СКХ призводить не лише до частих епізодів ниркової коліки та госпіталізацій, а й до хронічного ушкодження ниркової паренхіми, що може завершуватися тубулоінтерстиційним фіброзом і зниженням функції нирок. Незважаючи на широке застосування хірургічних та консервативних методів лікування, існує обмежена кількість підходів, що дозволяють оцінити ранні структурні порушення тканини нирки та прогнозувати їхнє прогресування. Таким чином дослідження молекулярних маркерів фіброзу набуває особливої актуальності. Вони дозволяють виявляти початкові зміни у паренхімі нирки, оцінювати динаміку ушкодження, прогнозувати ризик хронізації процесу та моніторити ефективність терапевтичних втручань. Крім того, вивчення цих маркерів покращує визначення механізмів тубулоінтерстиційних змін у пацієнтів із СКХ. Це може дозволити зрозуміти взаємозв'язок між обструкцією, запальною відповіддю та активацією фібротичних шляхів.



У дослідженні взяли участь 130 пацієнтів із порушенням пасажу сечі (ППС) по верхніх сечових шляхах віком від 20 до 60 років (середній вік $49,3 \pm 3,4$ року), які проходили лікування у 2018-2021 роках у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті на базі КНП «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР м. Запоріжжі. Серед обстежених було 64 чоловіки (49,2%) та 66 жінок (50,8%). Всі пацієнти при госпіталізації були розподілені на дві групи залежно від характеру перебігу ППС. До першої групи увійшли 85 осіб (65,38%), у яких епізод гострого порушення пасажу сечі виник вперше в житті. До другої групи увійшли 45 осіб (34,62%) із повторними епізодами ППС (два та більше разів у житті). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (донорів) без захворювань сечовидільної системи в анамнезі. Розподіл пацієнтів за локалізацією конкременту був таким: верхня третина - 40 осіб (30,77%), середня третина - 16 осіб (12,31%), нижня третина - 74 особи (56,92%). За віком 35,38% пацієнтів були у групі 20 - 44 роки, а 64,62% у групі 45 - 60 років. Також пацієнти були поділені в залежності від методу лікування: оперативне уретероскопія з контактною літотрипсією (УРС КЛТ) (n=91), консервативне лікування (n=30) та стентування ниркової миски (n=9).

Обстеження пацієнтів проводилося згідно з локальними клінічними протоколами, які узгоджені з клінічними протоколами Європейської асоціації урологів з урахуванням, що ниркова колька спричинена саме конкрементом.

Дослідження виконане з використанням фармакологічних, клінічних, біохімічних та статистичних методів. Концентрацію трансформуючого фактору росту бета (TGF- β), білка-хемоатрактант моноцитів 1 (MCP-1), інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1), інтерлейкіну-1 (IL-1), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну-18 (IL-18) у крові та сечі здійснювали імуноферментним методом, що базується на використанні “сендвіч”-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу. Процедура здійснювали на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100 (США). Аналіз проводився в 96-ямкових мікропланшетах, дно лунок яких було вкрите моноклональними антитілами до відповідного молекулярного



маркеру. Ультразвукові дослідження нирок проводились у всіх групах пацієнтів за допомогою сканерів «Esaote MyLab Sigma» з 5,0 МГц фазованим широкочастотним датчиком, або з 3,0-5,0 МГц.

В якості консервативного лікування використовували: нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) диклофенак. Спазмолітична терапія з використанням дротаверину. Для додаткової аналгезії метамізол натрію, кеторолака трометаміну, пітофенону гідрохлориду. З метою запобігання повторним нападам ниркової коліки та створення умов для спонтанного відходження дрібних конкрементів: цистенал, тамсулозин. Профілактична антибактеріальна терапія включала в себе застосування фурагіну або нітроксоліну.

Застосовувались фізіотерапевтичні методи такі, як ампліпульс Апарат низькочастотної фізіотерапії «АМПЛІПУЛЬС-5», дециметровохвильова терапія (ДМВ-терапія) апарат «Хвиля-2». Хірургічне лікування виконувалося за допомогою уретерореноскопа KARL- STORZ 27002L. 9,5 Fr., довжина 43 см. Стентування миски виконувалося за допомогою операційного цистоскопу KARL STORZ 27026VA Fr 22 та використовували сечовідний стент закритий KMP5F242 (Balton).

За даними УЗД у пацієнтів другої групи (45 осіб) було встановлено достовірне зменшення розмірів нирки, товщини паренхіми (у середньому до 11,9 мм), а також підвищення ехогенності ниркової тканини II-III ступеня згідно з класифікацією Hricak et al. Середній об'єм ураженої нирки становив 110 см³, що значно поступалося аналогічним показникам як у умовно здорових осіб, так і у пацієнтів першої групи. Виявлені ультразвукові зміни корелювали з молекулярно-біохімічними маркерами, які відображали активацію патобіохімічних механізмів, характерних для інтерстиціального фіброзу. Разом із тим у пацієнтів першої групи були відсутні чіткі сонографічні ознаки фіброзу, але також спостерігалися подібні молекулярні відхилення, що може свідчити про ранній етап розвитку фіброзних змін або субклінічний перебіг патологічного процесу. Для деталізації анатомічної



та функціональної оцінки верхніх сечових шляхів застосовували рентгенологічні методи. Оглядова та екскреторна урографія виконувалася на апараті «CalipsoF».

Комп'ютерну томографію проводили на томографі V покоління «Siemens Espiral-Helical».

Аналіз отриманих даних виявив, що у хворих першої групи рівень профіброгенних маркерів був підвищений у всіх обстежених. Концентрація TGF- β (3,1 пг/мл) у сечі на початку лікування становила 11,9 пг/мл, що статистично достовірно перевищувало нормальні показники ($p < 0,05$). Через 7 діб після відновлення пасажу сечі, цей показник продовжував зростати та збільшився на 26% порівняно з 1 добою. Подібна динаміка TGF- β (5,0 пг/мл) спостерігалася і в плазмі крові, при цьому на 7 добу було зафіксовано суттєве підвищення рівня даного маркера. Рівень MCP-1 (155,4 пг/мл) у сечі хворих на початку лікування становив 257,6 пг/мл ($p < 0,05$), що перевищувало норму більш ніж на 40%. На тлі медикаментозного лікування та відновлення уродинаміки концентрація MCP-1 продовжувала зростати і на 7 добу досягла 297,6 пг/мл ($p < 0,05$). У плазмі крові MCP-1 (170,1 пг/мл) приріст цього маркера був більш вираженим, особливо на 7 добу спостереження, де збільшення перевищувало показники сечі більш ніж на 15%. IGF-1 (6,3 пг/мл) у сечі, який продукується лімфоцитами та макрофагами на 1 добу лікування також достовірно перевищував нормальні значення та складав 14,3 пг/мл ($p < 0,05$). Водночас слід зазначити, що зростання цього маркеру було менш інтенсивним порівняно з TGF- β та MCP-1. На 7 добу після відновлення пасажу сечі та проведення лікування рівень IGF-1 у крові та сечі незначно підвищився в середньому на 12% порівняно з попереднім терміном. Аналіз концентрації IGF-1 (7,4 пг/мл) у плазмі крові також показав лише помірне зростання на 7 добу відносно 1 доби, при цьому статистично значущих змін виявлено не було.

При дослідженні IL-1 β (у сечі - 4,4 пг/мл, у плазмі- 6,7 пг/мл), IL-6 (у сечі- 3,2 пг/мл, у плазмі- 6,0 пг/мл), IL-18 (у сечі- 57,2 пг/мл, у плазмі- 140 пг/мл) у сечі і плазмі відмічалось різке підвищення концентрацій сечі у 18,4, 39,2 та 13 разів, а у



плазмі у 4,2, 153,5, 32,8 рази. До 7 доби спостерігалось поступове зниження досліджуваних інтерлейкінів. Разом з цим, не було зафіксовано повної нормалізації цих показників до відповідних значень здорових донорів. Рівень IL-6 у плазмі крові зменшився у 8,8 раза, а IL-1 β - у 2,2 раза, найбільш повільна динаміка зниження вмісту як у сечі так і плазмі була зафіксована у IL-18, що пов'язано, згідно з літературними даними, із високим ризиком фіброзу паренхіми. На основі аналізу змін біомаркерів у крові та сечі після різних методів лікування пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів (ГОВСШ) встановлено, що MCP-1, TGF- β і IL-18 ефективно прогнозують ризик ниркового фіброзу, причому їх найзручніше визначати у сечі.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного пакету Statistica (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Описова статистика представлена у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху Me [Q1–Q3]. Нормальність розподілу визначали тестом Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk test). Порівняння показників до та після лікування в межах однієї групи виконували за допомогою критерію Вілкоксона для парних порівнянь (Wilcoxon signed-rank test). Міжгрупове порівняння проводили за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Кореляційний аналіз змін концентрацій дослідних маркерів та величини ефекту розраховували з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена. Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$. Для перевірки стійкості основних результатів виконували аналіз чутливості шляхом послідовного виключення найбільш екстремальних значень.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлена роль молекулярних прозапальних та профібротичних маркерів, як факторів ризику розвитку незворотніх змін функції нирки у хворих з порушенням пасажу сечі.

Вдосконалено діагностичне значення молекулярних прозапальних та профібротичних маркерів в ранні терміни порушення пасажу сечі у хворих на сечокам'яну хворобу до розвитку запалення нирки.



Доведено необхідність використання біомаркерів для моніторингу процесів нефрофіброза при порушенні пасажу сечі у хворих на сечокам'яну хворобу.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано використання маркерів фіброзу, а саме TGF- β , MCP-1, IGF-1, IL-1, IL-6, IL-18 для діагностики тубулоінтерстиційних змін в нирці, в ранньому періоді, що є цінним клінічним засобом при СКХ.

Доведено перспективність використання прогностичних біомаркерів при пошкодженні нирки та визначені рекомендації під час вибору тактики діагностики у хворих з СКХ.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, в клінічну практику ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», у ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ», КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечнікова» ДОР, КНП "Міська лікарня №9" ЗМР.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць: 4 статті у наукових фахових виданнях України, 7 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 2 з яких в матеріалах іноземних конгресів.

Ключові слова. Верхні сечові шляхи, нирки, гостра обструкція верхніх сечових шляхів, фіброз нирки, гостре пошкодження нирки, порушення пасажу сечі, сечокам'яна хвороба, маркери пошкодження нирки, нефропатія, ультразвукове дослідження, тубулоінтерстиціальний нефролітіаз, утримання сечі, уретеролітіаз, швидкість клубочкової фільтрації.



SUMMARY

Dovbish I. M. The role of molecular markers in the diagnosis of tubulointerstitial changes in the kidneys with impaired urine passage in patients with urolithiasis- Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 Healthcare). Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The work was carried out at the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University based at the Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital of Emergency and Ambulance Medical Care of Zaporizhzhia» of the Zaporizhzhia City Council. Currently, urolithiasis (UL) is one of the most common urological problems worldwide and its incidence continues to rise.

The prevalence of UL leads not only to frequent episodes of renal colic and hospitalizations but also to chronic damage of the renal parenchyma, which may result in tubulointerstitial fibrosis and decreased kidney function. Despite the widespread use of surgical and conservative treatment methods, there are a limited number of approaches that allow the assessment of early structural disorders of kidney tissue and prediction of their progression. Thus, the study of molecular markers of fibrosis becomes particularly relevant. They enable the detection of initial changes in the renal parenchyma, assessment of the dynamics of injury, prediction of the risk of chronicity, and monitoring of the effectiveness of therapeutic interventions. Furthermore, the study of these markers improves the understanding of the mechanisms of tubulointerstitial changes in patients with UL. This may allow us to understand the relationship between obstruction, inflammatory response, and activation of fibrotic pathways.

The study involved 130 patients with impaired urine passage (IUP) through the upper urinary tract, aged 20 to 60 years (mean age 49.3 ± 3.4 years), who were treated between 2018 and 2021 at the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University



based at the Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital of Emergency and Ambulance Medical Care of Zaporizhzhia» of the Zaporizhzhia City Council. Among the examined patients, there were 64 men (49.2%) and 66 women (50.8%). Upon hospitalization, all patients were divided into two groups depending on the nature of the IUP episode. The first group included 85 individuals (65.38%) who experienced an acute episode of impaired urine passage for the first time in their lives. The second group included 45 individuals (34.62%) with recurrent episodes of IUP (two or more times in their lives). The control group consisted of 30 practically healthy individuals (donors) with no history of urinary system diseases. The distribution of patients according to stone localization was as follows: upper third - 40 individuals (30.77%), middle third - 16 individuals (12.31%) lower third - 74 individuals (56.92%). By age, 35.38% of patients were in the 20–44 age group, and 64.62% were in the 45–60 age group. Patients were also divided according to treatment method: surgical - ureteroscopy with contact lithotripsy (URS CL) (n=91), conservative treatment (n=30), and renal pelvic stenting (n=9).

Patient examination was conducted according to local clinical protocols consistent with the clinical protocols of the European Association of Urology, considering that renal colic was caused specifically by a calculus.

The study was performed using pharmacological, clinical, biochemical, and statistical methods. The concentrations of transforming growth factor beta (TGF- β), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-18 (IL-18) in blood and urine were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) based on the « sandwich » variant of solid-phase immunoassay. The procedure was carried out on the ImmunoChem-2100 ELISA complex (USA). The analysis was performed in 96-well microplates whose well bottoms were coated with monoclonal antibodies against the respective molecular marker. Ultrasound examinations of the kidneys were performed in all patient groups using «Esaote MyLab Sigma» scanners with a 5.0 MHz phased broadband transducer or a 3.0–5.0 MHz transducer.



Conservative treatment included the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) diclofenac; antispasmodic therapy with drotaverine; for additional analgesia metamizole sodium, ketorolac tromethamine, pitofenone hydrochloride. To prevent recurrent attacks of renal colic and create conditions for spontaneous passage of small calculi cystenal, tamsulosin. Prophylactic antibacterial therapy included the use of furagin or nitroxoline.

Physiotherapeutic methods were applied, such as amplipulse therapy (low-frequency physiotherapy device «AMPLIPULSE-5») and decimeter wave therapy (DMW therapy) using the «Khvyliya-2» device. Surgical treatment was performed using a KARL STORZ 27002L ureterorenoscope (9.5 Fr., length 43 cm). Pelvic stenting was performed using a KARL STORZ 27026VA Fr 22 operating cystoscope and a closed ureteral stent KMP5F242 (Balton).

According to ultrasound data in patients of the second group (45 individuals), a significant reduction in kidney size, parenchymal thickness (on average to 11.9 mm), as well as an increase in renal tissue echogenicity of grade II–III according to the Hricak et al. classification, was established. The average volume of the affected kidney was 110 cm³, which was significantly lower than similar indicators in both conditionally healthy individuals and patients of the first group. The detected ultrasound changes correlated with molecular-biochemical markers reflecting the activation of pathobiochemical mechanisms characteristic of interstitial fibrosis. At the same time, patients in the first group had no clear sonographic signs of fibrosis, but similar molecular abnormalities were observed, which may indicate an early stage of fibrotic changes or a subclinical course of the pathological process. For detailed anatomical and functional assessment of the upper urinary tract, radiological methods were used. Plain and excretory urography was performed on a «CalypsoF» apparatus.

Computed tomography was performed on a fifth-generation tomograph «Siemens Espiral-Helical».

Analysis of the obtained data revealed that in patients of the first group, the level of profibrogenic markers was elevated in all examined individuals. The concentration of



TGF- β (normal 3.1 pg/mL) in urine at the beginning of treatment was 11.9 pg/mL, which was statistically significantly higher than normal values ($p < 0.05$). Seven days after restoration of urine passage, this indicator continued to increase and rose by 26% compared to day 1. A similar dynamics of TGF- β (normal 5.0 pg/mL) was observed in blood plasma, with a significant increase in the level of this marker recorded on day 7. The level of MCP-1 (normal 155.4 pg/mL) in the urine of patients at the beginning of treatment was 257.6 pg/mL ($p < 0.05$), exceeding the norm by more than 40%. Against the background of drug treatment and restoration of urodynamics, the concentration of MCP-1 continued to increase and reached 297.6 pg/mL by day 7 ($p < 0.05$). In blood plasma, MCP-1 (normal 170.1 pg/mL) showed a more pronounced increase, especially on day 7 of observation, where the increase exceeded urinary levels by more than 15%. IGF-1 (normal 6.3 pg/mL) in urine, which is produced by lymphocytes and macrophages, on day 1 of treatment also significantly exceeded normal values and amounted to 14.3 pg/mL ($p < 0.05$). However, it should be noted that the increase of this marker was less intense compared to TGF- β and MCP-1. On day 7 after restoration of urine passage and treatment, the level of IGF-1 in blood and urine increased slightly, on average by 12% compared to the previous time point. Analysis of IGF-1 concentration (normal 7.4 pg/mL) in blood plasma also showed only a moderate increase on day 7 relative to day 1, with no statistically significant changes detected.

When studying IL-1 β (normal in urine 4.4 pg/mL, in plasma 6.7 pg/mL), IL-6 (normal in urine 3.2 pg/mL, in plasma 6.0 pg/mL), IL-18 (normal in urine 57.2 pg/mL, in plasma 140 pg/mL) in urine and plasma, a sharp increase in concentrations was observed: in urine by 18.4, 39.2, and 13 times, and in plasma by 4.2, 153.5, and 32.8 times, respectively. By day 7, a gradual decrease in the studied interleukins was observed. However, complete normalization of these indicators to the corresponding values of healthy donors was not recorded. The level of IL-6 in blood plasma decreased by 8.8 times, and IL-1 β by 2.2 times; the slowest dynamics of decrease in both urine and plasma content were recorded for IL-18, which, according to literature data, is associated with a high risk of parenchymal fibrosis. Based on the analysis of changes in blood and urine



biomarkers after different treatment methods in patients with acute upper urinary tract obstruction (AUUTO), it was established that MCP-1, TGF- β , and IL-18 effectively predict the risk of renal fibrosis, with urine being the most convenient specimen for their determination.

Statistical data processing was performed using the Statistica software package (license No. JPZ804I382130ARCN10-J). Descriptive statistics are presented as median and interquartile range Me [Q1-Q3]. Normality of distribution was determined using the Shapiro–Wilk test. Comparison of indicators before and after treatment within the same group was performed using the Wilcoxon signed-rank test. Intergroup comparison was performed using the Mann–Whitney U test. Correlation analysis of changes in concentrations of the studied markers and effect size was calculated using Spearman's rank correlation coefficient. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. To verify the robustness of the main results, sensitivity analysis was performed by sequentially excluding the most extreme values.

Scientific novelty of the obtained results. The role of molecular pro-inflammatory and profibrotic markers as risk factors for the development of irreversible changes in kidney function in patients with impaired urine passage has been established. The diagnostic value of molecular pro-inflammatory and profibrotic markers in the early stages of impaired urine passage in patients with urolithiasis before the development of kidney inflammation has been improved. The necessity of using biomarkers for monitoring nephrofibrosis processes in impaired urine passage in patients with urolithiasis has been demonstrated.

Practical significance of the obtained results. The use of fibrosis markers, namely TGF- β , MCP-1, IGF-1, IL-1, IL-6, IL-18 for the diagnosis of tubulointerstitial changes in the kidney in the early period is proposed, which is a valuable clinical tool for urolithiasis. The potential of using prognostic biomarkers for kidney injury has been demonstrated, and recommendations for choosing diagnostic tactics in patients with urolithiasis have been defined. The results of the dissertation research have been implemented into the educational process of the Zaporizhzhia State Medical and



Pharmaceutical University, into the clinical practice of the Regional Municipal Non-Profit Enterprise «Chernivtsi Emergency Hospital», the Scientific and Educational Medical Center «University Clinic of ZSMPHU», the Municipal Enterprise «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I. I. Mechnikov» of the Dnipropetrovsk Regional Council, and the Municipal Non-Profit Enterprise «City Hospital No. 9» of the Zaporizhzhia City Council.

Publications. Based on the dissertation materials, 11 scientific works have been published: 4 articles in scientific professional journals of Ukraine, 7 abstracts in proceedings of international and All-Ukrainian scientific-practical conferences, 2 of which are in proceedings of foreign congresses.

Keywords. Upper urinary tract, kidneys, acute upper urinary tract obstruction, kidney fibrosis, acute kidney injury, impaired urine passage, urolithiasis, kidney injury markers, nephrolithiasis, ultrasound examination, tubulointerstitial nephritis, urinary retention, ureterolithiasis, glomerular filtration rate.



СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Губарь А. О., Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М. Особливості перебігу уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. № 3. С. 319–325. URL: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.266616> (Довбиш І. М. - проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно з критеріями включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті, технічне оформлення статті; Губарь А. О. - аналіз та інтерпретація даних; Міщенко О. М. - концепція та дизайн дослідження; Довбиш М. А. - допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження статті).

2. Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2025. Вип. 1 (176). С. 194–200. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-194-200> (Довбиш І. М. – проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно з критеріями включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті, технічне оформлення статті, аналіз та інтерпретація даних, концепція та дизайн дослідження; Бачурін Г. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження статті).

3. Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Профіль інтерлейкінів-1, -6 та -18 у хворих з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2025. Т. 25, № 3 (91). С. 25–28. URL: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.3.25> (Довбиш І. М. – проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно з критеріями включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті, технічне оформлення статті, аналіз та інтерпретація даних, концепція та дизайн дослідження; Бачурін Г. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження статті).



4. Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка маркерів фіброзу в сечі та плазмі при рецидивному нефролітазі з обструкцією сечових шляхів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2025. Т. 25, № 4. С. 32–35. URL: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.32> (Довбиш І. М. – проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно з критеріями включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті, технічне оформлення статті, аналіз та інтерпретація даних, концепція та дизайн дослідження; Бачурін Г. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження статті).

5. Міщенко О. М., Григор'єва О. А., Довбиш І. М., Довбиш М. А. Характер змін в паренхімі нирки при їх травматичних пошкодженнях в експерименті. «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології»: матеріали наук.-практ. конф. м. Дніпро, 14–15 жовт. 2021 р. Дніпро, 2021. С. 250–252.

6. Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М. Тубулоінтерстиційні зміни в нирці при гострих порушеннях уродинаміки. «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології»: матеріали наук.-практ. конф. м. Дніпро, 14–15 жовт. 2021 р. Дніпро, 2021. С. 248–250.

7. Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М., Губар А. О. Маркери фіброзу при обструкції сечових шляхів.. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»: зб. тез доп. підсумкова LXV наук.-практ. конф 9 черв. 2022 р., Тернопіль. Тернопіль, 2022. С. 11–12.

8. Міщенко О. М., Григор'єва О. А., Довбиш І. М., Довбиш М. А. Структурна перебудова паренхіми нирки при її травматичному пошкодженні. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»: зб. тез доп. підсумкова LXV наук.-практ. конф 9 черв. 2022 р., Тернопіль. Тернопіль, 2022. С. 24–25.

9. Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. «*Modernization of today's science: experience and trends*»: зб. тез доп. VII Міжнар. наук.-теорет. конф. 24 січ. 2025 р., Сінгапур. Сінгапур, 2025. URL: <https://doi.org/10.36074/scientia-24.01.2025>



2527116139666848

10. Прогнозування тубулоінтерстиційних змін паренхіми нирки при гострій обструкції верхніх сечових шляхів у хворих на сечокам'яну хворобу. «*Актуальні питання сучасної медицини та фармації-2025*»: зб. тез доп. 85 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю 15–16 трав. 2025 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя, 2025.

11. Профіль інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 та IL-18 у хворих із гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. «*Scientific forum: theory and practice of research*»: зб. тез доп. IX Міжнар. наук.-теорет. конф. 19 вер. 2025 р., Сан-Франциско, США. Сан-Франциско, 2025. URL: <https://doi.org/10.36074/scientia-19.09.2025>



ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Патолофізіологія тубулоінтерстиційного фіброзу та роль молекулярних маркерів при гострій обструкції сечових шляхів (огляд літератури)	26
1.1 Порушення пасажу сечі по верхніх сечових шляхах та їх ускладнення	27
1.2 Патогенез тубулоінтерстиційного фіброзу нирки	35
1.3 Значення молекулярних маркерів тубулоінтерстиціального пошкодження в розвитку фібро-склеротичних змін в нирці при обструкції	38
1.4 Діагностика тубулоінтерстиційного фіброзу	47
1.5 Сучасні підходи до ведення пацієнтів з сечокам'яною хворобою за наявності НК	48
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	55
2.1 Об'єкт та предмет дослідження	55
2.2 Дизайн клінічних досліджень	55
2.3 Методи лікування	63
2.4 Консервативне лікування пацієнтів 1 групи	64
2.5 Консервативне лікування пацієнтів 2 групи	65
2.6 Статистичні методи дослідження	65
Розділ 3 Результати дослідження динаміки прозапальних та профібротичних маркерів	67
3.1 Результати обстеження та лікування пацієнтів	67
3.2 Динаміка маркерів у плазмі крові та сечі у хворих 1-ї групи	77
3.3 Порівняння маркерів в залежності від виду лікування у 1-й групі	82
3.4 Порівняльна оцінка діагностичної значущості молекулярних маркерів у крові та сечі	90
3.5 Динаміка профіброгенних маркерів у плазмі крові та сечі у 2-й групі	97



3.6 Динаміка прозапальних маркерів у плазмі крові та сечі у 2-й групи	99
3.7 Динаміка профіброгених маркерів в залежності від методу лікування	100
3.8 Порівняння прозапальних цитокінів в залежності від виду лікування у 2-й групі	104
3.9 Порівняльна характеристика динаміки молекулярних маркерів у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп	107
Розділ 4 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	110
Висновки	132
Практичні рекомендації	134
Список використаної літератури	137
Додаток А Акти впровадження	159
Додаток Б Список опублікованих робіт за темою дисертації	155
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	158



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлТ	- аланінамінотрансфераза
АсТ	- аспартатамінотрансферази
БШ	- бактеріємічний шок
ВСШ	- верхніх сечових шляхів
ГНП	- гостре ниркове пошкодження
ГОВСШ	- гостра обструкція верхніх сечових шляхів
КНК	- клітини ниркових каналців
КЛТ	- контактна літотрепісія
ЛС	- лімфатичні судини
НК	- ниркова коліка
ООС	- однобічна обструкція сечоводу
ППС	- порушення пасажу сечі
ХНН	- хронічна ниркова недостатність
ХХН	- хронічна хвороба нирок
СКХ	- сечокам'яна хвороба
сКр	- сироватковий креатинін
ХТН	- хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит
УРС	- уретероскопія
ЕУХЛ	- екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипісія
ЕАУ, ААУ	- Європейська та Американська асоціація урологів
IGF-1	- інсуліноподібний фактор росту
TGF-β	- трансформуючий фактор росту
МСР-1	- моноцитарний хемоаттрактантний білок-1
ГУС	- гемолітико-уремічний синдром



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сечокам'яна хвороба (СКХ) є однією з найбільш поширених урологічних захворювань у світі, яка, незважаючи, що вона добре вивчена, демонструє стійку тенденцію до зростання захворюваності. Згідно з даними глобального дослідження тягара хвороб (Global Burden of Disease Study) за 2021 рік, кількість нових випадків СКХ у світі сягнула 106 мільйонів, причому чоловіки складають приблизно дві третини від цієї кількості [69]. Поширеність захворювання варіює, та за даними сучасного мета-аналізу 2025 року, в середньому становить близько 11% [77]. СКХ займає друге місце в структурі урологічної патології після запальних захворювань і виявляється у 10% населення на землі, а в структурі урологічних стаціонарів досягає 40-43% [17]. В Україні, за даними 2023 року, СКХ також посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань, та щорічно реєструється понад 52000 нових випадків, а її частка сягає 30-45% від усієї урологічної патології [57].

Першим і найбільш поширеним клінічним проявом СКХ є гостре порушення пасажу сечі (ППС) внаслідок обструкції сечоводу конкрементом, що проявляє себе нападом ниркової коліки (НК) [68, 69]. Однак значення СКХ обмежується не тільки больовим синдромом. Усе більше доказів свідчить про те, що навіть після усунення обструкції, запальні та фібротичні процеси в нирковій паренхімі можуть прогресувати. У сучасних дослідженнях переконливо доведено, що присутність нефролітіазу є незалежним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Проведений мета-аналіз у 2024 році за участю великої кількості учасників показав, що ризик розвитку термінальної стадії ниркової недостатності у пацієнтів з СКХ підвищується більш ніж два рази [21]. Повторні епізоди обструкції, які характерні для рецидивного нефролітіазу [3], призводять до поступового пошкодження, поєднуючись із швидшим зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Це підкреслює важливість не лише своєчасного усунення конкременту, але й збереження функції нирки та запобігання незворотним тубулоінтерстиціальним змінам [4].



В основі патогенезу ниркової недостатності при обструктивних уропатіях лежить складний механізм запальних та фібротичних реакцій, що запускаються в нирковому інтерстиції [58]. Знання механізму фіброгенезу, а саме ролі трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) [28], моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP-1) та інтерлейкінів (IL-1, IL-6, IL-18), є важливим для розробки методики ранньої діагностики та лікування хворих на СКХ [74]. Сучасні наукові дослідження проводять пошук неінвазивних біомаркерів, які можуть дозволити діагностувати фібротичні зміни на доклінічних стадіях. Одним із перспективних напрямків є вивчення уринарних позаклітинних везикул (uEVs) у сечі, які несуть унікальний набір мРНК, що відображає процеси пошкодження нирки. Крім того, проводяться дослідження з використанням протеоміки для ідентифікації нових біомаркерів фіброзу, таких як трансгелін (TAGLN), та мікроРНК (miR-185-5p), які можуть бути потенційними мішенями для терапії [90].

Таким чином, актуальність дослідження ролі молекулярних маркерів у ранній діагностиці тубулоінтерстиційних змін у хворих на СКХ зумовлена високою поширеністю та зростанням захворюваності на СКХ як у світі, так і в Україні, що робить її значною медико-соціальною проблемою. Високим ризиком розвитку ХХН та термінальної ниркової недостатності у пацієнтів із нефролітіазом, особливо при рецидивному перебігу, що потребує раннього виявлення та профілактики. Недостатньою інформативністю традиційних методів діагностики таких як УЗД, визначення рівня креатиніну для виявлення ранніх, доклінічних стадій тубулоінтерстиційного фіброзу. Активним розвитком біомаркерної діагностики, що відкриває нові можливості для неінвазивної оцінки фібротичних процесів безпосередньо в сечі, яка є дзеркалом патологічних змін у нирковій паренхімі.

Отже, вивчення динаміки прозапальних та профібротичних маркерів (TGF- β , MCP-1, IGF-1, IL-1 β , IL-6, IL-18) у крові та сечі пацієнтів із гострою обструкцією верхніх сечових шляхів, спричиненою СКХ, є сучасним та актуальним завданням,



що має важливе науково-практичне значення для підвищення ефективності ранньої діагностики, моніторингу та профілактики незворотних уражень нирок.

Зв'язок з робочими програмами та темами. Дисертація виконана відповідно до плану НДР на кафедрі урології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету і є складовою частиною НДР, затвердженої МОЗ України «Діагностичне значення лабораторних методів дослідження біологічних середовищ при травматичних пошкодженнях нирки і пошкодженнях внаслідок обструкції верхніх сечових шляхів та їх лікування» № держреєстрації: 0118U007137 НДР 2018- 2022 рік, а автор був відповідальним виконавцем.

Мета дослідження: провести порівняльну оцінку динаміки змін інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-18 та маркерів фіброзу TGF- β , MCP-1, IGF-1 у крові і сечі при порушенні пасажу сечі по верхнім сечовим шляхам у хворих на сечокам'яну хворобу для підвищення ефективності ранньої діагностики тубулоінтерстиційних змін в нирках

Завдання дослідження:

1. З'ясовано характер змін інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-18 та маркерів фіброзу TGF- β , MCP-1, IGF-1 у крові і сечі при порушенні пасажу сечі по верхнім сечовим шляхам у хворих на сечокам'яну хворобу.

2. Порівняно динаміку інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-18 та маркерів фіброзу TGF- β , MCP-1, IGF-1 у крові і сечі при вперше виникненому ГОВСШ та при неодноразовому порушенні пасажу сечі.

3. Порівняно динаміку інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-18 та маркерів фіброзу TGF- β , MCP-1, IGF-1 під час використання різних методів лікування при вперше виникненому ГОВСШ та при неодноразовому порушенні пасажу сечі.

4. Знайдено комплекс найбільш чутливих прогностичних біомаркерів пошкодження нирки у сечі і крові та розвитку нефрофіброза у хворих з рецидивним каменеутворенням у сечі.

Об'єкт дослідження - порушення пасажу сечі по верхнім сечовим шляхам.



Предмет дослідження: прозапальні і профібротичні молекулярні маркери крові та сечі в ранній діагностиці ниркового пошкодження, прогнозуванні розвитку фіброзу та ускладнень сечокам'яної хвороби і нефролітіазу у пацієнтів із порушенням пасажу сечі верхніх сечових шляхів, зокрема при їх гострій обструкції, з урахуванням клінічних та ультразвукових характеристик.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, мікробіологічні, рентгенологічні радіоізотопні та ультразвукові, твердофазний імуноферментний аналіз, статистичні.

Використані засоби: ультразвуковий сканер «Esaote MyLab Sigma», цифровий рентгенапарат «CalipsoF», набір реактивів, колориметр фотоелектричний концентраційний КФ-2-МП, аналізатор рідини вогнево-фотометричний (ПАЖ-1), повноплашковий імуноферментний аналізатор SIRIOS.

Наукова новизна одержаних результатів: встановлена роль молекулярних прозапальних та профібротичних маркерів, як факторів ризику розвитку незворотних змін функції нирки у хворих з порушенням пасажу сечі.

Вдосконалено діагностичне значення молекулярних прозапальних та профібротичних маркерів в ранні терміни порушення пасажу сечі у хворих на сечокам'яну хворобу до розвитку запалення нирки.

Доведено необхідність використання біомаркерів для моніторингу процесів нефрофіброза при порушенні пасажу сечі у хворих на сечокам'яну хворобу.

Практичне значення одержаних результатів: запропоновано використання маркерів фіброзу, а саме TGF- β , MCP-1, IGF-1 та інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-18 у крові і сечі для діагностики тубулоінтерстиційних змін в нирці, в ранньому періоді, що є цінним клінічним засобом при СКХ.

Доведено перспективність використання прогностичних біомаркерів при пошкодженні нирки та визначені рекомендації під час вибору тактики діагностики у хворих з СКХ.



Удосконалено та доведено перспективність використання прогностичних маркерів пошкодження нирки з загальноклінічними дослідженнями з метою попередження розвитку незворотних змін в нирках.

Впровадження результатів дослідження в практику: лікувально-профілактичні заклади урологічного, нефрологічного та терапевтичного профілів, навчальні та науково-дослідні медичні заклади, курси удосконалення лікарів академії післядипломної освіти, інтернів, магістрів. Публікації статей та тез, доповіді на науково-практичних конференціях.

Особистий внесок здобувача: дисертаційна робота виконана особисто здобувачем. Мета, завдання, об'єкт, предмет та дизайн дослідження сформульовано здобувачем спільно з науковим керівником - доктором медичних наук, доцентом Бачуріним Георгієм Вікторовичем. Узагальнення результатів, їх інтерпретація та формулювання висновків здійснені за безпосередньої участі автора.

Здобувач особисто проводив клінічне обстеження пацієнтів, брав участь у виконанні оперативних втручань та забезпечував післяопераційне спостереження. Автор самостійно здійснив аналіз наукових джерел і патентно-інформаційний пошук за темою дисертаційної роботи, проводив обробку первинної медичної документації, а також аналізував результати клініко-інструментального обстеження хворих із порушенням пасажу сечі по верхнім сечовим шляхам у хворих на сечокам'яну хворобу.

Ілюстративний матеріал, статистична обробка результатів дослідження та написання всіх розділів дисертації виконані автором самостійно. Практичні рекомендації розроблені здобувачем у співпраці з науковим керівником.

У дисертації не використовувалися ідеї або результати співавторів опублікованих робіт; конфлікт інтересів відсутній. Дисертант у своїй роботі використовував інструмент ШІ (DeepSeek-V3, GPT-5.3) з метою стилістичного оформлення тексту. Здобувачу належить головна роль у підготовці наукових публікацій та виступах з доповідями на конференціях.



Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на Українських та міжнародних конференціях. Доповідь: Науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (14-15 жовтня 2021 р., м. Дніпро) публікація тез. Доповідь: Науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (9-10 вересня 2021 р., м. Харків) публікація тез. Підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (9 червня 2022 р., м. Тернопіль) усна доповідь. VII International Scientific and Theoretical Conference «Modernization of today's science: experience and trends» (24 січня 2025 р., Сінгапур) публікація тез. 85 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації 2025» (15-16 травня 2025 р., м. Запоріжжя) усна доповідь. IX International Scientific and Theoretical Conference «Scientific forum: theory and practice of research» (19 вересня 2025 р., Сан-Франциско, США) публікація тез.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць: 4 статті у наукових фахових виданнях України, 7 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 2 з яких в матеріалах іноземних конгресів.

Структура та обсяг дисертації: дисертація виконана українською мовою та налічує 159 сторінок комп'ютерного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків 8. Ілюстровано 15 рисунками, містить 28 таблиці. Список використаних літературних джерел 95 (19 кирилицею і 76 латиною).



РОЗДІЛ 1
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІЙНОГО ФІБРОЗУ ТА
РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ОБСТРУКЦІЇ
СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ
(огляд літератури)

Захворюваність на СКХ та кількість обструктивних форм пієлонефриту щороку зростає, переважно серед осіб найбільш працездатного віку від 30 до 50 років та рецидивує у 53-70% випадків [22].

Хворі на СКХ завжди мають підвищений ризик розвитку хронічної патології нирок з порушенням функції нирок незалежно від розмірів каменя та терміну його перебування [57] і в 40% пацієнтів він має латентний перебіг та діагностується при розвитку ускладнень. Якісною ознакою ефективного лікування вважається не тільки своєчасне позбавлення пацієнта від каменя, а і попередження розвитку запалення нирки та її функціональна реабілітація, так як саме збереження функції органа визначає повноту реабілітації хворого на СКХ [10]. Ускладнення виникають на тлі сечокам'яної хвороби (СКХ), які патогенетично взаємопов'язані між собою. СКХ виявляється у 10% населення планети і серед всіх хвороб урологічних стаціонарів вона сягає 40-43% [10] та посідає 2-е місце після запальних процесів сечових шляхів.

Функція нирки при СКХ, наявність загострення пієлонефриту значно впливає на об'єм медикаментозної терапії, визначення показань до хірургічних видів лікування та терміни його проведення [19]. При неадекватно встановленому показу до оперативного втручання зростає число пацієнтів зі зниженими функціональними резервами нирки.

Рання діагностика запалення нирки, своєчасно встановлені покази до відновлення пасажу сечі і своєчасне усунення конкременту, вивчення механізмів прогресування нефрофіброза і відповідно, збереження функціональної здібності



нирки при хірургічному лікуванні хворих на СКХ є одним із першочергових завдань в урології [11]

1.1 Порушення пасажу сечі по верхніх сечових шляхах та їх ускладнення

Порушення пасажу сечі в урологічних хворих клінічно проявляється нирковою колікою (НК). Загальноприйнятим є те, що НК є синдромокомплекс, який виникає при гострому порушенні відтоку сечі із нирки внаслідок оклюзії сечоводу [51]. Найбільш частою причиною НК є сечокам'яна хвороба. Клінічна картина характеризується раптовим початком надзвичайно сильного болю в попереку, який має хвилеподібний та нападopodobний характер, і пацієнти часто описують його як нестерпний. Біль зазвичай іррадіює вздовж сечоводу до бокової поверхні живота, паху, внутрішньої сторони стегна та зовнішніх статевих органів. Це пов'язано з особливостями іннервації та розташування обструкції. Однією з характерних рис є неспокій пацієнта, що проявляється нездатністю знайти зручне положення та постійна зміна пози, що відрізняє ниркову кольку від багатьох інших видів болю та захворювань. Напад часто супроводжується вираженими вегетативними реакціями, такими як нудота, блювота, підвищене потовиділення, тахікардія, а іноді й субфебрильна температура та озноб. Часто спостерігаються дизуричні симптоми такі як часті позиви до сечовипускання, зменшення діурезу, а у випадках повної обструкції у хворих з однією ниркою може розвинутися анурія. Важливою клінічною ознакою є гематурія різного ступеня тяжкості, спричинена травмою форнікальних вен високим внутрішньомисковим тиском. Клінічні прояви можуть варіюватися залежно від рівня обструкції при локалізації каменю у верхніх відділах сечоводу більш частіше локалізується в поперековій ділянці, тоді як при дистальній обструкції він іррадіює в пахову область та супроводжується більш вираженими дизуричними симптомами [2, 17].

ГОВСШ виникає також при стриктурах сечоводу та вадах нирки, злоякісних новоутвореннях, при опущенні нирки та туберкульозі, внаслідок оклюзії сечовода



некротизованими сосочками нирки [61]. Механізм розвитку ниркової коліки є багатофакторним і зумовлений гострим порушенням пасажу сечі. При обструкції сечоводу відбувається швидке підвищення тиску в чашково-мисковій порожнині, оскільки сеча продовжує утворюватися, але не може вільно відтікати. Це призводить до перерозтягнення чашеки та миски, а також розтягування фіброзної капсули нирки, у якій знаходяться больові рецептори. Подразнення їх формує виражені больові імпульси. Вони передаються через сегменти спинного мозку Th11-L2 до центральної нервової системи. Важливе значення має рефлекторний спазм гладкої мускулатури сечоводу, який розвивається у відповідь на механічне подразнення конкрементом слизової оболонки та ще більше посилює порушення відтоку сечі. Мають значення гуморальні фактори такі як посилення синтезу простагландинів, що сприяє розширенню артеріол та посиленню ниркового кровотоку на ранніх стадіях. Це призводить до посилення діурезу та додаткового підвищення внутрішньомискового тиску. Пізніше активуються вазоконстрикторні механізми, включаючи ангіотензин II та ендотелін, що сприяє зниженню ниркової перфузії та посиленню ішемії паренхіми нирки [2, 12].

У роботах дослідників [37] було доведено, що обструкція сечоводу при нирковій кольці призводить до підвищення тиску у сечоводі та нирковій мисці, що у свою чергу приводить до клітинних та молекулярних порушень і як результат виникає фіброз нирки. Не дивлячись на те, що відтік сечі буде відновлений, для повного відновлення функції нирки необхідні додаткові терапевтичні підходи. Обструктивні процеси верхніх сечових шляхів (ВСШ), за даним різних авторів у 82 - 95% випадків приводять до розвитку запальних процесів нирок (гострий та хронічний пієлонефрит, бактеріємічний шок, пієнефроз та ін.) на які перш за все звертається увага лікарів [85].

У нашій праці ми дослідили динаміку маркерів при гострій обструкції сечоводу конкрементом на тлі сечокам'яної хвороби.

Гостра обструкція верхніх сечових шляхів конкрементом включає патофізіологічні механізми, які призводять до змін у паренхімі нири. Їх можна



поділити на три фази: гемодинамічну, запальну та фібротичну. Гемодинамічна фаза починається з оклюзії сечоводу. Це призводить до підвищення внутрішньомискового тиску вище місця обструкції. Протягом перших 1-2 годин спостерігається компенсаторне збільшення ниркового кровотоку за рахунок дилатації аферентних артеріол, спричиненої простагландинами та оксидом азоту. Однак вже через 3-5 годин починається прогресуюче зниження ниркового кровотоку через вазоконстрикцію, опосередковану ангіотензином II, тромбоксаном A2 та ендотеліном-1. Ішемія ниркової тканини, особливо кори, швидко наростає. Венозний відтік також порушується через підвищення інтерстиційного тиску, що веде до венозного стазу, набряку паренхіми та ще більшого зниження перфузії. Формуються пієловенозні та пієлолімфатичні рефлюкси, через які сеча може потрапляти в системний кровотік та лімфатичне русло, посилюючи системну запальну відповідь [48]. Вважається, що обов'язковою причиною коліки є гостре порушення пасажу сечі по верхнім сечовим шляхам [8]. Підвищений тиск в порожнині нирки, подразнення рецепторного апарату уротелію сприяють розладу гемодинаміки в органі. Виникає подразнення інтерорецепторів фіброзної капсули та стінки миски яке передається по вегетативній нервовій системі через вегетативні ганглії бокових стовпів спинного мозку в головний мозок. Згідно з даними авторів [8], порушення гемодинаміки полягає в зниженні тонуусу ниркових вен та в спазмі артерій. Виникає венозне повнокрів'я нирки, яке при спазмованих артеріях збільшує гіпоксію паренхіми. В зв'язку з тим, що кровопостачання верхніх відділів сечовода здійснюється за рахунок ниркових судин, то гіпоксія нирки веде одночасно до гіпоксії верхніх сечових шляхів, що підсилює розлад уродинаміки.

На клітинному рівні спостерігається пошкодження каналцевого епітелію, що запускає запальні реакції та вивільнення цитокінів і хемокінів, що сприяє проникненню імунних клітин у тканину. Якщо обструкція зберігається, ці процеси стають хронічними, що призводить до тубулоінтерстиційного фіброзу внаслідок активації фібробластів та накопичення елементів позаклітинного матриксу. Отже, навіть короткочасна обструкція може запускати ланцюг патологічних подій. Ці



механізми визначають не лише симптоми ниркової коліки, але й розвиток поступового погіршення функції нирок [4, 23].

На початку запальної фази ішемія та механічний стрес викликають пошкодження клітин тубулярного епітелію. Пошкоджені клітини та активовані клітини ендотелію продукують прозапальні цитокіни та хемокіни (MCP-1, IL-6, IL-8), які залучають в інтерстицій нейтрофіли, макрофаги та інші клітини імунної системи. Інфільтрація макрофагами є основною подією, оскільки вони є головним джерелом профібротичних факторів. Важливу роль відіграє активація NLRP3-інфламасоми у пошкоджених тубулярних клітинах та макрофагах, що веде до продукції IL-1 β та IL-18. Ці цитокіни посилюють запалення, сприяють переходу гострого запалення в хронічне. Навіть після усунення обструкції запальний процес може тривати, особливо при тривалій ішемії або наявності додаткових травмуючих факторів [6]

За допомогою прямої нефрореографії було встановлено, що через 5 - 15 хвилин після ГОВСШ підвищується кровонаповнення кіркової речовини нирки на 20 - 30% та на 10 - 25% мозкової речовини [48]. Одночасно збільшується кровонаповнення мозкової речовини (у 2 - 4 рази), зменшенням тонуусу вен з розвитком венної ниркової індурації [71]. Венозна індурація сприяє розвитку тяжкого інтерстиційного набряку, додатковому порушенню венозного відтоку від нирки. Спазм судин кірки нирки через 90 - 120 хвилин зменшує її кровонаповнення у 3 - 4 рази та збільшує у три рази індекс периферичного опору, що відображає гостру ішемію кіркової речовини. Усунення оклюзії сечоводу через 5 - 10 хвилин сприяє збільшенню загального кровотоку в нирці, нормалізації співвідношення кровонаповнення кіркової та мозкової речовини, зниженню периферичного ниркового опору та зменшенню спастичного тонуусу судин.

ГОВСШ приводить до стійкої ниркової гіпертензії, яка [1] є пусковим механізмом порушення ниркових функціональних процесів. Це положення автори аргументують зниженням показника ефективності венозного відтоку який досягає 18,7% при нормі 48,5%. При відсутності запального процесу в нирці після



відновлення пасажу сечі через 7-10 діб ефективність венозного відтоку збільшується до 46,9%, наближаючись до норми. У випадках розвитку хронічного порушення уродинаміки через місяць і більше, за даними автора, завдяки тривалого зниження венозного відтоку навіть після відновлення пасажу сечі в нирці настають незворотні зміни. Вважається, що порушення мікроциркуляції в паренхіми нирок, яке виникає внаслідок порушення відтоку сечі по сечоводу, є однією із головних причин ускладнень ГОВСШ [48]

Якщо обструкція не усувається своєчасно, запускається фібротична фаза. Хронічна макрофагальна інфільтрація призводить до значної продукції профібротичних факторів росту, насамперед TGF- β , який є важливим медіатором фіброзу. Він активує фібробласти, стимулюючи їх проліферацію та диференціювання в міофібробласти, які є головними продуцентами компонентів позаклітинного матриксу. TGF- β також пригнічує активність матриксних металопротеїназ, які розщеплюють позаклітинний матрикс, та активує тканинні інгібітори металопротеїназ. Важливу роль у фіброгенезі відіграють також інші фактори, такі як MCP-1, який продовжує залучати прозапальні клітини, та IGF-1-1, який при хронічній надмірній стимуляції може сприяти проліферації фібробластів [21]. Результатом цих процесів є заміщення функціональної паренхіми нирки сполучною тканиною, приводячи до тубулоінтерстиційного фіброзу, який є морфологічним субстратом хронічної хвороби нирок. Навіть одноразовий, але тривалий епізод обструкції може запускати фіброзні зміни, тоді як повторні епізоди, як у пацієнтів з рецидивним нефролітіазом, призводять до прогресуючої втрати функції нирок.

Повторні епізоди обструкції, є ключовим патогенетичним фактором розвитку незворотних структурних змін ниркової тканини та тубулоінтерстиційного фіброзу. Центральну роль у процесах фіброгенезу відіграють такі медіатори, як трансформуючий фактор росту-бета, моноцитарний хемоаттрактантний білок-1 та інсуліноподібний фактор росту-1. У цьому дослідженні було більш детально вивчено реакцію сечоводу на обструкцію. Дослідники дійшли висновку, що



обструкція активує потужну імунну відповідь, що призводить до змін у структурі сечоводу, які можуть впливати на його функцію та бути незворотними. Ця імунна відповідь також поширюється на протилежний сечовід, можливо дозволяючи йому змінювати свою функцію для компенсації зниження функціональності обструкованого сечоводу [55].

Отже, при ГОВСШ формується своєрідне замкнене коло, порушення пасажу сечі призводить до погіршення гемодинаміки нирки, яка додатково погіршується за рахунок набряку інтерстиція та венозної індурації. Остання призводить до зростання набряку паренхіми нирки та її защемленню у фіброзній капсулі, що сприяє додатковому порушенню гемодинаміки в тканинах нирки. Вивчення ролі лімфомікроциркуляції в розвитку патології нирки при оклюзії сечовода в експерименті [54, 88] показало, що порушення відтоку сечі через три доби викликає набряк строми, розширення екстра- та інтраорганних лімфатичних судин. Розвиваються нові паренхімні лімфатичні капіляри, включаються резервні лімфокапіляри, виникають анастомози між інтра- та екстраорганними лімфатичними судинами через фіброзну капсулу нирки. Через 14 днів набряк зменшується і починається процес склерозування, який завжди спершу виникає в сосочку нирки.

Внаслідок обструкції сечових шляхів одні лімфокапіляри розширені, другі сплюснені та мають варикозні випинання, що свідчить про функціональне перевантаження лімфатичного русла [64]. Одночасно з набряком нирки підвищується інтерстиційний тиск, який викликає розлад багатьох функцій нирки. Практичними спостереженнями встановлено, що тиск в місці підвищується до певних величин. На думку деяких авторів [38] це пояснюється тим, що частина інтерстиційної рідини починає транспортуватись через синус в паранефрій, виникає форнікальна реабсорбція сечі та розвиваються мисково-ниркові рефлюкси. При невчасній нормалізації тиску в місці нирки виникає пошкодження епітелію склепіння чашечок, внаслідок чого вміст миски проникає в синус [73]. В місцях пошкодження склепіння чашечок виникає його облітерація та склеротичні зміни.



Після численних НК поступово облітеруються всі склепіння чашечок. При підвищенні тиску в мисці нирки в цих умовах виникають не форнікальні, а тубулярні рефлюкси, що приводить до ще більших функціональних змін нирки [12].

Часті рецидиви нападів ниркової коліки при ГОВСШ приводять до порушення механізмів компенсації та розвитку функціональних змін, що доведено експериментально-клінічними дослідженнями [70]. Так, за допомогою електроуретерограми встановлені порушення перистальтичних рухів ВСШ, зменшення виділення рентгенконтрастних речовин при екскреторній урографії. При дослідженні парціальних функцій нирок виявлено, що при НК зменшується діурез як з боку ураження, так і з протилежної сторони, знижується клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція та нирковий плазмоток.

В результаті вивчення морфофункціональної характеристики нирок і ВСШ в експерименті та у хворих з обструкцією сечоводів встановлено, що ГОВСШ приводить до судинної, внутрішньосудинної і позасудинної перебудови функціональних структур мікрогемоциркуляторного русла нирок та ВСШ [58]. Ці зміни, на думку авторів, відображають функціонально-морфологічні реакції на різних етапах розвитку хвороби. Внаслідок своїх досліджень автори показали, що при ГОВСШ спостерігаються поєднані у часі порушення цілісності клітинних елементів і мікроциркуляторного русла. Вони виділили три періоди патологічних змін: перший - ранній реактивний в перші три доби, другий - проміжний, з вираженими дистрофічними і компенсаторно-приспосувальними реакціями (до 14-и діб), третій - пізній, з перевагою деструктивних змін (після 15-и діб).

До найбільш частих ускладнень, які виникають внаслідок ГОВСШ відносяться гострий серозний та гнійний пієлонефрит, хронічний пієлонефрит, пієонефроз, склеротичні зміни у синусі нирки, фіброзно-склеротичні зміни нирки з розвитком вторинного зморщення нирки, гідронефротична трансформація нирки із значним порушенням функції нирки та її атрофією, бактеріємічний шок (БШ) [72]. Приймаючи до уваги ускладнення, що загрожують життю хворих, необхідно по



іншому оцінювати НК, а ніж просто нирковий напад. НК - це грізне страждання, яке виявляється нестерпним нападом та приховує в собі ряд можливих грізних ускладнень небезпечних для життя пацієнтів [53]. Тільки своєчасна діагностика обструкції сечових шляхів, термінове адекватне відновлення пасажу сечі попередить виникнення тяжких ускладнень [61, 85].

Одним із особливих ускладнень, що виникають при ГОВСШ є розвиток запально-склеротичного процесу. [45]. Інфільтрація сечею, навіть асептичною, клітковини синуса, при пієлосинусних рефлюксах завершується його склеротичними змінами, що затискує судинну ніжку (артеріальні, венозні, лімфатичні судини) і порушує пасаж сечі по сечоводу. В залежності від того, які судини більше постраждали при розвитку склеротичного процесу виділяють венозно-лімфатичний і артеріальний педункуліт [23]. При венозно-лімфатичному педункуліті порушується відтік венозної крові та лімфи від нирки. Виникає венозний стаз в паренхімі, гіпоксія, форнікальні кровотечі, порушується відтік лімфи. При артеріальному педункуліті здавлюється артерія нирки, що може привести до нефрогенної гіпертонії.

Розповсюдження склеротично-запального процесу із синуса нирки визначається системою периваскулярних просторів і має наступні шляхи: по периваскулярним просторам в нирку; при порушенні форнікальних вен в тік крові; через клітковину ниркових воріт по ретроперітонеальному простіру; в клітковину судинної ниркової ніжки. Частіше за все склероз ниркового синуса знаходять урологи при оперативних втручаннях і розцінюють його як додаткову ознаку існування запального процесу в нирці. На перший погляд розвиток склеротичного процесу в синусі нирки не має особливого значення в перебігу основного захворювання, але він приводить до значних змін в діяльності нирки [18]. Одночасно з прогресуванням склеротичного процесу в синусі спостерігається загибель нирки внаслідок склеротичних змін в паренхімі.

Згідно працям [2] при гістологічних дослідженнях клітковини у воріт нирки завжди спостерігається інфільтрація лімфоцитами, сегментоядерними



нейтрофілами, плазматичними клітинами, гістіоцитарними елементами, деструкція лімфатичних і кровоносних судин зі значним стазом та різної ступені фіброліпоматоз. Автори цих досліджень вважають, що в подібних умовах педункуліт є пусковим моментом в жировому заміщенні нирки яке відбувається при ускладненні СКХ пієлонефритом.

Отже, гостра обструкція верхніх сечових шляхів приводить до порушення пасажу сечі та підвищення тиску в місці нирки, порушення гемодинаміки в паренхімі з розвитком гіпоксії. В наступні терміни велике значення для розвитку ускладнень набувають фіброзно-склеротичні зміни в синусі та нирці. Як свідчить проведений огляд літератури ГОВСШ має велике значення для підтримання нормального морфо-функціонального стану паренхіми органу. Ще більше значення вона набуває при ГОВСШ, так як швидко погіршується гемодинаміка, виникає набряк паренхіми, дистрофічні явища. Негативні наслідки, що виникають в цих умовах, свідчать про важливість нормалізації пасажу сечі від нирки при патологічних станах. Але, незважаючи на це, не повністю вивчена роль профібротичних медіаторів при порушенні відтоку сечі від нирки в розвитку фібротичних змін при гострій обструкції верхніх сечових шляхів. Відповідно з цим не розроблені способи діагностики та прогнозування розвитку склерозування нирки при ГОВСШ.

Розроблення способів діагностики та прогнозування фіброзно-склеротичних змін в паренхімі нирки дозволять раніше встановити покази до відновлення пасажу сечі для збереження функції нирки, покращити перебіг ГОВСШ та підвищить ефективність лікування хворих на гострі обструкції верхніх сечових шляхів.

1.2 Патогенез тубулоінтерстиційного фіброзу нирки

Тубулоінтерстиціальний фіброз є кінцевою ланкою хронічного ураження нирок незалежно від первинної причини [1, 2]. При обструкції верхніх сечових шляхів, спричиненій сечокам'яною хворобою, його розвиток визначається



складною взаємодією гемодинамічних, запальних та клітинно-молекулярних механізмів [3]. Кристали солей, які утворюються в сечі та є основою конкременту, здатні безпосередньо пошкоджувати клітини тубулярного епітелію, активуючи в них сигнальні шляхи, пов'язані з вродженим імунітетом, зокрема NLRP3-інфламасому [70, 75].

Відкладення кристалів оксалату кальцію в нирках не тільки спричиняє механічне пошкодження, але й запускає молекулярні механізми прогресування ниркового фіброзу, ключовим з яких є епітеліально-мезенхімальний перехід каналцевих епітеліальних клітин. Автори продемонстрували, що сигнальний шлях TGF- β відіграє центральну роль у цьому процесі, регулюючи активацію фіброгенезу та трансформацію епітеліальних клітин у міофібробластоподібні клітини, що сприяють накопиченню позаклітинного матриксу [91]. Також є докази нефропротекторної дії полісахаридів *Desmodium styracifolium*. Таким чином, дослідження демонструє, що спрямована діяльність на молекулярні механізми фіброгенезу, зокрема на шлях TGF- β , може бути перспективним терапевтичним варіантом для лікування сечокам'яної хвороби [73, 86].

Пусковим механізмом є підвищення внутрішньомискового тиску внаслідок obturaції сечоводу конкрементом. Це призводить до зниження ниркового кровотоку, ішемії паренхіми та гіпоксії каналцевого епітелію. У відповідь на гіпоксію та механічне пошкодження активуються імунні відповіді. Пошкоджені епітеліальні клітини та ендотеліоцити починають секретувати прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкіни IL-1 β , IL-6 та IL-18 [5]. Ці біологічно активні речовини не лише підтримують місцеве запалення, але й сприяють інфільтрації інтерстицію імунними клітинами, а саме макрофагами. Протягом перебігу порушення пасажу сечі по сечовим шляхам в нирках і місці виникають патофізіологічні порушення та зміни в паренхімі, це призводить до продукції прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6, IL-18, які у свою чергу, залучають в інтерстицій клітини запалення, насамперед макрофаги, створюючи умови для виникнення запалення, який носить асептичний характер на початку захворювання



[75] і може тривалий час перебігати субклінічно, не проявляючись класичними ознаками пієлонефриту.

Макрофаги відіграють важливу роль у переході гострого запалення у хронічне та фіброз. Залежно від фенотипу (M1- прозапальний, M2- профібротичний) вони можуть як сприяти усуненню пошкоджених структур, так і стимулювати надмірне накопичення позаклітинного матриксу. При тривалій або повторній обструкції, що характерно для рецидивного нефролітіазу, переважає активація макрофагів M2, які продукують профіброгенні фактори росту [7]. Саме до розвитку запалення нирки, лімфоцити, лейкоцити, макрофаги, епітеліальні клітини синтезують велику кількість прозапальних та профіброгенних медіаторів, які виступають головною причиною розвитку незворотнього ремоделювання тубулоінтерстиційної тканини з фіброзно-склеротичними змінами та прогресуванням функціональної недостатності нирки [3].

Важливим регулятором фіброгенезу є TGF- β . Його концентрація в сечі та плазмі значно підвищується вже в першу добу після гострої обструкції, що підтверджено в нашому дослідженні. TGF- β активує внутрішньоклітинні сигнальні каскади (мітоген-активовані протеїнкінази (MAPK)), індукуючи проліферацію фібробластів та їх трансформацію в міофібробласти [8]. Це основні клітини, які синтезують колаген та інші компоненти позаклітинного матриксу [9].

Одним із основних механізмів, що пов'язують запалення з фіброзом, є епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП). Під впливом TGF- β , IL-1 β та інших медіаторів канальцеві епітеліальні клітини втрачають свою полярність і набувають фенотип фібробластоподібних клітин, здатних мігрувати в інтерстицій та продукувати матрикс. Цей процес є важливим джерелом міофібробластів при хронічному ураженні нирок.

Важливу роль у посиленні запально-фібротичного каскаду відіграє активація інфламасоми NOD-подібний рецептор із піриновим доменом 3 (NLRP3), яка запускається кристалами солей, ішемією та окислювальним стресом. Активація інфламасоми призводить до підвищеного утворення IL-1 β та IL-18, що не лише



підтримує запалення, але й безпосередньо сприяє фіброзу. У нашій роботі встановлено, що у пацієнтів із рецидивним нефролітіазом рівень IL-18 у сечі залишається високим навіть на 7-му добу після відновлення пасажу сечі, що підтверджує його прогностичне значення як маркера стійкого фібротичного процесу [11].

Таким чином, патогенез тубулоінтерстиційного фіброзу при обструктивній нефропатії являє собою складний процес, де гемодинамічні порушення запускають запальні реакції, які за відсутності своєчасного усунення обструкції переходять у фазу хронічного ремоделювання з накопиченням позаклітинного матриксу та незворотною втратою функціональних нефронів. Вивчення молекулярних маркерів, зокрема TGF- β , MCP-1, IL-18, дозволяє не лише діагностувати ранні стадії фіброзу, але й оцінювати ефективність терапії та прогнозувати віддалені наслідки для функції нирок.

1.3 Значення молекулярних маркерів тубулоінтерстиціального пошкодження в розвитку фібро-склеротичних змін в нирці при обструкції

Часткова або повна обструкція сечовивідних шляхів це поширене та складне урологічне захворювання, викликане різними станами, включно з каменями в сечоводі, обструкцією мисково-сечовідного з'єднання, стриктурою сечоводу та злоякісною обструкцією сечоводу. Це стан, який може розвинути у пацієнтів будь-якого віку, спричиняє ушкодження каналців та інтерстицію, за яким слідує інфільтрація запальними клітинами та інтерстиціальний фіброз, в кінцевому результаті порушуючи функцію нирок. Рівень креатиніну в сироватці крові зазвичай використовується для оцінки загальної функції нирок, але він нечутливий до ранніх змін швидкості клубочкової фільтрації та однобічного ушкодження нирок. Біомаркери гострого ушкодження нирок корисні для раннього виявлення та моніторингу ушкодження нирок, спричиненого обструкцією верхніх сечовивідних шляхів [78].



Раніше нефролітіаз вважався локалізованим урологічним захворюванням, але тепер його розуміють як системний стан, пов'язаний із метаболічними порушеннями, хронічним запаленням та ушкодженням канальців, які є ключовими факторами розвитку ХХН. Інтерстиційна тканина поступово заміщується сполучною тканиною. Саме в цей термін епітеліальні клітини синтезують велику кількість прозапальних та профіброгенних медіаторів, які виступають головною причиною розвитку незворотнього ремоделювання тубулоінтерстиційної тканини та прогресування функціональної недостатності нирки [8, 9, 30]. Періодичні епізоди обструкції та ініційовані кристалурією специфічні біологічні ефекти в епітеліальних клітинах канальців і інтерстиції нирок активують каскад фіброгенних молекулярних взаємодій, відповідальних за подальшу втрату ниркової паренхіми. До факторів високого ризику розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) у пацієнтів з нефролітіазом відносять місце розташування, конфігурацію, розмір і високу щільність каменю, часті рецидиви СКХ, інфекцію сечовивідних шляхів, повторні хірургічні втручання, а також тяжку супутню патологію [54]. В останні роки велика увага приділяється пошуку так званих біомаркерів гострого та хронічного ниркового пошкодження, а також визначення ролі цитокінів у виникненні запальної реакції, що дозволяють виявити патологічні зміни в нирках на ранніх етапах і встановити їхній характер, більш точно визначити стадію процесу, оцінити вираженість запалення і інтенсивність фіброгенезу [8]. В літературі широко обговорюється можливість використання деяких біомаркерів для прогнозування розвитку та результатів гострого ниркового пошкодження (ГНП) [59]. Найбільшу увагу в даний час привертає кількісне визначення в сечі молекули пошкодження нирки-KIM-1 і ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL-neutrophil gelatinase-associated lipocalin), а також IL-18 [59, 66].

На сьогоднішній день з найбільш вивчених маркерів є ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), рівень якого підвищується у відповідь на пошкодження епітелію канальців нирки при виникненні гострої



обструкції сечоводу [66]. Цей маркер виявляється у плазмі та в сечі і вважається раннім індикатором гострого та хронічного ураження нирок.

Другим важливим маркером є молекула ушкодження нирок 1 (KIM-1), це трансмембранний білок, виділення якого зростає при пошкодженні проксимальних каналців нирки. Підвищення рівня цього маркера у сечі співпадає із ступенем тубулоінтерстиційного ушкодження та може використовуватись для оцінки тяжкості патологічного процесу у нирці [79].

Ще одним маркером є печінковий тип білка, що зв'язує жирні кислоти (L-FABP), який вказує на ступінь ішемічного та окисного стресу в нирковій тканині, яка виникає при гострому порушенні пасажу сечі з верхніх сечових шляхів. Його підвищення пов'язане з прогресуванням хронічної хвороби нирок та розвитком фіброзу.

Також значну роль у ранній діагностиці грає цистатин С. Це низькомолекулярний білок, який фільтрується в клубочках нирки та реабсорбується в каналцях. Його рівень може бути показником зміни функційного стану нирок у порівнянні з креатиніном.

Особливу групу складають мікроРНК (miR), які приймають участь у регуляції експресії генів та процесах фіброгенезу. Наприклад miR-21 пов'язана з активацією фібротичних процесів, тоді як miR-29 має антифібротичну дію. Зміни в їх експресії можуть бути використані як ранні маркери ремоделювання нирковій тканини. Треба пом'ятати, що жоден окремо взятий біомаркер не універсальний. У такому випадку комбіноване використання маркерів є більш перспективним у дослідженнях. Поєднання маркерів запалення, пошкодження та фіброгенезу дозволяє точніше оцінити стадію патологічного процесу та прогнозувати його прогресування.

Крім того, недавні дослідження вказують на важливу роль інфламасоми NLRP3 у розвитку запалення та фіброзу. Активація цього мультибілкового комплексу призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів, зокрема IL-1 β та IL-18, що сприяє прогресуванню ушкодження нирок.



Вченими [52] було проведено дослідження з метою встановлення маркерів, які дозволяють у ранніх стадіях діагностувати пошкодження нирки і розвитку ниркової недостатності. У своїй роботі вони прийшли до висновку, що більш високі рівні ІЛ-6 у сироватці крові та сечі у дітей після гемолітико-уремічного синдрому (ГУС) порівняно зі здоровими дітьми. Таким чином, ІЛ-6 є хорошим біомаркером хронічного ураження нирок у тих, хто переніс гостру фазу ГУС [62].

У нирках інтерлейкіни діють не ізольовано, а опосередковують складну взаємодію між паренхіматозними клітинами нирок, імунними клітинами та фібробластами, спільно впливаючи на прогресування запалення, регенерацію тканин та фіброз під час гострого пошкодження нирок. Фактори, що продукуються клітинами ниркового епітелію, такі як TGF- β та ІЛ-1 β , можуть індукувати ендотеліально-мезенхімальний перехід, відіграючи вирішальну роль у розвитку ниркового фіброзу [24]. Крім того, в умовах гіпоксії сигналізація ІЛ-1 β через рецептор ІЛ-1 (ІЛ-1R) викликає зупинку клітинного циклу та старіння в клітинах ниркового епітелію, сприяючи розвитку прозапального та профібротичного секреторного фенотипу, асоційованого зі старінням, що ще більше посилює інтерстиційний фіброз.

Підвищення рівня ІЛ-6 корисне для розуміння патогенезу сечокам'яної хвороби або як потенційний маркер сечокам'яної хвороби. При порушенні пасажу сечі по верхніх сечових шляхах саме в період ранніх епізодів виникає клітинна відповідь, яка супроводжується каскадом імунологічних реакцій [83] з розвитком запального захворювання нирок і прогресуванням нефросклерозу. Кілька нових біомаркерів підтверджуються в клінічних умовах [79].

ІЛ-18 є найбільш перспективним. Їх підвищення в сироватці або сечі пов'язане з ушкодженням нирок [84]. ІЛ-18 є важливим медіатором індукованого обструкцією ниркового фіброзу та пошкодження епітеліальних клітин ниркових каналців (КНК) [89]. Прозапальні властивості ІЛ-18 пояснюються, зокрема, активацією фактору транскрипції (ядерний фактор каппа-легких ланцюгів активованих В-клітин- NF- κ B) і стимуляцією експресії гена цитокінів. [84] довели,



що IL-18 опосередковує профіброзне пошкодження КНК через активацію передавача сигналу та активатор транскрипції 3 (STAT3). Самців мишей дикого типу C57BL6 і трансгенних мишей для людського IL-18-зв'язуючого білка піддавали односторонній обструкції сечоводу або фіктивній операції. Через 1 або 2 тижні після цього нирки збирали та аналізували. Результати *in vitro* подібним чином демонструють посилення експресії колагену III, а також збільшення виробництва колагену та апоптозу КНК у відповідь на стимуляцію IL-18. Ці результати демонструють, що IL-18 індукує профіброзні клітинні зміни та вироблення колагену в КНК. Визначення підвищеного рівня IL - 18 в сечі прогнозує наявність гострого ниркового пошкодження до зростання рівня сироваткового креатиніну (сКр) [63]. IL - 18 може служити в якості маркера травми проксимальних каналців при гострому каналцевому некрозі і більш точної кількісної оцінки ступеня гострого ішемічного та/або каналцевого пошкодження [56]. Раннє вимірювання IL - 18 в сечі корелює з тяжкістю ГНП, а також зі смертністю, проте не має здатності прогнозувати подальший розвиток ниркової недостатності [84]. IL-18, будучи прозапальним цитокіном, в той же час відомий як один з основних медіаторів обструкції, що ініціює тубулоінтерстиціальний фіброз [49]. Незважаючи на прогрес у стандартизації критеріїв гострого ураження нирок (ГУН), його визначення все ще базується на змінах креатиніну в сироватці крові та виділення сечі, які конкретно не відображають функції або пошкодження каналців і мають значні обмеження в умовах госпіталізації. Молекула ураження сечі-1 (КІМ-1), білок-7, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGF-1) вивільняються з проксимального каналця. Таким чином, ці біомаркери можна використовувати для локалізації конкретних сегментів пошкоджених каналців. Сучасні дані свідчать про те, що ці біомаркери можна використовувати для прогнозування переходу до хронічної хвороби нирок [81]. Фіброз визначається надмірним розростанням, затвердінням або рубцюванням різних тканин і пояснюється надмірним відкладенням компонентів позаклітинного матриксу, включаючи



колаген. Ключовим клітинним медіатором фіброзу є міофібробласт, який при активації служить первинною клітиною, що виробляє колаген.

TGF- β визнаний значним патогенним агентом при захворюваннях нирок. Підтвердженням цьому служать дані про його підвищену експресію у пацієнтів та експериментальні докази причинно-наслідкового зв'язку з нирковим фіброзом і склерозом. У зв'язку з цим, гальмування TGF- β є актуальним напрямом у розробці терапії хронічної ниркової недостатності [40].

Нирковий фіброз характеризується надмірним накопиченням компонентів позаклітинного матриксу та підвищеним відкладанням колагену. Ключову роль у розвитку цього процесу відіграє TGF- β , який виступає основним регулятором, що активує як Smad-залежні, так і Smad-незалежні сигнальні каскади. Пероральне введення галунісертібу - низькомолекулярного інгібітора рецептора TGF- β RI - значно послаблювало структурні зміни в паренхімі нирок. Таким чином, блокада рецепторів TGF- β здатна запобігати розвитку обструкційно-індукованого ниркового фіброзу шляхом модуляції сигнальних шляхів Smad і MAPK та може розглядатися як перспективний терапевтичний підхід для лікування й профілактики фібротичних уражень нирок [20].

TGF- β був визначений як важливий регулятор фіброзу та досліджуються як потенційні мішені антифіброзних препаратів [78]. Ключова роль TGF- β у нирковому фіброзі підтверджується експериментальними даними: його надмірна експресія викликає фіброз, тоді як інгібування значно послаблює його прояви. Цей цитокін діє через канонічні та неканонічні сигнальні шляхи, спричиняючи активацію міофібробластів, надлишковий синтез позаклітинного матриксу та порушення його розщеплення [55]. Сигнальний шлях TGF- β посилює синтез miR-21, здійснюючи двоякий вплив: він не лише підвищує транскрипцію цієї мікроРНК, але й прискорює її пост-транскрипційний процесинг з первинних транскриптів (pri-miR-21). Ця патологічно підвищена експресія miR-21, що спостерігається в нирках при обструкції сечоводу, порушує процеси тканинного відновлення та активно сприяє прогресуванню фіброзу. Важливість miR-21 у патогенезі підтверджується



тим, що її інгібування значно послаблює фіброзні зміни, що робить цю мікроРНК перспективною терапевтичною мішенню для лікування прогресувального тканинного фіброзу [60].

Інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) є важливим регулятором проліферації, диференціації та виживання клітин. У нирках він бере участь у підтриманні гемодинаміки, регуляції швидкості клубочкової фільтрації та процесах репарації після ушкодження. Однак його роль у розвитку ниркового фіброзу є контекст-залежною [29].

Рецептор інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1R) може регулювати судинний гомеостаз і функцію ендотелію. Виявлена роль IGF-1R в ендотеліальній дисфункції яка викликана обструкцією сечовода. При блокуванні рецептора IGF-1R ендотелію, посилювалось накопичення інтерстиційних фібробластів і посилювалося відкладення внутрішньоклітинного білка в порівнянні з неблокованими рецепторами IGF-1R ендотелію. Функція ендотеліального бар'єру, вимірювана при трансендотеліальній міграції у відповідь на перекис водню (H_2O_2), була порушена в ендотеліальних клітинах. Додавання IGF-1R посилювало вплив H_2O_2 на порушення взаємодії VE-протеїнтирозинфосфатази/VE-кадгерин. Надмірна експресія IGF-1R забезпечила дисфункцію ендотеліального бар'єру, викликану H_2O_2 . Експресія IGF-1R в ендотеліальних клітинах також забезпечила інфільтрацію запальних клітин і очаговий фіброз, викликану блокуванням сечоводу. Результати свідчать про те, що IGF-1R в ендотелії підтримує функцію ендотеліального бар'єру шляхом стабілізації комплексу VE-протеїнтирозинфосфатаза/VE-кадгерин. Зниження експресії IGF-1R покращує функцію ендотелію і посилює фіброз при захворюваннях нирок [50].

Дослідниками було показано, що введення інсуліноподібного фактора росту-1 полегшує ниркову недостатність у результаті ішемічної гострої ниркової недостатності. Оскільки існує ряд подібностей між гострою нирковою недостатністю та обструктивною нефропатією, автори дослідили вплив IGF-1 на реакцію ниркових клітин на односторонню обструкцію сечоводу (ООС) у



новонароджених щурів і довели що, IGF-1 має глибокий благотворний вплив на каналцеву та інтерстиціальну відповідь на ООС на ранніх стадіях розвитку, не впливаючи на пошкодження або розвиток клубочків. Ці результати свідчать про те, що IGF-1 може мати терапевтичний потенціал у лікуванні вродженої обструктивної нефропатії [20].

Якщо раніше для підтвердження запалення нирки та ниркової дисфункції було досить традиційного моніторингу рівня сироваткового креатиніну, підвищення температури тіла хворого, змін в периферичній крові та сечі, то в теперішній час, застосування неінвазивних біомаркерів призводить до раннього виявлення інфекційно-запального процесу та порушення функції ураженої нирки зі своєчасним призначенням необхідного адекватного лікування значно прискорить процес одужання і знизить ризик розвитку незворотних процесів у нирках, тим самим забезпечить хворому повноцінне здорове життя [8, 76].

При порушенні пасажу сечі по верхніх сечових шляхах саме в період ранніх епізодів виникає клітинна відповідь, яка супроводжується каскадом імунологічних реакцій з розвитком запального захворювання нирок і прогресуванням нефросклерозу речовини [80].

Визначення рівня молекулярних маркерів дає можливість більш детально встановити значення та механізми процесів проліферації клітин в розвитку фіброзно-склеротичних порушень тканини нирки [87] встановили, що патофізіологія фіброзу нирок включає проліферацію фібробластів, інфільтрацію макрофагами, вироблення цитокінів та інших прозапальних медіаторів, а також дисбаланс у відкладенні і деградації позаклітинного матриксу. Нові дані показали, згідно їх працям, що зрілі епітеліальні клітини каналців здатні трансформуватися в міофібробласти при патологічних умовах і цей процес називається епітеліально-мезенхімальним переходом. Автори вважають, що епітеліально-мезенхімальний перехід є організованим процесом, який протікає поетапно і вносить значний внесок у фіброз нирок і прогресування хронічного захворювання нирок. Цитокіни і фактор росту регулюють епітеліально-мезенхімальний перехід, з яких TGF- β є



найбільш вивченим. Розуміння молекулярних процесів, які активуються під час епітеліально-мезенхімального переходу, що дає можливість розробляти нові терапевтичні заходи направлені на попередження виникнення і прогресування хронічного фіброзу нирок.

Вчені дослідили дев'ять цитокінів при гострому пієлонефриті і обструкції уретри у мишей, щоб краще зрозуміти процеси, що лежать в основі запалення нирок і рубцювання. Особливий інтерес представляла виражена експресія мРНК TGF- β -бета в клітинах нирок, яка, як передбачається, важлива як для обструктивного, так і для постінфекційного рубцювання нирок [36].

Моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (MCP-1), є одним із ключових хемокінів, що регулює залучення моноцитів і макрофагів у зону тканинного ушкодження [28]. У нирках експресія MCP-1 значно підвищується при гострому та хронічному пошкодженні при обструктивній нефропатії. Накопичені дані свідчать, що саме MCP-1 відіграє центральну роль у формуванні інтерстиціального запалення та подальшого фіброзу. Згідно з літературними даними, активація осі MCP-1/CCR2 призводить до значної інфільтрації ниркової тканини моноцитами, які диференціюються у макрофаги з профібротичним типом. Ці клітини продукують TGF- β , фактори росту та компоненти позаклітинного матриксу, що стимулює накопичення колагену та прогресування інтерстиціального фіброзу [31]. У інших дослідженнях MCP-1 розглядається як не лише медіатор, а й біомаркер фібротичних змін у нирках. Підвищені рівні MCP-1 у плазмі крові корелюють зі ступенем тубулоінтерстиційного ураження і вираженістю фіброзу. Автори зазначають, що надлишкова продукція MCP-1 підтримує хронічну інфільтрацію макрофагів, що створює умови для постійної активації фібробластів і синтезу позаклітинного матриксу [35]. Клінічні дані також підтверджують значення MCP-1 у прогресуванні хронічної хвороби нирок [39, 74]. Показано, що підвищені рівні MCP-1 у плазмі асоціюються зі швидшим зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Хоча MCP-1 не завжди виступає незалежним прогностичним фактором,



його концентрація відображає активність фібротичного процесу та може використовуватись для оцінки ризику прогресування захворювання [62].

Таким чином, сучасні дані свідчать, що MCP-1 є ключовим ланцюгом у патогенезі ниркового фіброзу. Він сприяє рекрутингу та активації макрофагів, посиленню продукції профібротичних цитокінів, активації фібробластів. Підвищена активність MCP-1 створює умови для прогресування інтерстиціального фіброзу.

1.4 Діагностика тубулоінтерстиційного фіброзу

Своєчасна діагностика тубулоінтерстиційного фіброзу має велике значення для прогнозування перебігу захворювання та вибору оптимальних стратегій лікування [12]. Біопсія нирки залишається традиційним «золотим стандартом» оцінки ступеня фіброзу, проте її інвазивність та ризик ускладнень обмежують її широке використання [13].

Серед додаткових методів ультразвукове дослідження є провідним, що дозволяє оцінити структурні зміни у нирці [14]. Найбільш типовою ознакою дифузних захворювань ниркової паренхіми при сірошкальному УЗД є підвищена ехогенність кіркового шару нирок, а також підвищена або знижена кортикомедулярна диференціація. Однак стандартне ультразвукове дослідження має обмежену чутливість до ранніх стадій фіброзу [15]. Отже, кореляція ультразвукової картини з анамнезом та клінічним перебігом захворювання пацієнта має важливе значення для правильної інтерпретації. Сучасним підходом є використання еластографії, яка дозволяє кількісно оцінити жорсткість тканини нирки як непрямий маркер фіброзу [16]. Крім того, використовуються методи КТ та МРТ, зокрема дифузійно-зважена візуалізація, яка дозволяє виявляти мікроструктурні зміни [17].

Особлива увага приділяється використанню штучного інтелекту для аналізу медичних зображень та прогнозування захворювань [18]. Важливим компонентом



неінвазивної діагностики є біомаркери (NGAL, KIM-1, білок, що зв'язує жирні кислоти, печінкового типу -L-FABP, цистатин С), що відображають раннє ураження нирок [19].

Таким чином, на сьогоднішній день діагностика тубулоінтерстиційного фіброзу заснована на використанні неінвазивних інструментальних методів та молекулярних маркерів, що дозволяє виявляти патологічні зміни саме на ранніх, до клінічних стадіях та ефективно відстежувати перебіг захворювання.

1.5 Сучасні підходи до ведення пацієнтів з сечокам'яною хворобою за наявності НК

На сьогоднішній день, згідно рекомендаціям Європейської асоціації урологів та настановам МОЗ України при гострому порушенні пасажу сечі, спричиненому каменем сечоводу (ниркова коліка), необхідно підтвердити наявність обструкції спричиненою конкрементом. У якості першого кроку використовується ультразвукове дослідження, та комп'ютерну томографію без контрасту, яка вважається «золотим стандартом» і дозволяє точно визначити розташування каменя його розмір та щільність. Біохімічне обстеження однакове для всіх хворих. Однак, якщо втручання не планується, аналіз на натрій, калій, С-реактивний білок (СРБ) та час згортання крові можна пропустити. [31].

Для купування больового синдрому використовуються нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак 75 мг або кетопрофен) внутрішньовенно або внутрішньом'язово в комбінації зі спазмолітиками, такими як метамізол натрію з пітофенону гідрохлоридом. Після стабілізації стану хворого оцінюють можливість самостійного відходження конкременту, яка залежить від розміру та локалізації каменя. Вважається, що конкременти нижньої третини сечоводу розміром до 5 мм мають 89% шансів вийти самостійно, а камені верхньої третини такого ж розміру цей показник вже становить 71%, в середньому спонтанне відходження триває близько 17 днів [31]. Якщо конкремент невеликий (вважається до 10 мм), біль не



рецидивує, відсутні інфекція та порушення функції нирок, обирають консервативне лікування: призначають альфа-адреноблокатори (тамсулозин 0,4 мг на добу), також призначають пероральні НПЗП для зменшення болю та набряку [31].

Якщо конкремент має низьку ймовірність самостійного відходження, біль не купується медикаментозно, є порушення пасажу сечі, є ознаки ниркової недостатності або приєдналася інфекція, показане активне видалення каменя, термінове дренування шляхом стентування сечоводу або черезшкірна нефростомія [31].

При консервативному лікуванні пацієнт має отримати камінь для аналізу, і через місяць пройти контрольне УЗД для підтвердження відходження каменя та виключення ускладнень порушення відтоку сечі. Але важливо пам'ятати, що біль може зникнути раніше, ніж конкремент самостій відійде, тому контроль має бути об'єктивним. Систематичний моніторинг стану пацієнта є надзвичайно важливим. Оцінка функції нирок включаючи рівень креатиніну, а також ультразвукове дослідження або, за показаннями, комп'ютерна томографія (КТ) дозволяють своєчасно діагностувати рецидивуючу обструкцію або погіршення морфологічних аномалій. Раннє виявлення патологічних змін дозволяє швидко скоригувати стратегії лікування та мінімізує ризик незворотного пошкодження ниркової тканини.

Якісною ознакою ефективності діагностики змін в нирці і лікування вважається не тільки своєчасне відновлення пасажу сечі і попередження розвитку тубулоінтерстиційних змін, а і її функціональна реабілітація так як саме збереження функції органа визначає повноту реабілітації хворого на СКХ.

Профілактика ниркового фіброзу, пов'язаного з сечокам'яною хворобою, вимагає комплексного патогенетичного підходу, що враховує обструкцію сечовивідних шляхів, ішемію, запалення та профіброгенні фактори. Швидке відновлення уродинаміки є критично важливим, оскільки тривала внутрішньомискова та каналцева гіпертензія ініціює ланцюг незворотних змін, що призводять до паренхіматозної ішемії та тубулоінтерстиційного фіброзу. Тому



своєчасна декомпресія ниркової миски (шляхом стентування, нефростомії або видалення каменів) є основоположною для збереження функції нефронів та запобігання нефросклерозу [74].

Експериментальні дослідження на людях продемонстрували ще швидший негативний вплив протягом перших 24–72 годин і впродовж перших 2 тижнів, який може бути незворотним. Тому, навіть якщо відновлення функції нирок після лікування може бути повним, існує низка змін, що можуть залишатися незворотними навіть після 3-денної одnobічної обструкції. Усунення обструкції може здаватися корисним, воно часто не зупиняє прогресування ушкодження нирок. Дослідження показали, що усунення обструкції не відновлює втрату нефронів і не покращує проліферацію канальцевих клітин, незважаючи на нормалізацію швидкості клубочкової фільтрації. Крім того, рівні TGF- β можуть продовжувати зростати навіть після усунення обструкції, що вказує на необхідність фармакологічного лікування для уповільнення або запобігання втраті функції нирок [37]. Ушкодження нирок, яке спочатку може не відобразитися у тестах функції нирок, може зумовлювати гіршу відповідь і відновлення при наступних епізодах обструкції. Загальний період обструкції 6 тижнів часто вважається порогом для розвитку незворотнього стійкого ушкодження нирок [52].

Згідно даним [69] з високою часткою впевненості можна стверджувати, що локалізація конкременту може вказувати на ступінь відновлення функції нирок після оперативного лікування. Найбільш вразливою категорією пацієнтів є особи з каменями, розташованими безпосередньо в нирці та у верхній третині сечоводу. Незважаючи на проведені втручання, у них спостерігається найгірший прогноз відновлення ренальної функції в ранньому післяопераційному періоді. Це може бути пов'язано з тривалим хронічним впливом каменя на паренхіму нирки, розвитком вторинного зморщування або більш вираженим запальним процесом. У зв'язку з цим є необхідність диференційованого підходу до післяопераційного ведення пацієнтів залежно від локалізації каменя. Пацієнти з каменями у верхніх відділах сечоводу потребують більш ретельного моніторингу функції нирок у



віддаленому періоді та, можливо, більш агресивної нефропротективної терапії і для остаточного підтвердження виявлених закономірностей та розуміння механізмів, що лежать в їх основі, потрібне проведення великих проспективних багатоцентрових досліджень з залученням біомаркерів пошкодження нирки. Це дозволить розробити точні прогностичні моделі та персоналізовані стратегії реабілітації для покращення довгострокових наслідків у пацієнтів із сечокам'яною хворобою.

Резюме

Уролітіаз, одна з провідних патологій сечовивідної системи, що характеризується високою поширеністю, тенденцією до збільшення захворюваності та значним рівнем рецидивів, особливо серед людей працездатного віку. Він має не тільки місцевий, але і системний характер, оскільки супроводжується порушеннями обміну речовин, хронічним запаленням і пошкодженням ниркової тканини. Встановлено, що навіть при відсутності виражених клінічних проявів або при невеликих розмірах конкрементів існує високий ризик розвитку хронічної хвороби нирок, що обумовлює необхідність ранньої діагностики та комплексного підходу до лікування. Ефективність терапії слід оцінювати не тільки за фактом видалення каменів, але, і за ступенем збереження функції нирок і попередженням розвитку запальних і фіброзних змін. Гостра обструкція верхніх сечовивідних шляхів, яка частіше всього виникає на фоні уролітіазу, є ключовим патогенетичним фактором розвитку як гострого, так і хронічного ураження нирок. Захворювання супроводжується гострим порушенням відтоку сечі з нирки, підвищенням внутрішньониркового тиску, змінами мікроциркуляції та розвитком ниркової кольки, як клінічного прояву. Порушення уродинаміки запускає складний каскад патофізіологічних реакцій, що включає гемодинамічні, запальні і фібротичні механізми. У ранніх стадіях спостерігається короткочасне збільшення ниркового кровотоку, яке швидко змінюється вираженою вазоконстрикцією, ішемією та венозним застоєм, що призводить до паренхімальної гіпоксії та порушення функціонального стану органу. Порушення венозного і



лімфатичного відтоку сприяє розвитку інтерстиціального набряку, який також підвищує тиск на тканини і формує патологічне колог вищезазначених процесів. У відповідь на ішемічне та механічне пошкодження активуються клітинні та молекулярні механізми запалення, що характеризуються продукцією прозапальних цитокінів та хемокінів, інфільтрацією ниркової тканини імунокомпетентними клітинами та активацією запалення. Особливе значення має участь макрофагів, які є ключовими елементами в переході гострого процесу в хронічний і стимулюють розвиток фіброзу паренхіми. Важливо, що навіть після відновлення відтоку сечі запальний процес може зберігатися, що свідчить про автономність патологічних змін в нирці.

Подовжене або повторне порушення відтоку сечі призводить до активації фіброзних механізмів, які є основними у формуванні незворотніх структурних змін. Центральну роль у цьому процесі відіграють профібротичні медіатори, зокрема TGF- β , який стимулює проліферацію фібробластів, їх трансформацію в міофібробласти та синтез компонентів внутрішньоклітинного матриксу. Паралельно надаються механізми деградації матриксу, що сприяє його накопиченню і розвитку тубулоінтерстиційного фіброзу. У підтримці хронічного запалення і фіброгенезу важливу роль відіграють і інші медіатори, зокрема MCP-1, IL-6, IL-1 β , IL-18 і IGF-1, які забезпечують залучення і активацію імунних клітин, посилену проліферацію фібробластів і ремоделювання ниркової тканини. Додатковим механізмом прогресування фіброзу є епітеліально-мезенхімальний перехід, в результаті якого епітеліальні клітини каналців набувають властивості міофібробластів і активно виробляють колаген. Патологічні зміни при обструкції верхніх сечових шляхів характеризуються порушенням мікроциркуляції, зниженням клубочкової фільтрації, каналцевої реабсорбції та початкового плазменного кровотоку, а також структурною зміною паренхіми. Виділяються послідовні стадії цих змін, від ранніх реактивних до дистрофічних і, в кінцевому результаті, деструктивних, що супроводжуються утворенням склеротичних процесів. Значну роль в прогресуванні патології грають також порушення



лімфатичного відтоку, які проявляються розширенням лімфатичного судин, утворенням нових капілярів і внаслідок склерозу тканини.

Обструкція верхніх сечовивідних шляхів є основою для розвитку багатьох ускладнень, серед яких провідне місце займають гострі та хронічні запальні процеси, гнійно-деструктивні зміни, гідронефротична трансформація, нефросклероз, вторинне зменшення розмірів нирки та бактеріальний шок. Особливої уваги заслуговує розвиток склеротичних змін у синусі нирки, що супроводжується пошкодженням судинної ніжки та додаткового погіршення її гемодинаміки, що може призвести до нефрогенної гіпертензії та прогресуючої втрати функцій органу. Сучасні уявлення про патогенез обструктивної нефропатії значно розширився завдяки вивченню молекулярних маркерів пошкодження нирки.

Традиційні показники, такі як рівень креатиніну в сироватці крові, недостатньо чутливі для ранньої діагностики, особливо при однобічних ураженнях. У цьому відношенні особливе значення мають біомаркери, такі як KIM-1, NGAL, IL-18 та інші, які дозволяють виявляти пошкодження каналців на ранніх стадіях, оцінювати тяжкість процесу прогнозувати його протягом. Визначення рівнів цитокінів та хемокінів відкриває можливості для більш точного розуміння механізмів запалення та фіброзу, а також розробки нових підходів до лікування.

Сучасні підходи до ведення пацієнтів із сечокам'яною хворобою та нирковою колікою ґрунтуються на принципах ранньої діагностики, адекватного знеболювання, оцінки ймовірності спонтанного відходження каменю та своєчасного відновлення сечовипускання. Використання ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії дозволяє точно визначити локалізацію та характеристики каменю. Тактика лікування залежить від розміру каменю, клінічного стану пацієнта та наявності ускладнень і може змінюватись від консервативної терапії до невідкладних інвазивних втручань.

Таким чином, узагальнюючи літературні дані, можна зробити висновок, що гостра обструкція верхніх сечовивідних шляхів є складним процесом, що



призводить до швидкого розвитку гемодинамічних, запальних і фіброзних змін у нирках. Ключовим фактором збереження функції органу є своєчасне відновлення відтоку сечі та раннє виявлення патологічних змін на молекулярному рівні. Однак роль окремих профібротичних медіаторів, їх взаємодія та можливості використання їх як діагностичних та прогностичних маркерів залишаються недостатньо вивченими, що обґрунтовує необхідність подальших досліджень у цьому напрямку для підвищення ефективності лікування та запобігання розвитку незворотних змін у нирковій тканині.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [3, 5, 6, 7, 8, 9, 15].



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкт та предмет дослідження

Об'єктом дослідження було порушенням пасажу сечі по верхнім сечовим шляхам.

Предмет дослідження прозапальні і профібротичні молекулярні маркери крові та сечі в ранній діагностиці ниркового пошкодження, прогнозуванні розвитку фіброзу та ускладнень сечокам'яної хвороби і нефролітіазу у пацієнтів із порушенням пасажу сечі верхніх сечових шляхів, зокрема при їх гострій обструкції, з урахуванням клінічних та ультразвукових характеристик.

2.2 Дизайн клінічних досліджень

Робота виконана як проспективне одноцентрове спостережне дослідження. Метою було визначити діагностичну цінність молекулярних маркерів для виявлення тубуло-інтерстиціальних змін у пацієнтів із порушенням пасажу сечі при сечокам'яній хворобі.

До дослідження були включені пацієнти, госпіталізовані в урологічне відділення з приводу сечокам'яної хвороби з клініко-інструментальними ознаками порушення відтоку сечі. Досліджувальну групу склали 130 пацієнтів у яких діагностовано односторонню гостру обструкцію верхніх сечових шляхів (ГОВСШ) конкрементом. Вік обстежених коливався у межах від 20 до 60 років середній вік $49,3 \pm 3,4$ років, які знаходились в 2018-2021 роках на лікуванні в клініці урології Запорізького медичного університету на базі КНП «Міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги» ЗМР в м. Запоріжжі. Це дозволило охопити репрезентативний контингент пацієнтів працездатного віку, у яких дана патологія має особливе клінічне значення. Для порівняння отриманих результатів та



визначення контрольних значень до дослідження було залучено групу з 30 практично здорових донорів, без ознак захворювань нирок та сечовидільної системи.

До дослідження були включені пацієнти, госпіталізовані в урологічне відділення з приводу сечокам'яної хвороби з клініко-інструментальними ознаками порушення відтоку сечі. Досліджувальну групу склали 130 пацієнтів у яких діагностовано односторонню гостру обструкцію верхніх сечових шляхів (ГОВСШ) конкрементом. Вік обстежених коливався у межах від 20 до 60 років середній вік $49,3 \pm 3,4$ років, які знаходились в 2018-2021 роках на лікуванні в клініці урології Запорізького медичного університету на базі КНП «Міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги» ЗМР в м. Запоріжжі. Це дозволило охопити репрезентативний контингент пацієнтів працездатного віку, у яких дана патологія має особливе клінічне значення. Для порівняння отриманих результатів та визначення контрольних значень до дослідження було залучено групу з 30 практично здорових донорів, без ознак захворювань нирок та сечовидільної системи.

В 1-у групу увійшли 85 хворих на СКХ з вперше виявленим епізодом гострого порушення пасажу сечі. У 2-у групу співставлення увійшли 45 осіб, у яких епізод гострого порушення пасажу сечі виникав 2-ва та більше разів в житті (рецидивне каменеутворення). У 3-ю контрольну групу увійшли 30 умовно здорових осіб. Серед обстежених чоловіків було 64 (49,2%), жінок - 66 (50,8%). Розподіл за статтю по групах у першій групі хворих чоловіків 42 (49,2%), жінок 43 (50,8), у другій групі чоловіків 20 (44,4%), жінок 25 (55,6%), (рис.2.1 та 2.2).



Рисунок 2.1 — Розподіл пацієнтів 1 групи в залежності від статі.

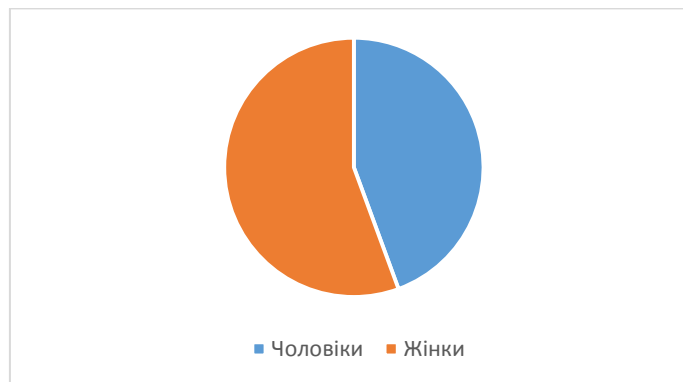


Рисунок 2.2 — Розподіл пацієнтів 2 групи в залежності від статі.

Із 130 пацієнтів з конкрементом верхньої третини сечоводу було 40 хворих (30,77%). З конкрементом середньої третини кількість пацієнтів склало 16 (12,31%), з каменем нижньої третини 74 (56,92%) особи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих з порушенням пасажу сечі по верхнім сечовим шляхам у хворих на СКХ в залежності від віку і рівня обструкції сечовода

Нозологічна одиниця	Кількість хворих та їх вік (у роках)				Всього	
	20 - 44		45- 60		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
камені в/з сечоводу	13	10%	27	20,77%	40	30,77 %
камені с/з сечоводу	8	6,15%	8	6,15%	16	12,31%
камені н/з сечоводу	29	22,31%	45	34,62%	74	56,92%
Разом	50	38,46%	80	61,54%	130	100%

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів хворі були додатково поділені на підгрупи в залежності від виду лікування: хірургічне лікування (уретероскопічна контактна літотрепсія УРС КЛТ), самостійне відходження конкременту та стентування миски нирки.

Підгрупи були сформовані для оцінки динаміки маркерів в залежності від виду лікування та визначення, при якому виді лікування вони швидше нормалізуються.

Критерії включення були:



1. Пацієнти у віці від 20 до 60 років з наявністю ниркової кольки, яка була зумовлена сечокам'яною хворобою;

2. Ниркова колька, яка була підтверджена інструментальними та додатковими методами дослідження- УЗД, комп'ютерна томографія (КТ), екскреторною урографією.

3. Виключення наявності гломерулопатії, або системні аутоімунні захворювання нирок;

4. Відсутність активної інфекції сечовивідних шляхів на момент включення, хронічної ниркової недостатності III-IV стадії (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²), системної імуносупресивної терапії протягом останніх 3 місяців, прийому нефротоксичних препаратів за останні 30 днів та інвазивних втручань на нирках/сечовивідних шляхах у межах останніх 90 днів.

5. Наявність гіпертонічної хвороби у стадії ремісії

Критерії виключення були:

1. Пацієнти віком <20 або >60 років;

2. Вагітні або лактація, хронічна ниркова недостатність, пересаджена нирка в анамнезі, первинні гломерулопатії або системні аутоімунні захворювання нирок, активні інфекції сечовивідних шляхів або системні інфекції протягом останніх 4 тижнів, обструкція, не пов'язана з конкрементом (пухлина, стриктура, вроджені аномалії), системна імуносупресивна терапія (кортикостероїди, цитостатики, біологічні препарати) протягом останніх 3 місяців, антибіотикотерапія протягом 7-14 днів до включення, отримання нефротоксичних препаратів за останні 30 днів, інвазивні втручання на нирці/сечовивідних шляхах (стентування, літотрипсія, операції) у межах 30-90 днів

Серед пацієнтів, які увійшли до обстеження (n=130) виявилась супутня патологія у стадії компенсації (табл. 2.2)



Таблиця 2.2 – Супутні захворювання досліджуваних пацієнтів

Нозологічна одиниця	1-група (n=85)		2-а група (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гіпертонічна хвороба	26	30,6%	14	31,1%
Цукровий діабет	13	15,3%	7	15,6%

у 1-й групі хворих з гіпертонічною хворобою було 26 чоловік (30,6%), з цукровим діабетом 13 (15,3%), У 2-й групі з гіпертонічною хворобою було 14 пацієнтів (31,1%), цукровий діабет у 7 чоловік (15,6%). У решти пацієнтів (n=70) супутніх захворювань не виявлено.

Загальна характеристика методів дослідження

У відповідності до вимог протоколу, затвердженого Наказом МОЗ України №1 - 1/152 від 06.03.2003 р., з метою визначення подальшої тактики лікування проводили аналіз анамнезу захворювання та життя пацієнта, зокрема уточнювали початок і тривалість хвороби, особливості її перебігу, результати попереднього консервативного лікування та його ефективність, наявність раніше виконаних оперативних втручань. Також оцінювали наявність супутніх захворювань. Дослідження загальноклінічних та біохімічних аналізів проводилось на 1-у добу при шпиталізації та 7-у добу після відновлення пасажу сечі. Дослідження молекулярних маркерів TGF- β , MCP-1, IGF-1 та IL-1 β , IL-6, IL-18 на 1-у, 7-у добу.

Особливу увагу приділяли наступним факторам:

Терміну та частоті виникнення ниркової кольки у житті.

Наявності запалення нирки.

Розміру конкременту та його розташуванню.

Наявності супутньої патології.

Фізикальне дослідження. Вимірювання артеріального тиску (АТ) для оцінки гемодинамічного статусу за допомогою механічного тонометра за методом Короткова.



Бімануальну пальпацію нирок, яка заключалась у одночасному тисненні однією рукою у попереку, а другою на передній черевній стінці під час вдиху.

Проводився симптом «постукування» шляхом легкого удару по попереку у проекції 12 ребра, та вважався позитивним при виникненні різкого болю.

Лабораторні методи дослідження. Загальний аналіз крові (ЗАК). Забір венозної крові здійснювався вранці, натщесерце. У перелік визначених показників входили: вимірювання концентрації гемоглобіну (основного переносника кисню), підрахунок кількості еритроцитів, лейкоцитів, детальне дослідження лейкоцитарної формули (відсоткового співвідношення нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів та базофілів), вимірювання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Підрахунок елементів проводився під мікроскопом (у камері Горяєва) та підрахунок лейкоцитарної формули у мазку крові.

Загальний аналіз сечі (ЗАС). Збір сечі для аналізу проводився зранку, після ретельного туалету зовнішніх статевих органів для запобігання контамінації зразка. Для дослідження використовувалася середня порція сечі, яка збиралася в стерильний одноразовий контейнер та доставлялася до клініко-доглядової лабораторії протягом 90 хвилин для запобігання розмноженню мікрофлори та зміни фізико-хімічних властивостей.

Біохімічні дослідження сироватки крові. Забір крові для біохімічного аналізу також проводився вранці натщесерце.

Визначення рівня креатиніну крові. Для кількісного виявлення креатиніну в крові застосовують метод Яффе (мкмоль/л). Перед дослідженням кров звільняли від білків. Потім додавали пікринову кислоту, яка у сполученні з шуканою речовиною давала помаранчове забарвлення. Результати аналізу вивчали на спектрофотометрі.

Визначення сечовини крові (мкмоль/л). За допомогою ферментативного методу. Сечовина вступає в реакцію з ферментами уреазі. Метод поділяється на два етапи. На першому сечовину гідролізували до аміаку. На другому етапі вимірювали кількість виділеного аміаку.



Стан печінки визначали шляхом дослідження загального білка в сироватці крові (г/л) (біуретовий метод), білірубін крові (мкмоль/л) (метод Ієндрашика), тімолової проби (Од. М) (набір «Lachema» Прага), активності аспартатамінотрансферази (АсТ) (Од/л) і аланінамінотрансферази (АлТ) (Од/л), рівень електролітів сироватки крові визначали методом плазменної фотометрії (ммоль/л). Рівень цукру крові визначали по методу Хагедора-Ієнсена (ммоль/л). Стан зсідної та антизсідної систем визначали за даними коагулограми.

Окрім того, нами проводився розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за оновленою формулою СКД-ЕРІ 2021 (без раси): $142 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{\text{Age}} \times 1.012$ [if female] де S_{cr} - сироватковий креатинін у мг/дл (для мкмоль/л: $S_{cr} [\text{мкмоль/л}] \div 88.4 = S_{cr} [\text{мг/дл}]$), (табл. 3.6): вік - у роках, стать: Жінки: κ (каппа) = 0.7, α = -0.241, S = 1.012, Чоловіки: κ (каппа) = 0.9, α = -0.302, S = 1.0 (табл. 2.3)

Таблиця 2.3 – Показники УЗД дослідження та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)

	1 група	2 група	Умовно клінічно здорові особи
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	120,6	110	122,5
Об'єм нирки (см ³)	119,1	110,0	127,0
Товщина паренхіми (мм)	16,4	11,9	17,0

У першій групі пацієнтів (n=85) середній показник швидкості клубочкової фільтрації склав 120,6 мл/хв, тоді як у другій групі (n=45) він склав 110 мл/хв

Мікробіологічні методи. Після попереднього туалету зовнішніх статевих органів здійснювався засів сечі на живильні середовища. Для чоловіків використовувалася звичайна техніка збору середньої порції сечі в стерильну ємкість, тоді як для жінок, з метою максимальної чистоти зразка та виключення потрапляння периуретральної флори, забір проводився за допомогою стерильного одноразового катетера. Отримані зразки інкубувалися, після чого проводилася



ідентифікація вирощених колоній мікроорганізмів та визначення ступеня бактеріурії (кількість колонієутворюючих одиниць - КУО в 1 мл сечі).

Додаткові методи дослідження. Ультразвукова діагностика. Дослідження нирок проводилось у всіх групах пацієнтів за допомогою сканерів «Esaote MyLab Sigma» з 5,0 МГц фазованим широкочастотним датчиком, або з 3,0-5,0 МГц фазованим датчиком змінної частоти.

Оглядова та екскреторна урографія. Оглядова та екскреторна урографія виконувалася на апараті «CalipsoF». Після попередньої перевірки на відсутність алергії на йодвмісні контрастні речовини, останні вводилися внутрішньовенно у дозі 76%-20 мл, після чого виконувалася серія рентгенівських знімків на чітко визначені моменти: на 7-й та 15-й хвилинах для оцінки швидкості накопичення та виділення контрасту. У разі виявлення ознак зниження функції нирки (затримка виділення), знімки виконували на пізніших термінах - 45, 90, 120 хвилин і навіть пізніше.

Комп'ютерна томографія. Проводили на томографі V покоління «Siemens Espiral-Helical».

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Розраховувалася непрямим методом за допомогою широко визнаної формули Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault). Формула враховує вік, масу тіла пацієнта та рівень креатиніну в сироватці крові, а для жінок застосовувався додатковий коефіцієнт 0,85. Результат виражався в мл/хв у перерахунку на стандартну площу поверхні тіла (1,73 м²).

Концентрація біомаркерів. Визначення концентрацій біомаркерів проводили імуноферментним методом за допомогою «сендвіч-варіанту» твердофазного аналізу (пг/мл).

Для вимірювання в біологічних рідинах використовували набір: TGF- β ELISA Human TGF- β -beta1. виробник: eBioscience®.

MCP-1 досліджували за допомогою набору: Human MCP-1 ELISA Kit. Виробник: Invitrogen™.



IGF-1 набір: «INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN-1 IN HUMAN SERUM». Виробник: Invitrogen®.

Прозапальні цитокіни досліджували у біологічних рідинах за допомогою: інтерлейкіни IL-1 (Набір: Quantikine® Human IL-1 RII Immunoassay. Виробник: R&D Systems).

IL-6 (Набір: Human IL-6 ProQuantum Immunoassay Kit / Human IL-6 ELISA Kit. Виробник: Invitrogen™).

IL-18 (Набір: Human IL-18 Platinum ELISA. Виробник: Bender MedSystems GmbH).

Дослідження виконували на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100 (США). Процедура включала кілька етапів: у лунки вносили зразки плазми чи сечі, після інкубації проводили багаторазове промивання для видалення невзаємодіючих компонентів. Далі вносили додаткові реагенти, що утворювали імунні комплекси з антигеном, і знову здійснювали промивання. Заключний етап передбачав додавання колориметричного реагенту, після чого вимірювали оптичну щільність зразків спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм. Отримані значення виражали у пікограмах на мілілітр (пг/мл) [10].

2.3 Методи лікування

Клінічне керування пацієнтами із порушенням пасажу сечі (ППС), спричиненим сечокам'яною хворобою (СКХ), здійснювалося в строгій відповідності до принципів сучасної доказової медицини. Як базовий керівний документ було обрано офіційну клінічну настанову «Сечокам'яна хвороба» (настанова 00238), розроблену DUODECIM Medical Publications, Ltd., яка є частиною національного арсеналу медичних рекомендацій та доступна за посиланням: [<https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3126>]. Використання цієї настанови забезпечило стандартизований, науково обґрунтований підхід до усіх



етапів лікувального процесу, від первинної діагностики до вибору оптимальної методики терапії, мінімізуючи суб'єктивність у прийнятті рішень.

Для досягнення максимальної ефективності та індивідуалізації терапії, пацієнтів першої та другої групи додатково було розподілено на три чітко визначені клінічні групи. Критерієм поділу виступив метод лікування-оперативний (УРС КЛТ), стентування та консервативне лікування.

2.4 Консервативне лікування пацієнтів 1 групи

Консервативне лікування пацієнтів першої групи (n=85) у яких гостре порушення відтоку сечі проявляло себе нападом ниркової коліки (НК), яка виникла вперше в житті. Першим кроком на гострому етапі була швидка та повна ліквідація вираженого больового синдрому, який порушує загальний стан пацієнта. З метою досягнення анальгетичного ефекту застосовувалася комбінована схема медикаментозної терапії: у якості основного засобу використовувався диклофенак, який вводився внутрішньом'язово в дозі 3,0 мл. Одночасно проводилося внутрішньовенне повільне у розведенні у фіз.розчину 0,9% введення дротаверину у дозі 2,0 мл. Для більш швидкого купування НК внутрішньовенно вводився метамізол натрію (анальгін) у дозі 2,0 мл. У разі недостатнього ефекту або при інтенсивному больовому синдромі додатково застосовувався кеторолака трометаміну (1 мл) внутрішньом'язово або комбінованого спазмолітика пітофенону гідрохлориду (5 мл) внутрішньовено. Одночасно з заходами невідкладної допомоги, з перших днів призначалася пероральна профілактична терапія, для запобігання повторним нападам ниркової коліки та створення умов для спонтанного відходження дрібних конкрементів. Цистенал призначався по 12 крапель під язик 3 рази на добу. Тамсулозин призначався в дозі 0,4 мг один раз на добу. При неможливості швидко купувати напад ниркової кольки проводилося дренування ниркової миски шляхом стентування.



Таким чином, консервативна терапія у пацієнтів із першим епізодом обструкції була спрямована на усунення болю, відновлення пасажу сечі та створення умов для самостійного відходження каменя, що дозволило уникнути інвазивних втручань у значної частини хворих.

2.5 Консервативне лікування пацієнтів 2 групи

Консервативне лікування пацієнтів другої групи (n=45) в яку увійшли пацієнти які в анамнезі мали два та більше епізодів ниркової коліки. Окрім усіх заходів, описаних для першої групи, у цій групі хворих проводилась профілактика інфекційно-запальних ускладнень. Профілактична антибактеріальна терапія (після відновлення пасажу сечі з ураженої нирки), з метою санації сечових шляхів та попередження гострого запалення призначалися нітрофурани, фурагін розчинний у дозі 50 мг 3 рази на добу протягом 10 діб або нітроксолін у дозі 2 пігулки (100 мг) 4 рази на добу протягом 10 діб. При відсутності позитивного ефекту проводилось хірургічне лікування.

Всім пацієнтам, незалежно від групи, проводився комплекс загальнопідтримуючих заходів. Інфузійна терапія щоденно, протягом 3-5 діб внутрішньовенно крапельно вводилося 200,0 мл розчину NaCl 0,9% з дротаверином у дозі 2,0 мл. Фізіотерапевтичне супроводження з метою створення спазмолітичного ефекту. Ампліпульстерапія на проекцію ураженого сечовода. ДМВ-терапія на проекцію нирки з боку ураження. Фізіопроцедури проводилися щоденно, курсом, згідно загальноприйнятих методичних рекомендацій.

2.6 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного пакету Statistica (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Описова статистика представлена у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху Me [Q1–Q3]. Нормальність



розподілу визначали тестом Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk test). Порівняння показників до та після лікування в межах однієї групи виконували за допомогою критерію Вілкоксона для парних порівнянь (Wilcoxon signed-rank test). Міжгрупове порівняння незалежних проводили за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Кореляційний аналіз змін концентрацій дослідних маркерів та величини ефекту розраховували з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена. Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$. Для перевірки стійкості основних результатів виконували аналіз чутливості шляхом послідовного виключення найбільш екстремальних значень.



РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОФІБРОТИЧНИХ МАРКЕРІВ

3.1 Результати обстеження та лікування пацієнтів

Всім хворим, які були включені у дослідження, згідно з локальним протоколом обстеження, було проведено комплексне дослідження: фізикальний огляд, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічні дослідження) та інструментальні методи (УЗД нирок, оглядова та екскреторна урографія, комп'ютерна томографія). У пацієнтів обох груп наявність ниркової кольки спричиненою конкрементом була підтверджена ультразвуковим та рентгенологічними методами.

Дослідження загальноклінічних та біохімічних аналізів проводилось на 1-у добу при госпіталізації на та 7-у. Дослідження молекулярних маркерів на 1-у і 7-у добу. За норму вважались лабораторні показники у 30 донорів.

Найбільш частим клінічним проявом був нападopodobний біль, який зустрічався у 100% випадків, іррадіація болю по сечоводу та в статеві органи у хворих були у 103-х (83%) випадках. Еритроцитурія виявилась у 99 (79,8%) осіб. Серед хворих характерна поведінка пацієнта (рухове збудження) була у 94 (75,8%) хворих. Порушення сечовиділення у першій основній підгрупі спостерігалось у 80 хворих (64,5%) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Клінічні прояви ниркової кольки у хворих

Клінічний прояв	Кількість хворих та їх вік (у роках)				Всього	
	20 - 44		45- 60		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Еритроцитурія	40	80%	59	73,8%	99	(79,8%)
Рухове збудження	35	70%	59	73,8%	94	(75,8%)
Порушення сечовиділення	30	60%	50	62,5%	80	(64,5%)



У хворих I-ї (n 85) та II -ї (n 45) групи у показниках загального аналізу сечі не було виявлено підвищення кількості лейкоцитів відносно фізіологічної норми (табл.3.2).

Таблиця 3.2 – Показники сечі у хворих при порушенні пасажу сечі у хворих на сечокам'яну хворобу

Нозологічна одиниця	Кількість лейкоцитів в полі зору				Ступінь бактеріурії (тис. у 1 мл)			
	1-а група (n=85)		2-а група (n=45)		1-а група (n=85)		2-а група (n=45)	
	до 5 л. абс.(%)	до 50 абс. (%)	до 5 л. абс. (%)	до 50 л. абс.(%)	10 ⁵ абс. (%)	10 ⁴ абс.(%)	10 ⁵ абс. (%)	10 ⁴ абс. (%)
СКХ	85 (95,3%)	0 (100%)	45 (95,6%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 100%)

Загальний аналіз сечі (ЗАС). Збір сечі для аналізу проводився зранку, після ретельного туалету зовнішніх статевих органів для запобігання контамінації зразка. Для дослідження використовувалася середня порція сечі, яка збиралася в стерильний одноразовий контейнер та доставлялася до клініко-доглядової лабораторії протягом 90 хвилин для запобігання розмноженню мікрофлори та зміни фізико-хімічних властивостей. Критерії оцінки результатів були категоризовані як добрі, задовільні та незадовільні. Добрими, зокрема, вважалися результати при наявності лише 4-5 лейкоцитів у полі зору мікроскопа, що вкладається у межі фізіологічної норми.

При проведенні бактеріологічного засіву сечі в обох групах росту патологічної мікрофлори не виявлено. Відповідно до чинних клінічних настанов (наказ №535), результати інтерпретувалися наступним чином: менше 10³ КУО/мл розцінювалося як мікробне забруднення без клінічного значення; 10³ - 10⁴ КУО/мл - як сумнівний результат, що потребує повторення; показник $\geq 10^5$ КУО/мл (100 000 та більше) - як достовірна, клінічно значуща бактеріурія, що свідчить про інфекцію сечових шляхів за наявності симптоматики. Додатково для всіх виявлених мікроорганізмів



визначалася чутливість до антибіотиків (антибіограма), що є критично важливим для призначення раціональної етіотропної терапії.

Ультразвукове дослідження нирок проводилось у всіх групах пацієнтів за допомогою сканерів «Esaote MyLab Sigma» з 5,0 МГц фазованим широкочастотним датчиком, або з 3,0-5,0 МГц фазованим датчиком змінної частоти, що дозволило отримати високоякісне зображення паренхіми нирок, чашково-мискової системи, виміряти розміри органів, виявити наявність конкрементів (каменів) та оцінити стан паранефральної клітковини (рис. 3.3). Динамічне спостереження проводилося у двомірному (2D) режимі.



Рисунок 3.1 — Діагностика верхніх сечових шляхів.

При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) у пацієнтів молодого віку 1-ї групи, а саме від 20 до 44 років, було детально проаналізовано локалізацію конкрементів у різних відділах сечоводу. Конкремент верхньої третини сечоводу було виявлено у 8 осіб, що становило 9,41% від загальної кількості обстежених. Каміні середньої третини сечоводу діагностовано у 5 пацієнтів (5,88%), тоді як найбільша кількість випадків припадала на нижню третину сечоводу, у 19 пацієнтів (22,35%) (табл. 3.3).



2527116139666848

Таблиця 3.3 – Локалізація конкрементів в залежності від віку у I-й групі

Нозологічна одиниця	Кількість хворих та їх вік (у роках)				Всього	
	20 - 44		45- 60		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
камені в/з сечоводу	8	9,41%	18	21,18%	26	30,59%
камені с/з сечоводу	5	5,88%	5	5,88%	10	11,76%
камені н/з сечоводу	19	22,35%	30	35,29%	49	57,65%
Разом	32	37,65%	53	62,35%	85	100%

Таким чином, у молодшій віковій групі простежувалася тенденція до більш частого виявлення конкрементів саме у дистальному відділі сечоводу, що може бути пов'язано з анатомо-функціональними особливостями уродинаміки та фізіологічними зонами звуження сечоводу.

У хворих старшої вікової категорії (від 45 до 60 років) розподіл локалізації конкрементів мав дещо інший характер. Конкременти верхньої третини сечоводу було виявлено у 18 пацієнтів (21,18%), що свідчить про більшу частоту проксимальної локалізації порівняно з молодшою віковою групою. Камені середньої третини сечоводу зустрічалися у 5 випадках (5,88%), тоді як у нижній третині сечоводу вони були діагностовані у 30 пацієнтів (35,29%), (табл. 3.4).

Під час проведення ультразвукового дослідження у хворих II -ї групи, віком від 20 до 44 років найменша кількість конкрементів була виявлена у верхній третині сечоводу, у 4 пацієнтів, що становило 8,89%. Камені середньої третини сечоводу діагностовано у 3 осіб (6,67%). Найбільш поширеною локалізацією в даній віковій групі була нижня третина сечоводу, де конкременти спостерігалися у 10 пацієнтів (22,22%).

Результати свідчать про те, що серед пацієнтів молодшої вікової категорії переважає локалізація каменів у дистальному відділі сечоводу. У пацієнтів віком від 45 до 60 років структура локалізації конкрементів також характеризувалася переважанням нижньої третини сечоводу. Так, камені верхньої третини були



2527116139666848

виявлені у 10 хворих (22,22%), тоді як у середній третині вони зустрічалися у 3 пацієнтів (6,67%). Найбільшу частку становили конкременти нижньої третини сечоводу, 15 випадків (33,33%), (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Локалізація конкрементів в залежності від віку у II -й групі

Нозологічна одиниця	Кількість хворих та їх вік (у роках)				Всього	
	20 - 44		45- 60		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
камені в/з сечоводу	4	8,89%	10	22,22%	14	31,11%
камені с/з сечоводу	3	6,67%	3	6,67%	6	13,33%
камені н/з сечоводу	10	22,22%	15	33,33%	25	55,56%
Разом	17	37,78%	28	62,22%	45	100%

Таким чином, отримані результати демонструють, що незалежно від вікової категорії пацієнтів, найчастіше конкременти локалізуються у нижньому відділі сечоводу. Отримані дані можуть свідчити про вікові особливості перебігу сечокам'яної хвороби, а також про можливий вплив тривалості захворювання, метаболічних порушень і супутньої патології на локалізацію конкрементів.

При проведення УЗД, обстеження проводилося в положенні лежачи на спині, на боці і, при необхідності, у вертикальному положенні, що забезпечувало оптимальну візуалізацію нирок та зменшувало вплив кишкових газів. Дослідження проводилося в поздовжній, поперечній та косій площинах. У ході ультразвукового дослідження оцінювалися такі параметри як, розміри нирок (довжина, ширина, товщина), товщина паренхіми, контури та форма нирок, ехогенність кіркового та мозкового шарів, диференціацію кірково-мозкового шару, стан чашково-милкової системи. Дослідження проводили натщесерце з метою зменшення впливу кишечника на якість візуалізації.

Особлива увага приділялася оцінці ехогенності паренхіми та ектазії чашково-мискової системи, що є важливим критерієм порушення відтоку сечі та змін



функції нирки. Ступінь дилатації визначалася за загальноприйнятими ультразвуковими критеріями.

За результатами ультразвукового дослідження у пацієнтів першої групи (n=85) було встановлено, що середній об'єм нирки становив $119,1\text{см}^3$, що відповідало віковій нормі та не супроводжувалося вираженими структурними змінами. Товщина паренхіми в цій групі складала в середньому 16,4 мм, що також свідчило про збереження функціонального резерву органа та відсутність грубих морфологічних перебудов. Ехоструктура ниркової тканини залишалася відносно однорідною, без ознак значного підвищення ехогенності або деформації чашково-мискової системи.

Натомість у пацієнтів другої групи (45 осіб) було виявлено достовірне зменшення розмірів нирки, що супроводжувалося структурними змінами паренхіми. Середній об'єм ураженої нирки становив $110,0\text{ см}^3$, що було суттєво менше порівняно як із показниками умовно клінічно здорових осіб, так і з аналогічними даними пацієнтів першої групи. Товщина паренхіми зменшувалася в середньому до 11,9 мм, що свідчило про її потоншення та втрату функціонально активної тканини. Окрім цього, відзначалося підвищення ехогенності ниркової тканини II–III ступеня за класифікацією Nricak et al., що є характерною ультразвуковою ознакою хронічних структурних змін, у тому числі фіброзу та склерозування паренхіми [67].

Виявлені ультразвукові ознаки узгоджувалися з результатами молекулярно-біохімічних досліджень, які демонстрували активацію каскаду патобіохімічних реакцій, притаманних інтерстиціальному фіброзу. Зокрема, відзначалося посилення процесів запалення, оксидативного стресу, активація фібробластів та надмірне накопичення компонентів позаклітинного матриксу. Сукупність цих змін свідчила про формування морфофункціональних порушень, що мають прогресуючий характер і можуть призводити до поступового зниження функції нирки [33].



Водночас заслуговує на увагу той факт, що у пацієнтів першої групи, незважаючи на відсутність чітких сонографічних ознак фібротичних змін, також було зафіксовано подібні молекулярні порушення. Це може свідчити про ранню фазу формування фіброзу, коли структурні зміни ще не візуалізуються за допомогою стандартних методів ультразвукової діагностики. Крім того, не виключається можливість субклінічного перебігу патологічного процесу, при якому біохімічні та молекулярні зрушення передують морфологічним проявам. Таким чином, поєднання інструментальних і лабораторних методів дослідження дозволяє більш повно оцінити стадію та активність патологічного процесу, а також своєчасно прогнозувати ризик прогресування інтерстиціального фіброзу ниркової тканини.

Оглядова урографія дозволяє виявити рентгенпозитивні камені, оцінити їх локалізацію, кількість та розміри. Екскреторна урографія, яка виконувалась після внутрішньовенного введення рентгенконтрастної речовини, дає інформацію про анатомію сечових шляхів та функціональний стан нирок. Затримка виділення контрасту, ектазія сечоводу вище місця обструкції дозволяє оцінити ступінь порушення уродинаміки. Однак цей метод є інвазивним він пов'язаний з променевим навантаженням та можливим ризиком алергічних реакцій на контрастну речовину, а також має обмежену чутливість при зниженій функції нирок

Оглядова та екскреторна урографія була спрямована на визначення скелетотопії нирок, їх контурів та виявлення рентгенконтрастних конкрементів у проекції нирок та сечоводів. Екскреторна урографія була основним методом оцінки видільної функції нирок та прохідності сечових шляхів. Після попередньої перевірки на відсутність алергії на йодвмісні контрастні речовини, останні вводилися внутрішньовенно у дозі 76%- 20 мл, після чого виконувалася серія рентгенівських знімків на чітко визначені моменти: на 7-й та 15-й хвилинах для оцінки швидкості накопичення та виділення контрасту. У разі виявлення ознак



зниження функції нирки, знімки виконувалися на пізніших термінах - 45, 90, 120 хвилин і навіть пізніше.

На сьогодні КТ без використання контрастної речовини вважається «золотим стандартом» діагностики СКХ. Вона має найвищу чутливість (95-98%) та специфічність (96-100%) для виявлення будь-яких типів каменів, включаючи рентгеннегативні, незалежно від їх розміру та локалізації. КТ дозволяє точно виміряти розміри каменя в трьох проекціях, визначити його щільність в одиницях Хаунсфілда, що має прогностичне значення для ефективності літотрипсії, оцінити анатомію нирок та навколишніх тканин, а також виявити непрямі ознаки обструкції. Виконання комп'ютерної томографії органів заочеревинного простору проводилося з метою уточнення наявності та локалізації конкременту і його щільності без використання контрастної речовини.

Згідно з результатами рентгенологічних методів дослідження було встановлено розміри та розташування конкрементів. У віці від 20 до 44 років у верхній третині сечоводу конкремент у 13 (10%) у середній третині 8 (6,15%) та у нижній третині сечоводу 29 (22,31%). У хворих у віці від 45 до 60 років конкремент верхньої третини бів виявлен у 27 (20,77%), середньої третини 8 (6,15%), нижньої третини сечоводу 45 (34,62%).

Особливу увагу було приділено дослідженню молекулярно-біологічних механізмів, які залучені у патогенезі обструктивного ураження нирок. Визначення концентрацій біомаркерів проводили імуноферментним методом за допомогою «сендвіч-варіанту» твердофазного аналізу на імуноферментному комплексі. Для цього використовували 96-ямкові мікропланшети, дно яких було вкрито моноклональними антитілами, специфічними до кожного з досліджуваних маркерів.

Процедура включала кілька етапів: у лунки вносили зразки плазми чи сечі, після інкубації проводили багаторазове промивання для видалення компонентів які не взаємодіяли. Далі вносили додаткові реагенти, що утворювали імунні комплекси з антигеном, і знову здійснювали промивання. Заключний етап передбачав



додавання колориметричного реагенту, після чого вимірювали оптичну щільність зразків спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм. Отримані значення виражали у пікограмах на мілілітр (пг/мл) для TGF- β , MCP-1 та IGF-1, IL-1 β , IL-6, IL-18. [10].

Забір біологічного матеріалу здійснювався двічі: у перший день від початку лікування та на сьому добу. Плазму крові отримували зі стандартного венозного доступу, зразки сечі відбирали під час збору загального аналізу сечі. Для цього визначали концентрацію таких біомаркерів, як: TGF- β , MCP-1 та IGF-1, IL-1 β , IL-6, IL-18.

Таким чином, вибір саме цих трьох маркерів був обґрунтований їхньою роллю у ключових патофізіологічних процесах: запаленні, фіброзі та регенерації ниркової тканини. Комплексне дослідження TGF- β , MCP-1 та IGF-1 дозволяє оцінити баланс між пошкодженням і відновленням, а також прогнозувати можливі наслідки для функції нирки у віддаленому періоді.

З метою вивчення імунозапальних механізмів, що лежать в основі обструктивних уражень нирок, було обрано для дослідження низку біомаркерів - інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6) та інтерлейкін-18 (IL-18). Дослідження проводили також проводили імуноферментним методом за допомогою «сендвіч-варіанту» твердофазного аналізу. Вивчення включало декілька етапів: у лунки вносили зразки плазми або сечі, після інкубації проводили багаторазове промивання для видалення невзаємодіялих компонентів. Далі вносили додаткові реагенти, що утворювали імунні комплекси з антигеном, і знову здійснювали промивання. Заключний етап передбачав додавання колориметричного реагенту, після чого вимірювали оптичну щільність зразків спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм. Отримані значення виражали у пікограмах на мілілітр (пг/мл) [10].

Таким чином, вибір саме цих трьох інтерлейкінів був обґрунтований їх ключовою роллю у процесах гострого запалення, імунної активації та ушкодження ниркової тканини. Дослідження їх концентрацій дозволяло не лише оцінити



активність патологічного процесу, а й прогнозувати перебіг хвороби та можливість переходу гострої обструкції у хронічні зміни.

Забір біологічного матеріалу здійснювався двічі: на перший день після госпіталізації та на сьому добу після відновлення пасажу сечі. Проводили аналіз як плазми крові, так і сечі, що забезпечувало можливість виявлення системних та локальних змін.

Консервативно-очікувальна тактика виявилася успішною у 30 (23.1%) пацієнтів, у яких відбулося самостійне відходження конкремента (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Розподіл пацієнтів в залежності від виду лікування

Методи видалення конкрементів	1-група (n=85)		2-а група (n=45)		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
УРС+КЛТ	60	70.6%	31	68,9	91	70.0%
Стентування сечоводу	5	5.9%	4	8,9	9	6.9%
Самостійне відходження конкремента	20	23.5%	10	22,2	30	23.1%
Разом	85	100	45	100	130	100%

Хворим у яких був виявлений конкремент з низькою вірогідністю самостійного відходження > 10 мм або < 10 мм, який протягом 3- 7 діб не відходив самостійно, проводилось хірургічне лікування в об'ємі УРС УЛТ.

Уретерореноскопія з контактною літотрипсією (УРС+КЛТ) була виконана у 91 випадках (70.0%). Операція проводилася під спиномозковою анестезією за допомогою уретерореноскопа KARL- STORZ 27002L. 9,5 Fr., довжина 43 см. Ефективність лікування була 100%.

У 15 випадках (11,5%) традиційна медикаментозна терапія не призвела до покращення стану, ниркова коліка не була купована або часто рецидивувала. Таким хворим проводилося стентування миски з боку ураження як самостійна або підготовча процедура до подальшого хірургічного лікування. Стентування миски було виконано за допомогою операційного цистоскопу KARL STORZ 27026VA Fr



22 та стент KMP5F242 (Balton). Встановлення стента дозволило миттєво відновити прохідність сечовода та усунути больовий синдром.

Таким чином, лікувальна стратегія при порушенні пасажу сечі на тлі сечокам'яної хвороби реалізовувалася як багатокомпонентний, поетапний процес. Він розпочинався з консервативного лікування, спрямованого на швидке полегшення стану пацієнта, профілактики ускладнень та сприяння спонтанному відходженню каменя. При неефективності консервативних заходів або за наявності прямих показань здійснювався плавний перехід до сучасних малоінвазивних ендouroлогічних технологій, які дозволяють радикально усунути причину обструкції, зберігаючи при цьому функцію органу та мінімізуючи травматичність втручання. Такий диференційований підхід забезпечив високий рівень ефективності та безпеки лікування.

Таким чином, консервативне лікування пацієнтів із рецидивним нефролітіазом було більш активним у плані профілактики інфекційних ускладнень, що зумовлено вищим ризиком розвитку запальних процесів у нирках на тлі повторних епізодів обструкції та структурних змін паренхіми.

Таким чином, інструментальні та лабораторні дані свідчать про відсутність активного інфекційно-запального процесу у обстежених хворих, а виявлені структурні зміни нирки у пацієнтів другої групи корелюють з хронічним перебігом захворювання та ризиком розвитку тубулоінтерстиційного фіброзу.

3.2 Динаміка профіброгених маркерів у плазмі крові та сечі у хворих 1-ї групи

Аналіз профіброгених маркерів у пацієнтів 1 групи (n=85) показав їх підвищення у всіх досліджуваних осіб. Так, на початку лікування концентрація TGF- β в сечі становила 11,9 пг/мл, що достовірно перевищувало норму ($p < 0,05$). Через 7 діб після нормалізації пасажу сечі рівень маркера продовжував зростати і



був на 26% вищим порівняно з 1-ю добою. Динаміка TGF- β у плазмі крові була подібною із помітним приростом на 7-у добу (табл.3.6).

Таблиця 3.6 – Вміст TGF- β у сечі та плазмі крові пацієнтів першої групи з ГОВСШ на 1 та 7 добу спостережень

Групи хворих Me (Q1-Q3)	TGF- β , пг/мл	
	сеча	плазма
Умовно здорові особи (n=30).	3,1(1,5;4,2)	5,0(3,7;6,9)
ГОВСШ 1 доба (n=85)	11,9(9,1;13,3)*	8,4(6,2;11,4)*
ГОВСШ 7 доба (n=85)	15,9(12,1;17,7)**	18,3(16,1;21,4)**

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою здорових донорів
** $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами на 1 добу спостережень.

Концентрація MСР-1 у сечі на початку лікування становила 257,6 пг/мл ($p < 0,05$), що перевищувало норму більш ніж на 40%. Під час медикаментозної терапії та відновлення уродинаміки рівень MСР-1 у сечі підвищився до 297,6 пг/мл на 7-у добу ($p < 0,05$). У плазмі крові приріст цього маркера був ще більш вираженим, особливо на 7-у добу (понад 15% вище порівняно з рівнями в сечі) (табл.3.7).

Таблиця 3.7 – MСР-1 у сечі та плазмі крові пацієнтів першої групи з ГОВСШ на 1 та 7 добу спостережень

Групи хворих Me (Q1-Q3)	MСР-1, пг/мл	
	сеча	плазма
Умовно здорові особи (n=30)	155,4(131,1;170,5)	170,1(160,1;192,7)
ГОВСШ 1 доба (n=85)	257,6(220,1;281,4)*	301,7(288,4;330,7)*
ГОВСШ 7 доба (n=85)	297,6(271,2;315,6)**	350,4(320,1;368,2)**

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою здорових донорів
** $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами на 1 добу спостережень.

Рівень IGF-1 на 1-шу добу лікування достовірно перевищував норму (14,3 пг/мл, $p < 0,05$). Проте динаміка його збільшення була менш вираженою порівняно з TGF- β та MСР-1. На 7-у добу після відновлення пасажу сечі та консервативної терапії концентрація IGF-1 у крові та сечі зросла незначно на 12% порівняно з



попереднім терміном. Аналіз плазми показав незначне збільшення маркера на 7-у добу порівняно з 1-ю добою, без статистично значущих змін (табл.3.8).

Таблиця 3.8 – IGF-1 у сечі та плазмі крові пацієнтів першої групи з ГОВСШ на 1 та 7 добу спостережень

Групи хворих Me (Q1-Q3)	IGF-1, пг/мл	
	сеча	плазма крові
Умовно здорові особи (n=30)	6,3(5,1;7,8)	7,4(6,2;8,9)
ГОВСШ 1 доба (n=85)	14,3(13,7;15,5)*	18,2(16,5;20,2)*
ГОВСШ 7 доба (n=85)	16,6(16,2;19,4)	19,6(17,7;21,4)

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою здорових донорів

** $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами на 1 добу спостережень.

У 30 умовно здорових осіб медіана IGF-1 у сечі становила 6,3 (5,1; 7,8) пг/мл, у плазмі рівень 7,4 (6,2; 8,9) пг/мл. У пацієнтів із гострою обструкцією верхніх сечових шляхів (ГОВСШ) на 1 добу спостереження рівень IGF-1 у сечі зріс до 14,3 (13,7; 15,5) пг/мл, а в плазмі до 18,2 (16,5; 20,2) пг/мл, що статистично достовірно вище порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,05$). На 7 добу у тих самих пацієнтів рівень IGF-1 у сечі становив 16,6 (16,2; 19,4) пг/мл, у плазмі 19,6 (17,7; 21,4) пг/мл. При цьому статистично значущих відмінностей між показниками на 1 та 7 добу не виявлено

Аналіз концентрацій IL-1 β , IL-6 та IL-18 у крові та сечі пацієнтів першої групи із гострою обструкцією верхніх сечових шляхів продемонстрував динамічні зміни цих показників у порівнянні зі здоровими донорами (табл 3.9).



Таблиця 3.9 – Вміст ІЛ-1 β у сечі та плазмі крові пацієнтів першої групи із ГОВСШ на 1 та 7 добу спостережень

Групи хворих Me (Q1-Q3)	ІЛ-1 β , пг/мл	
	сеча	плазма крові
Умовно здорові особи (n=30)	4,4(3,7;5,1)	6,7(4,8;7,2)
ГОВСШ1 доба (n=85)	85,2(77,9;86,5)*	33,7(27,4;37,3)*
ГОВСШ 7 доба (n=85)	31,4(29,7;33,8)**	15,2(12,2;17,4)**

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою здорових донорів

** $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами на 1 добу спостережень.

На 1 добу спостерігалось різке підвищення концентрацій ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-18 у сечі відповідно у 18,4; 39,2 та 13 разів, а у плазмі - відповідно у 4,2; 153,5 та 32,8 рази. На 7 добу спостерігається поступове зниження рівнів досліджуваних інтерлейкінів, проте не відбулося повної нормалізації цих показників до рівня здорових осіб. Зокрема, ІЛ-6 у плазмі зменшилася у 8,8 раза, ІЛ-1 β - у 2,2 раза, а найповільніша динаміка зниження спостерігалася у ІЛ-18 як у сечі, так і у плазмі (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – ІЛ-6 у сечі та плазмі крові пацієнтів першої групи із ГОВСШ на 1 та 7 добу спостережень

Групи хворих Me (Q1-Q3)	ІЛ-6, пг/мл	
	сеча	плазма крові
Умовно здорові особи (n=30)	3,2(2,5;4,0)	6,0(5,1;7,4)
ГОВСШ1 доба (n=85)	128,6(115,4;137,2)*	927,1(901,7;958,4)*
ГОВСШ 7 доба (n=85)	34,8(31,1;38,5)**	104,84(92,5;120,8)**

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою здорових донорів

** $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами на 1 добу спостережень.

У 30 умовно здорових осіб медіана ІЛ-6 у сечі становила 3,2 (2,5; 4,0) пг/мл, у плазмі рівень 6,0 (5,1; 7,4) пг/мл. У пацієнтів із гострою обструкцією верхніх сечових шляхів на 1 добу спостереження рівень ІЛ-6 у сечі різко зріс до 128,6 (115,4; 137,2) пг/мл, а у плазмі до 927,1 (901,7; 958,4) пг/мл, що статистично



достовірно вище порівняно з групою здорових донорів ($p < 0,05$). На 7 добу відбулося значне зниження показників, рівень ІЛ-6 у сечі становив 34,8 (31,1; 38,5) пг/мл, у плазмі дорівнював 104,84 (92,5; 120,8) пг/мл, причому ці зміни порівняно з 1 добою є статистично значущими ($p < 0,05$).

Таблиця 3.11 – ІЛ-18 у сечі та плазмі крові пацієнтів першої групи із ГОВСШ на 1 та 7 добу спостережень

Групи хворих Me (Q1-Q3)	ІЛ-18, пг/мл	
	сеча	плазма крові
Умовно здорові особи (n=30)	57,2(46,8;61,3)	140(137,2;145,8)
ГОВСШ1 доба (n=85)	800,5(752,4;823,3)*	600,7(511,9;625)*
ГОВСШ 7 доба (n=85)	354,8(337,6;372,4)**	311,1(288,4;345,9)**

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою здорових донорів

** $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами на 1 добу спостережень.

У групі умовно здорових осіб медіана ІЛ-18 у сечі становила 57,2 (46,8; 61,3) пг/мл, у плазмі вміст 140,0 (137,2; 145,8) пг/мл. У пацієнтів із ГОВСШ на 1 добу спостереження рівень ІЛ-18 у сечі різко підвищився до 800,5 (752,4; 823,3) пг/мл, а в плазмі до 600,7 (511,9; 625,0) пг/мл, що статистично достовірно вище порівняно з групою здорових донорів ($p < 0,05$). На 7 добу відбулося зниження показників: рівень ІЛ-18 у сечі становив 354,8 (337,6; 372,4) пг/мл, у плазмі рівень 311,1 (288,4; 345,9) пг/мл, причому ці зміни порівняно з 1 добою є статистично значущими ($p < 0,05$).

У групі здорових донорів концентрації досліджуваних цитокінів були низькими та відповідали фізіологічним показникам ІЛ-1 β у сечі становив 4,4 пг/мл, у плазмі 6,7 пг/мл; ІЛ-6 у сечі -3,2 пг/мл, у плазмі -6,0 пг/мл; ІЛ-18 у сечі -57,2 пг/мл, у плазмі -140 пг/мл.

Таким чином, у пацієнтів із першим у житті епізодом гострої обструкції спостерігається суттєва активація профіброгенних механізмів уже на першу добу захворювання. Найбільш виражену динаміку демонструють TGF- β та MCP-1, рівні яких продовжують зростати до 7-ї доби після відновлення пасажу сечі. Це свідчить



про те, що репаративні та фіброгенні процеси запускаються вже на ранніх етапах обструкції і можуть тривати навіть після відновлення пасажу сечі.

3.3 Порівняння маркерів в залежності від виду лікування у 1-й групі

Аналіз профіброгенних маркерів у пацієнтів у групі УРС КЛТ показав їх суттєве підвищення порівняно з нормою. На початку лікування концентрація TGF- β у сечі становила 12,5 пг/мл, що достовірно перевищувало норму ($p < 0,01$). Через 7 діб після контактної літотрипсії рівень маркера продовжував зростати і був на 18 % вищим порівняно з 1-ю добою. Динаміка TGF- β у плазмі крові була подібною, на 7-му добу його концентрація зросла майже вдвічі відносно першого дня ($p < 0,05$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Порівняння маркерів в залежності від виду лікування у 1-й групі

Групи хворих Me (Q1-Q3)	TGF- β , пг/мл			
	сеча		плазма крові	
Здорові	3,1(1,5 4,2)		5 (3,7 6,9)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	12,5(9,5 14,8)*	14,8(12,5 17)	9,1 (7 11,5)	16,9(14,8 19,5)*
Самостійне відходження	10,8(8,9 12,6)	13,5(11,8 15,6)	7,9 (6,5 9,8)	15,5 (13,8 17,8)
Стентування сечоводу	13,8(11,2 16)*	16,5(14,2 18,8)*	9,8 (8 12,2)*	18,8 (16,5 21,4)*

Примітки: * $p < 0.05$ статистично значимо.

Рівень МСР-1 у сечі на початку лікування сягав 270 пг/мл ($p < 0,05$), що перевищувало норму на 74 %. Після відновлення уродинаміки на 7-му добу він підвищився до 290 пг/мл. У плазмі крові приріст МСР-1 був більш вираженим, на 7-му добу він досягав 340 пг/мл, що на 8 % вище, ніж на 1-шу добу ($p < 0,05$) (табл. 3.13).



Таблиця 3.13 – Порівняння маркерів в залежності від виду лікування у 1-й групі

MCP-1, пг/мл				
Me (Q1-Q3)	сеча		Плазма крові	
Умовно здорові	155,4(131,1; 170,5)		170,1(160,1;192,7)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	270 (240; 300)	290 (265; 315)	315 (290; 340)	340 (320; 365)*
Самостійне відходження	245 (220; 270)	276 (250; 300)	290 (270; 315)	320 (300 350)
Стентування сечоводу	285 (255; 315)*	310 (285;340)*	330 (300; 370)*	370 (340 ;405)*

Примітки: * $p < 0.05$ статистично значимо.

Концентрація IGF-1 на 1-шу добу достовірно перевищувала норму (15,0 пг/мл, $p < 0,01$). На 7-му добу після літотрипсії рівень IGF-1 у сечі зростав незначно на 8 %, а в плазмі залишався стабільно високим (19,0 пг/мл) зі збереженням статистичної значущості ($p < 0,05$) (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Порівняння маркерів в залежності від виду лікування у 1-й групі

IGF-1, пг/мл				
Me (Q1-Q3)	сеча		Плазма крові	
Здорові	6,3 (5,1; 7,8)		7,4 (6,2; 8,9)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	15 (13,5; 16,8)*	16,2 (14,8; 18)	19 (17; 21,5)	19 (17,5; 21,5)*
Самостійне відходження	13,5 (12; 15)	15,5 (14; 17)	17,5 (16; 19,5)	18,5 (17; 20,5)
Стентування сечоводу	15,8 (14; 17,5)*	17,2 (15,8; 19,4)	20,5(18,5; 23)*	21 (19,5; 24)

Примітки: * $p < 0.05$ статистично значимо.

У пацієнтів групи самостійного відходження конкременту на 1-шу добу TGF- β у сечі становив 10,8 пг/мл, що перевищувало норму в 3,5 раза, а на 7-му добу зріс до 13,5 пг/мл (+25 %). У плазмі крові динаміка була аналогічною: з 7,9 до 15,5 пг/мл



(майже двократне зростання). MCP-1 у сечі на початку лікування сягав 245 пг/мл (на 58 % вище норми), на 7-му добу – 276 пг/мл, збільшився на 12,5 %. У плазмі крові його рівень підвищився з 290 до 320 пг/мл, збільшився на 10 %. Концентрація IGF-1 у сечі на 1-шу добу становила 13,5 пг/мл ($p < 0,05$), на 7-му добу – 15,5 пг/мл, збільшився на 15 %; у плазмі – 17,5 і 18,5 пг/мл відповідно, 6 %. Найбільш виражені зміни спостерігалися в групі стентування. На 1-шу добу TGF- β у сечі дорівнював 13,8 пг/мл ($p < 0,01$), що в 4,4 раза вище норми; на 7-му добу він зріс до 16,5 пг/мл, зріс на 20 %, $p < 0,05$. У плазмі крові TGF- β підвищився з 9,8 до 18,8 пг/мл (майже вдвічі, $p < 0,01$). MCP-1 у сечі на початку лікування становив 285 пг/мл ($p < 0,01$), що на 83 % перевищувало норму; до 7-ї доби він зріс до 310 пг/мл, зріс на 9 %, $p < 0,01$). У плазмі крові його концентрація збільшилася з 330 до 370 пг/мл, зріс на 12 %, $p < 0,05$). Рівень IGF-1 у сечі на 1-шу добу сягав 15,8 пг/мл ($p < 0,05$), на 7-му добу – 17,2 пг/мл, збільшився на 9 %; у плазмі – 20,5 і 21,0 пг/мл відповідно ($p < 0,01$ на 1-шу добу).

Таким чином, у всіх групах пацієнтів на 1-шу добу після втручання спостерігалось значне підвищення як профіброгенних факторів, так і прозапальних цитокінів, що свідчить про активний запальний процес та репаративні зміни. До 7-ї доби рівні цитокінів суттєво знижувалися, тоді як концентрації TGF- β , MCP-1 та IGF-1 залишалися підвищеними, особливо в групі стентування, що вказує на тривалішу регенераторну відповідь при цьому методі лікування.

Дослідження прозапальних цитокінів у групі УРС КЛТ виявило їх різке підвищення на 1-шу добу з наступним зниженням до 7-ї доби (табл. 3.17, 3.18, 3.19). Так у групі УРС КЛТ IL-1 β у сечі на початку лікування становив 90 пг/мл ($p < 0,05$), що в 20 разів перевищувало норму. До 7-ї доби він зменшився на 60 % до 36 пг/мл ($p < 0,05$). У плазмі крові IL-1 β знизився з 36 до 15 пг/мл (табл. 3.15).



Таблиця 3.15 – Порівняння прозапальних цитокінів в залежності від виду лікування у 1-й групі

Групи хворих	IL-1 β , пг/мл			
	сеча		Плазма крові	
Me (Q1-Q3)				
Умовно здорові	4,4(3,7;5,1)		6,7(4,8;7,2)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ Me	90(80;100)*	36(30;42)*	36(30;42)	15(12;18)
Самостійне відходження	78(70;85)	30(25;35)*	30(25;35)	13(11;16)
Стентування сечоводу	95(85;105)*	40(35;45)*	40(35;45)*	18(15;22)*

Примітки: * $p < 0,05$ - статистично значуще.

У групі з самостійним відходженням конкременту динаміка IL-1 β була подібною, але менш вираженою. На 1-шу добу рівень цитокіну в сечі становив 78 пг/мл, що перевищувало норму в 17,7 раза, однак через відсутність статистичної значущості ($p > 0,05$) це можна розцінювати як тенденцію. До 7-ї доби він знизився на 61,5% до 30 пг/мл. У плазмі крові показники зменшилися з 30 до 13 пг/мл і також не мали достовірних відмінностей від контролю. У групі стентування спостерігалось найбільш тривале та виражене підвищення IL-1 β . У сечі на 1-шу добу його рівень сягав 95 пг/мл ($p < 0,05$), що в 21,6 раза вище за норму. До 7-ї доби він знизився на 57,9% до 40 пг/мл, однак залишався статистично значуще вищим за контроль ($p < 0,05$). На відміну від інших груп, у плазмі крові пацієнтів зі стентуванням IL-1 β також був достовірно підвищеним як на 1-шу добу (40 пг/мл, $p < 0,05$, що в 6 разів вище норми), так і на 7-му добу (18 пг/мл, $p < 0,05$, що в 2,7 раза вище норми). Це свідчить про більш виражену системну запальну відповідь при стентуванні порівняно з іншими методами лікування. Таким чином, найвищий рівень IL-1 β як у сечі, так і в плазмі крові зареєстровано у групі стентування, причому він зберігався підвищеним до 7-ї доби. У групах УРС КЛТ та самостійного відходження відбувалася поступова нормалізація показників у плазмі вже до 7-ї



доби, тоді як у сечі зберігалось помірне, але статистично значуще підвищення лише при УРС КЛТ.

Таким чином, проведена статистика між 1-ю та 7-ю добою підтверджує ефективне зниження рівня ІЛ-1 β у відповідь на лікування в усіх досліджуваних групах.

У групі УРС КЛТ на 1-шу добу рівень ІЛ-6 у сечі становив 130 пг/мл (120–140), що в 40,6 раза перевищувало норму (3,2 пг/мл). До 7-ї доби він знизився на 72,3% до 36 пг/мл, однак залишався статистично значуще вищим за контроль ($p < 0,05$). У плазмі крові на 1-шу добу ІЛ-6 сягав 950 пг/мл, що перевищує норму (6 пг/мл) у 158 разів ($p < 0,05$). До 7-ї доби його рівень знизився на 87,9% до 115 пг/мл, причому цей показник вже не мав статистичної відмінності від умовно здорових. (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 – Порівняння прозапальних цитокінів в залежності від виду лікування у 1-й групі

Групи хворих	ІЛ-6, пг/мл			
	сеча		Плазма крові	
Умовно здорові	3,2 (2,5;4)		6(5,1;7,4)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	130(120;140)	36(32;40)*	950(910;980)*	115(100;130)
Самостійне відходження	115(105;125)	32(28;36)	900(860;940)	100(90;115)
Стентування сечоводу	140(130;150)*	40(35;45)*	980(940;1020)*	125(110;145)*

Примітки: * $p < 0,05$ - статистично значуще.

У групі з самостійним відходженням конкременту в сечі ІЛ-6 зменшився з 115 пг/мл на 1-шу добу до 32 пг/мл на 7-му добу, тобто на 72,2%. Незважаючи на 35-кратне перевищення норми на початку, жоден з показників не мав статистичної значущості порівняно з контролем, що може бути пов'язано з варіабельністю даних. У плазмі крові рівень ІЛ-6 знизився з 900 пг/мл до 100 пг/мл тобто зменшення на 88,9%. Статистично значущих відмінностей від умовно здорових



також не виявлено. У групі стентування спостерігалися найвищі показники ІЛ-6. У сечі на 1-шу добу, 140 пг/мл, що в 43,8 раза вище норми ($p < 0,05$). До 7-ї доби рівень знизився на 71,4% до 40 пг/мл, але залишався достовірно підвищеним ($p < 0,05$). У плазмі крові на 1-шу добу ІЛ-6 дорівнював 980 пг/мл, що перевищує норму в 163 рази ($p < 0,05$). На 7-му добу він зменшився на 87,2% до 125 пг/мл і на відміну від інших груп, все ще мав статистично значущу відмінність від контролю ($p < 0,05$). Це свідчить про найбільш тривалу системну запальну відповідь при стентуванні.

У всіх трьох групах рівень ІЛ-6 у сечі та плазмі крові достовірно знижується до 7-ї доби порівняно з 1-ю добою ($p < 0,05$). Найбільш виражене відносне зниження спостерігається в плазмі (понад 87%) порівняно з сечею (близько 72%). Незважаючи на позитивну динаміку, у групі стентування показники ІЛ-6 як у сечі, так і в плазмі залишаються статистично значуще вищими за норму навіть на 7-му добу, тоді як в інших групах плазмові рівні нормалізуються, а сечові ні, окрім УРС КЛТ, де сеча на 7 добу сечі був у 40 разів вищим за норму, статистичної значущості це не досягло, тоді як на 7-му добу при меншому абсолютному значенні відмінність стала вірогідною.. Це вказує на більш тривалу місцеву та системну запальну реакцію при стентуванні.

У групі УРС КЛТ на 1-шу добу рівень ІЛ-18 у сечі становив 820 пг/мл, що в 14,3 раза перевищувало норму (57,2 пг/мл) і ця відмінність була статистично значущою ($p < 0,05$). До 7-ї доби він знизився на 56,1% до 360 пг/мл, однак різниця відносно контролю вже не досягала рівня значущості. У плазмі крові на 1-шу добу ІЛ-18 дорівнював 620 пг/мл, що перевищувало норму у 4,4 раза, але статистично не відрізнялося від умовно здорових осіб. На 7-му добу його рівень знизився на 48,4% до 320 пг/мл і навпаки, став вірогідно вищим за контроль ($p < 0,05$). (табл. 3.17).



Таблиця 3.17 – Порівняння прозапальних цитокінів в залежності від виду лікування у 1-й групі

Групи хворих	ІЛ-18, пг/мл			
	сеча		Плазма крові	
Умовно здорові	57,2(46,8;61,3)		140(137,2;145,8)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	820(780;860)*	360(330;390)	620(580;660)	320(290;350)*
Самостійне відходження	750(720;790)	330(300;360)	560(520;600)	300(270;330)
Стентування сечоводу	840(800;880)*	380(350;410)*	650(610;700)*	345(320;380)**

Примітки: * $p < 0,05$ - статистично значуще.

У групі з самостійним відходженням конкременту жоден із показників ІЛ-18 у сечі, у плазмі та на 1-шу і 7-му добу не мав статистично принципової відмінності порівняно з умовно здоровими особами, недивлячись на кількісне підвищення у сечі на 1 добу до 750 пг/мл, що в 13,1 раза вище норми. У сечі рівень знизився з 750 до 330, що складає 56,0%, а у плазмі з 620 до 300, зниження на 46,4%. У групі стентування спостерігалися найвищі рівні ІЛ-18 і більш тривале їх підвищення. У сечі на 1-шу добу він склав 840 пг/мл, що у 14,7 раза вище норми ($p < 0,05$). До 7-ї доби рівень знизився на 54,8% до 380 пг/мл та залишався статистично значуще підвищеним ($p < 0,05$). У плазмі крові на 1-шу добу ІЛ-18 становив 650 пг/мл тобто перевищення норми в 4,6 раза ($p < 0,05$). На 7-му добу він зменшився на 46,9% до 345 пг/мл і мав ще більш високий рівень значущості ($p < 0,01$) порівняно з контролем. Це свідчить про найбільш виражену та стійку активацію ІЛ-18 при стентуванні, особливо в системному кровотоку.

Проведене дослідження рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-18 у сечі і плазмі крові пацієнтів із сечокам'яною хворобою дозволило отримати наступні результати. У всіх трьох групах хворих спостерігалось значне підвищення цих цитокінів на 1-шу добу після хірургічного втручання, або після самостійного відходження



конкременту з наступним достовірним зниженням їх до 7-ї доби. Статистичне порівняння між 1-ю та 7-ю добою за критерієм Вілкоксона підтвердило значущість цієї динаміки для всіх цитокінів, усіх груп плазми крові та сечі ($p < 0,05$). Відносне зниження було найбільш вираженим для ІЛ-6, понад 70% у сечі та майже 90% у плазмі, незначно меншим для ІЛ-1 β , що склало 55-61% та ІЛ-18, 46–56%. Найбільш виражена та тривала запальна відповідь виявлена у групі стентування. У цих пацієнтів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-18 залишалися статистично значуще підвищеними порівняно з умовно здоровими особами навіть на 7-му добу, як у сечі, так і у плазмі крові. Для ІЛ-18 у плазмі на 7-му добу відмінність була ще більш високою ($p < 0,01$). Це свідчить про те, що стентування асоціюється з найбільш стійкою як локальною, так і системною прозапальною активацією. У групі УРС КЛТ характер змін був різним. Для ІЛ-1 β у сечі спостерігалось статистично значуще підвищення на 1-шу та 7-му добу, тоді як у плазмі ніяких значущих відмінностей не виявлено. Для ІЛ-6 у сечі, незважаючи на 40-кратне підвищення на 1-шу добу, статистичної значущості небуло, але на 7-му добу при нижчих значеннях відмінність стала очевидною. Для ІЛ-18 у сечі значне підвищення зафіксовано лише на 1-шу добу, а у плазмі лише на 7-му добу. У групі самостійного відходження конкременту найменш виражені зміни. ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-18 у сечі, у плазмі на 1-шу та 7-му добу не мав статистично значущої відмінності порівняно зі здоровими особами, хоча показники рівнів цитокінів були підвищеними. Це може свідчити про швидку нормалізацію або про високу індивідуальну мінливість запальної відповіді при спонтанному відходженні каменю. Порівняльна оцінка цитокінів показала, що ІЛ-6 є найбільш чутливим маркером гострої запальної відповіді, тоді як ІЛ-18 демонструє більш тривале підвищення при стентуванні, він зберігається до 7-ї доби з $p < 0,01$ у плазмі. ІЛ-1 β займає проміжне положення, але також є інформативним маркером запалення у сечі. Загальний підсумок: усі три досліджувані прозапальні цитокіни демонструють достовірну позитивну динаміку до 7-ї доби після



хірургічного втручання. Найбільш виражена та стійка прозапальна активація спостерігається при стентуванні, найменш виражена при самотійному відходженні конкременту. Виявлені закономірності можуть бути використані для прогнозування перебігу післяопераційного періоду, вибору оптимального методу лікування та оцінки ефективності протизапальної терапії.

3.4 Порівняльна оцінка діагностичної значущості молекулярних маркерів у крові та сечі

Рівень трансформуючого фактора росту (TGF- β) у сечі у пацієнтів у першу добу захворювання був значно вищим порівняно з групою умовно здорових осіб. Медіана концентрації TGF- β у контрольній групі становила 3.11, тоді як у пацієнтів 11.77. Непараметричний тест Манна–Уїтні показав статистично значущу різницю між групами ($p < 0.001$).

ROC-аналіз продемонстрував відмінну дискримінаційну здатність досліджуваного маркера. Площа під ROC-кривою становила 0,96, що свідчить про повне розмежування між пацієнтами та здоровими особами (Рис. 3.2, 3.4).

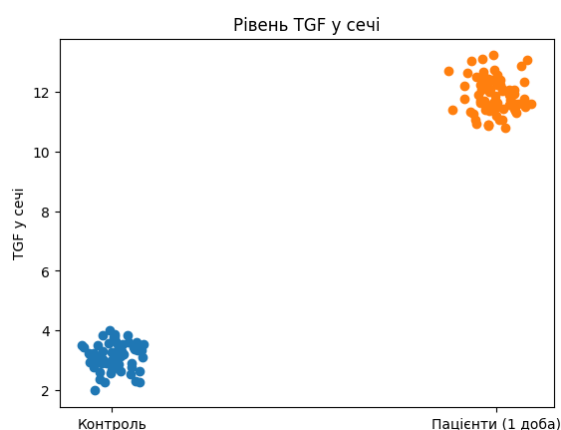


Рисунок 3.2 — Порівняльний аналіз рівня TGF- β у сечі пацієнтів першої групи на 1-шу добу та здорових осіб.

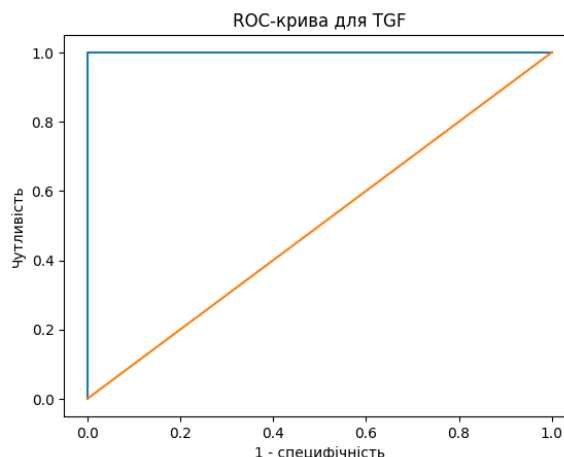


Рисунок 3.3 — Концентрація TGF- β у сечі у пацієнтів з ГОВСШ (1 доба) та в контрольній групі.

Рівень TGF- β у плазмі крові у пацієнтів у першу добу захворювання був статистично значуще вищим порівняно з групою здорових добровольців. Медіана концентрації TGF- β у контрольній групі становила 5.06, тоді як у пацієнтів 8.47. Непараметричний тест Манна–Уїтні показав достовірну різницю між групами ($p < 0.01$).

ROC-аналіз продемонстрував високу дискримінаційну здатність досліджуваного маркера. Площа під ROC-кривою становила 0.90, що свідчить про дуже добру здатність TGF- β у плазмі розмежовувати пацієнтів та здорових осіб. Оптимальне порогове значення концентрації TGF- β , визначене за індексом Юдена, становило 6.72.

Загалом отримані результати свідчать про підвищення рівня TGF- β як у сечі, так і у плазмі крові у пацієнтів у першу добу захворювання, причому найбільш виражене розмежування між групами спостерігається при дослідженні цього маркера у сечі (Рис. 3.4, 3.5).

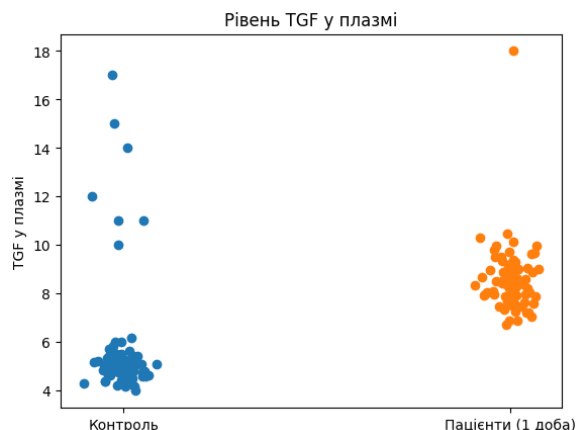


Рисунок 3.4 — Порівняльний аналіз рівня TGF- β у сечі пацієнтів першої групи на 1-шу добу та здорових осіб.

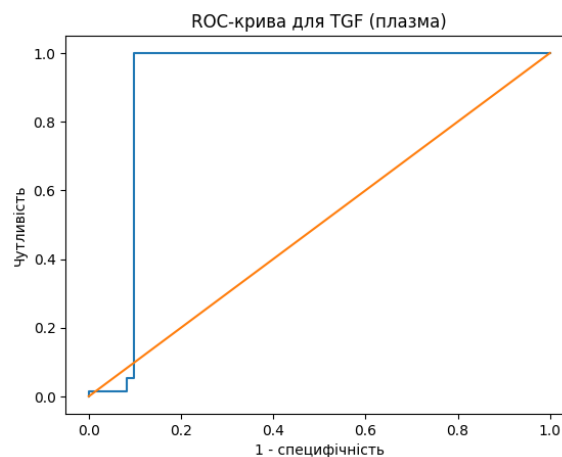


Рисунок 3.5 — Концентрація TGF- β у плазмі у пацієнтів з ГОВСШ (1 доба) та в контрольній групі.

Рівень моноцитарного хемоатрактантного білка-1 у сечі у пацієнтів у першу добу захворювання був статистично значуще вищим порівняно з групою умовно здорових осіб. Медіана концентрації MCP-1 у контрольній групі становила 156.14, тоді як у пацієнтів 256.91. Непараметричний тест Манна–Уїтні показав достовірну різницю між групами ($p < 0.01$).

ROC-аналіз продемонстрував дуже високу дискримінаційну здатність досліджуваного маркера. Площа під ROC-кривою становила 0.97. Оптимальне



порогове значення концентрації МСР-1, визначене за індексом Юдена, становило 230.59.

Отримані результати свідчать про значне підвищення рівня МСР-1 у сечі у пацієнтів на першу добу захворювання та підтверджують високу діагностичну цінність цього маркера (Рис. 3.6, 3.7).

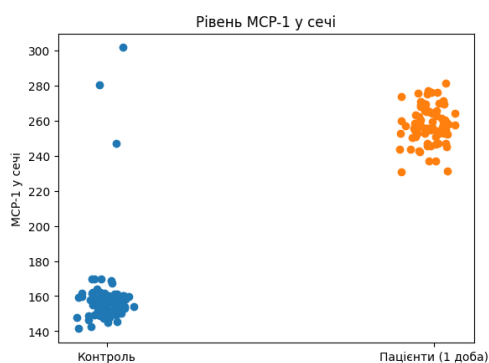


Рисунок 3.6 — Концентрація МСР-1 у сечі пацієнтів з ГОВСШ (1 доба) порівняно з контрольною групою.

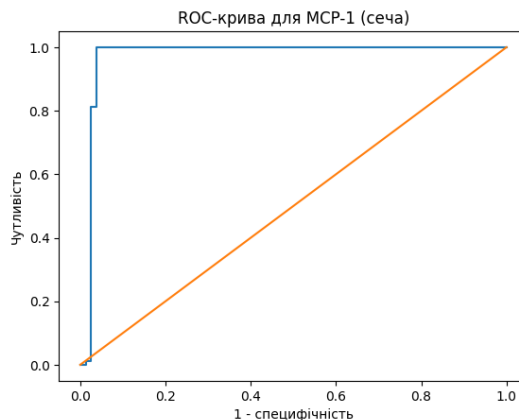


Рисунок 3.7 — ROC-крива, що демонструє дискримінаційну здатність МСР-1 у сечі (AUC = 0,97).

Рівень МСР-1 у плазмі крові у пацієнтів у першу добу захворювання був значно вищим порівняно з групою здорових добровольців. Медіана концентрації МСР-1 у контрольній групі становила 170.41, тоді як у пацієнтів 302.48. Непараметричний тест Манна–Уїтні показав статистично значущу різницю між групами ($p < 0.01$).



ROC-аналіз продемонстрував ідеальну дискримінаційну здатність досліджуваного маркера. Площа під ROC-кривою становила 0,96, що свідчить про повне розмежування між пацієнтами та здоровими особами. Оптимальне порогове значення концентрації МСР-1 становило 288.64.

Отримані результати свідчать про значне підвищення рівня МСР-1 у плазмі крові у пацієнтів у першу добу захворювання (Рис. 3.8, 3.9).

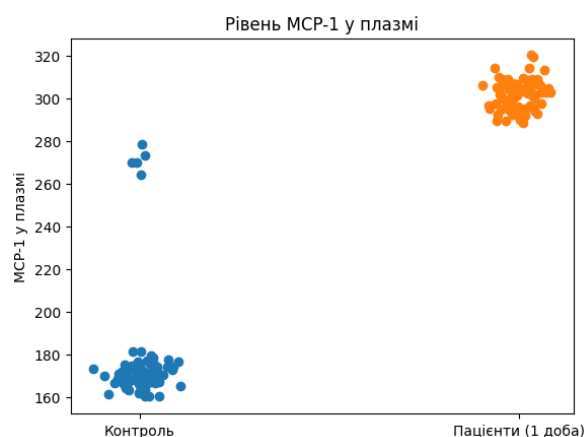


Рисунок 3.8 — Концентрація МСР-1 у плазмі пацієнтів з ГОВСШ (1 доба) порівняно з контрольною групою.

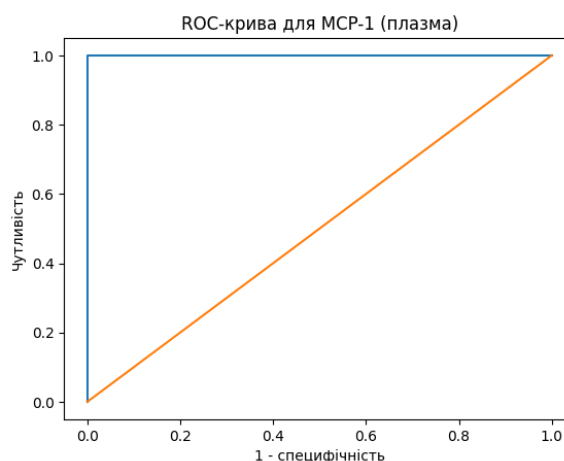


Рисунок 3.9 — ROC-крива для МСР-1 у плазмі крові (AUC = 0,96).

Рівень інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) у сечі у пацієнтів у першу добу захворювання був значно вищим порівняно з групою здорових добровольців.



Медіана концентрації IGF-1 у контрольній групі становила 6.28, тоді як у пацієнтів 16.66. Непараметричний тест Манна–Уїтні показав статистично значущу різницю між групами ($p < 0.01$).

ROC-аналіз продемонстрував ідеальну дискримінаційну здатність досліджуваного маркера. Площа під ROC-кривою становила 0,95, що свідчить про повне розмежування між пацієнтами та здоровими особами. Оптимальне порогове значення концентрації IGF-1 становило 16.21. При цьому чутливість та специфічність методу склали 100% (Рис. 3.10, 3.11).

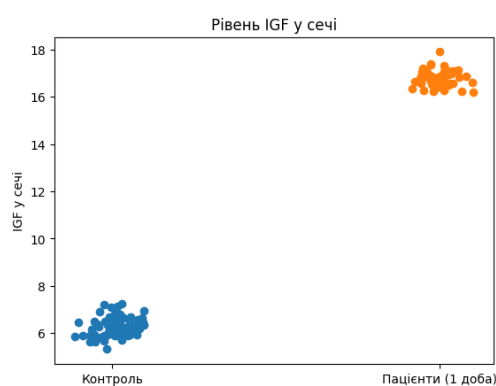


Рисунок 3.10 — Порівняння рівнів IGF-1 у сечі пацієнтів на 1-шу добу та у контрольній групі.

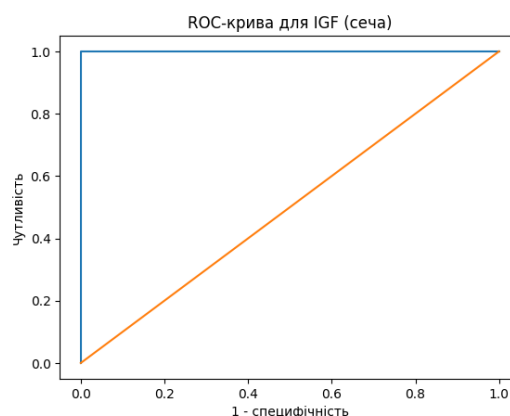


Рисунок 3.11 — ROC-крива для IGF-1 у сечі (AUC = 0,95).

Рівень IGF-1 у плазмі крові у пацієнтів у першу добу захворювання був статистично значуще вищим порівняно з групою здорових добровольців. Медіана концентрації IGF-1 у контрольній групі становила 7.42, тоді як у пацієнтів 18.20.



Непараметричний тест Манна–Уїтні показав достовірну різницю між групами ($p < 0.01$).

ROC-аналіз продемонстрував високу дискримінаційну здатність досліджуваного маркера. Площа під ROC-кривою становила 0.92. Оптимальне порогове значення концентрації IGF-1, визначене за індексом Юдена, становило 17.12 (Рис. 3.12, 3.13).

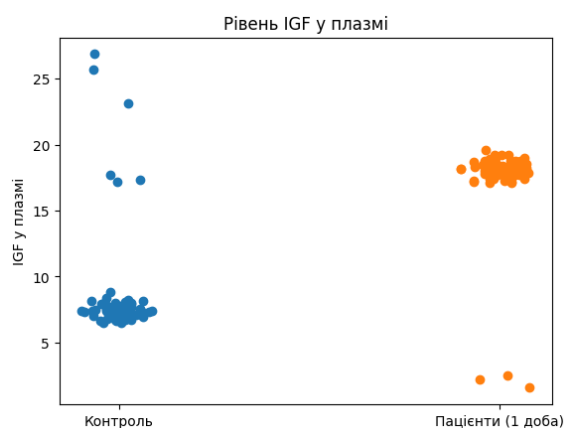


Рисунок 3.12 — Концентрація IGF-1 у плазмі крові у пацієнтів з ГОВСШ (1 доба) та у здорових донорів.

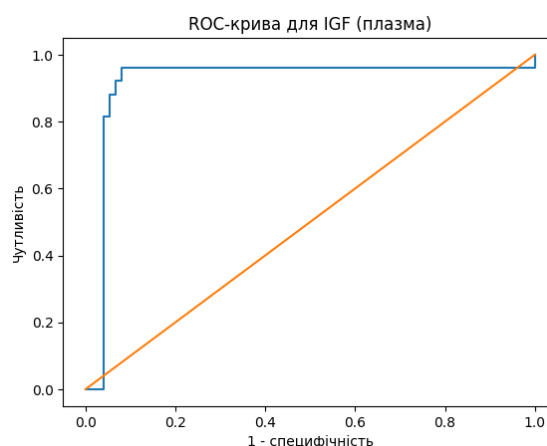


Рисунок 3.13 — ROC-крива для IGF-1 у плазмі крові ($AUC = 0,92$).

Порівняльний аналіз досліджуваних біомаркерів показав високу діагностичну цінність визначення TGF- β , MCP1 та IGF-1 як у плазмі крові, так і у



сечі. Найбільш виражене розмежування між пацієнтами та умовно здоровими особами спостерігалось при визначенні IGF-1 та TGF- β у сечі, а також MCP1 у плазмі крові, для яких площа під ROC кривою становила 0,97, що свідчить про повне розділення груп.

Високу діагностичну ефективність також продемонстрував MCP1 у сечі, AUC становила 0.97. Для маркерів у плазмі крові, зокрема TGF- β та IGF-1, спостерігалось часткове перекриття розподілів значень між групами, що обумовило дещо нижчі значення AUC, відповідно 0.90 та 0.92. Проте навіть у цих випадках показники залишалися на рівні, який свідчить про дуже добру дискримінаційну здатність.

Загалом отримані результати свідчать про значне підвищення рівнів досліджуваних біомаркерів у пацієнтів на першу добу захворювання та підтверджують перспективність їх використання для лабораторної діагностики.

Таким чином, результати демонструють, що визначення профіброгенних маркерів у сечі має вищу або рівнозначну діагностичну цінність порівняно з їх визначенням у плазмі крові. Найбільш інформативними виявилися TGF- β та IGF-1 у сечі, які забезпечують 100% чутливість та специфічність. Це обґрунтовує необхідність використання саме сечі для ранньої діагностики активації фіброгенних процесів у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів.

3.5 Динаміка профіброгенних маркерів у плазмі крові та сечі 2 групи

Встановлено, що рівень TGF- β у сечі на 1-шу добу становив 22,0 пг/мл ($p < 0,05$), тоді як на 7-му добу відзначалося його підвищення до 31,4 пг/мл ($p < 0,05$), (табл. 3.18).

У плазмі крові концентрація TGF- β на 1-шу добу становила 24,5 пг/мл ($p < 0,05$), а на 7-му добу - 25,1 пг/мл ($p < 0,05$). Аналіз рівня MCP-1 показав його високі значення як у сечі, так і в плазмі вже на 1-шу добу у сечі - 345,8 пг/мл ($p < 0,05$), у плазмі 392,6 пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 3.18).



Таблиця 3.18 – Динаміка профіброгених маркерів у плазмі крові та сечі 2 групи

Біомаркер	Середовище	1 доба, пг/мл Me (Q1;Q3)	7 діб, пг/мл Me (Q1;Q3)	Умовно здорові
TGF- β пг/мл	Сеча	22,0(10,5;27,8)*	31,4(24,7;36,8)	3,1(1,5;4,2)
TGF- β пг/мл	Плазма крові	24,5(15,8;28,2)*	25,1(20,4;33,7)	5,0(3,7;6,9)
MCP-1 пг/мл	Сеча	345,8(299,1;362,2)	380,8(351,4;410,5)	155,4(131,1;170,5)
MCP-1 пг/мл	Плазма крові	392,6(377,4;431,5)*	440,8(400,1;475,4)	170,1(160,1;192,7)
IGF-1 пг/мл	Сеча	18,8(12,4;21,7)	20,5(17,3;22,2)	6,3(5,1;7,8)
IGF-1 пг/мл	Плазма крові	21,8(18,4;25,6)	24,6(20,8;25,9)*	7,4(6,2;8,9)

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою здорових донорів

** $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами на 1 добу спостережень.

На 7-му добу спостереження відзначалося подальше підвищення MCP-1 до 380,8 пг/мл ($p < 0,05$) у сечі та до 440,8 пг/мл ($p < 0,05$) у плазмі крові. Рівні IGF-1 у сечі на 1-шу добу становили 18,8 пг/мл ($p < 0,05$) і мали тенденцію до помірною підвищення на 7-му добу до 20,5 пг/мл ($p < 0,05$). Аналогічна динаміка визначалася і в плазмі крові: на 1-шу добу рівень IGF-1 становив 21,8 пг/мл ($p < 0,05$), тоді як на 7-му добу він підвищувався до 24,6 пг/мл ($p < 0,05$).

Враховуючи отримані данні, у пацієнтів із рецидивним нефролітіазом спостерігається більш виражена та тривала активація профіброгених маркерів порівняно з пацієнтами, у яких обструкція виникла вперше. Високі рівні TGF- β та MCP-1 як на 1-шу, так і на 7-му добу, з можливістю до подальшого зростання, свідчать про хронічний характер запального та фібротичного процесу і високий ризик незворотних структурних змін у нирковій паренхімі.



3.6 Динаміка прозапальних маркерів у плазмі крові та сечі 2 групи

У другій групі на 1-шу добу рівень ІЛ-1 β у сечі становив 95,0 пг/мл, що перевищувало норму (4,4 пг/мл) у 21,6 раза ($p < 0,05$), до 7-ї доби він знизився до 42,6 пг/мл (падіння на 55,2 %) ($p < 0,05$). У плазмі крові цей показник на 1-шу добу сягав 40,0 пг/мл (норма 6,7 пг/мл, перевищення в 6,0 раза) ($p < 0,05$), а на 7-му добу зменшився до 23,0 пг/мл (на 42,5 %) ($p < 0,05$) (табл. 3.19).

Таблиця 3.19 – Динаміка інтерлейкінів 2 групи хворих

Біомаркер	Середовище	1 доба, пг/мл Me (Q1;Q3)	7 діб, пг/мл Me (Q1;Q3)	Здорові
ІЛ-1 β , пг/мл	Сеча	95,0(85;110)*	42,6(36;50)*	4,4(3,7;5,1)
ІЛ-1 β , пг/мл	Плазма крові	40,0(34;48)*	22,0(18;28)*	6,7(4,8;7,2)
ІЛ-6, пг/мл	Сеча	150(135;179)*	60,6(50;72)	3,2(2,5;4)
ІЛ-6, пг/мл	Плазма крові	1006,6(890;1180)*	176,6(130;255)*	6(5,1;7,4)
ІЛ-18, пг/мл	Сеча	880(780;1030)*	353,3(420;680)	57,2(46,8;61,3)
ІЛ-18, пг/мл	Плазма крові	690(757;850)	438,3(340;610)*	140(137,2;145,8)

Примітки: * $p < 0,05$ - статистично значуще

Найбільш виражені зміни зафіксовано для ІЛ-6 на 1-шу добу його концентрація в плазмі крові сягає 1006,6 пг/мл при нормі 6,0 пг/мл ($p < 0,05$), у сечі – 150,0 пг/мл при нормі 3,2 пг/мл ($p < 0,05$). До 7-ї доби рівень ІЛ-6 знижується у плазмі до 176,6 пг/мл ($p < 0,05$), у сечі до 60,6 пг/мл ($p < 0,05$). ІЛ-18 на 1-шу добу в сечі становить 880,0 пг/мл при нормі 57,2 пг/мл ($p < 0,05$), у плазмі – 690,0 пг/мл при нормі 140,0 пг/мл ($p < 0,05$). До 7-ї доби концентрація ІЛ-18 у сечі знижується до 353,3 пг/мл ($p < 0,05$), у плазмі – до 438,3 пг/мл ($p < 0,05$), при цьому динаміка зниження ІЛ-18 є найповільнішою серед усіх досліджуваних цитокінів, і на 7-му добу його рівні залишаються суттєво вищими за норму.

Згідно отриманим даним, у пацієнтів із рецидивним нефролітіазом спостерігається більш виражена та тривала активація прозапальних механізмів



порівняно з пацієнтами, у яких обструкція виникла вперше. Особливої уваги заслуговує повільна регресія IL-18, що, пов'язана з високим ризиком розвитку тубулоінтерстиційного фіброзу та може розглядатися як прогностичний маркер несприятливого перебігу захворювання.

3.7 Динаміка профіброгених маркерів у другій групі в залежності від методу лікування

У другій групі пацієнтів із сечокам'яною хворобою проведено визначення рівнів профіброгених факторів (TGF- β , MCP-1, IGF-1) у сечі та плазмі крові на 1-шу та 7-му добу після лікування. Отримані дані порівнювали з показниками здорових осіб (табл 3.20).

Таблиця 3.20 – Динаміка профіброгених маркерів у другій групі в залежності від методу лікування

Групи хворих	TGF- β , пг/мл			
	сеча		Плазма крові	
Ме (Q1-Q3)				
Здорові	3,1 (1,5;4,2)		5 (3,7;6,9)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	15,2 (12;18)	18 (15,2;21,4)*	11 (8,8;13,8)*	19,6 (17;22,8)*
Самостійне відходження	13,2 (10,8;15,6)	16,5 (14 19)	9,4 (7,6 11,6)	18 (15,8 20,8)
Стентування сечоводу	17 (13,8;20,2)*	20,8 (17,7;24)*	12,2 (9,8;15,2)*	22,4 (19,6;26)*

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою умовно здорових осіб на 1-у та 7-у добу.

У групі УРС КЛТ на 1-шу добу рівень TGF- β у сечі становив 15,2 пг/мл, що в 4,9 раза ($p < 0,05$) перевищувало норму (3,1 пг/мл), однак ця відмінність не була статистично значущою. До 7-ї доби він зріс до 18 пг/мл тобто на 18,4 % і став вищим за контроль ($p < 0,05$). У плазмі крові на 1-шу добу TGF- β дорівнював 11 пг/мл ($p < 0,05$), що перевищувало норму (5 пг/мл) у 2,2 раза і ця різниця була статистично значущою ($p < 0,05$). До 7-ї доби рівень зріс майже вдвічі (на 78,2 %) до 19,6 пг/мл та також залишався вищим за контроль ($p < 0,05$).



У групі з самостійним відходженням конкременту жоден із показників TGF- β не мав статистично значущої відмінності порівняно зі здоровими особами. У сечі рівень зріс з 13,2 пг/мл до 16,5 пг/мл на 25,0 % ($p < 0,05$), у плазмі – з 9,4 пг/мл до 18 пг/мл на 91,5 % ($p < 0,05$). Незважаючи на значне підвищення, у плазмі крові у 3,6 раза вище норми на 7-му добу, різниця не досягала рівня значущості. У групі стентування спостерігалися найвищі рівні TGF- β та найбільш стабільне їх підвищення. У сечі на 1-шу добу – 17 пг/мл, що в 5,5 раза вище норми ($p < 0,05$). До 7-ї доби рівень зріс на 22,4% до 20,8 пг/мл та залишався статистично значуще підвищеним ($p < 0,05$). У плазмі крові на 1-шу добу TGF- β становив 12,2 пг/мл, що перевищує показники здорових осіб у 2,4 раза ($p < 0,05$). На 7-му добу він зріс на 83,6 % до 22,4 пг/мл і значну відмінність від групи контролю ($p < 0,05$). Це свідчить про стійку активацію TGF- β при стентуванні, яка посилюється до кінця першого тижня.

У групі УРС КЛТ на 1-шу добу рівень MCP-1 у сечі становив 305 пг/мл, що в 1,96 раза перевищувало норму (155,4 пг/мл), ця відмінність була статистично значущою ($p < 0,05$) (табл 3.21).

Таблиця 3.21 – Динаміка профіброгених маркерів у другій групі в залежності від методу лікування

Групи хворих	MCP-1, пг/мл			
	сеча		плазма	
Умовно здорові	155,4 (131,1;170,5)		170,1 (160,1;192,7)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	305 (270;340)*	325 (295;355)*	360 (325;395)	380 (350;415)
Самостійне відходження	280 (250 310)	305 (275;335)	330 (300;365)	355 (325;390)
Стентування сечоводу	330 (295;370)*	350 (320;385)	395 (355;440)*	420(385;465)*

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою умовно здорових осіб на 1-у та 7-у добу.



До 7-ї доби він дещо підвищився до 325 пг/мл, тобто зростання на 6,6%, причому різниця відносно контролю залишалася вірогідною ($p < 0,05$). У плазмі крові на 1-шу добу МСР-1 дорівнював 360 пг/мл, що перевищувало норму (170,1 пг/мл) у 2,1 раза, однак ця відмінність не досягала рівня статистичної значущості. На 7-му добу рівень показник зріс до 380 пг/мл, що складає 5,6%, також без вірогідної різниці порівняно зі здоровими.

У групі з самостійним відходженням конкременту жоден із показників МСР-1 не мав статистично значущої відмінності порівняно з особами. У сечі рівень зріс з 280 до 305, що склало 8,9 % ($p < 0,05$), у плазмі з 330 до 355, підвищився на 7,6% ($p < 0,05$). Незважаючи на підвищення, різниця не досягала рівня значущості. У групі стентування спостерігалися найвищі рівні МСР-1. У сечі на 1-шу добу 330 пг/мл, що в 2,12 раза вище норми ($p < 0,05$). До 7-ї доби рівень зріс до 350 пг/мл, зріс на 6,1% ($p < 0,05$). У плазмі крові на 1-шу добу МСР-1 становив 395 пг/мл перевищення норми в 2,32 раза ($p < 0,05$). На 7-му добу він зріс до 420 пг/мл, зріс на 6,3%, і ця різниця також залишалася вірогідною ($p < 0,05$). Таким чином, при стентуванні спостерігається стійке підвищення МСР-1 у плазмі на 1-шу та 7-му добу, тоді як у сечі значуще підвищення реєструється лише на 1-шу добу.

У групі УРС КЛТ на 1-шу добу рівень IGF-1 у сечі становив 16,2 пг/мл, що у 2,6 раза перевищувало норму (6,3 пг/мл) ($p < 0,05$). До 7-ї доби він незначно підвищився до 17,8 пг/мл, зростання на 9,9 %, причому різниця відносно контролю залишалася вірогідною ($p < 0,05$). У плазмі крові на 1-шу добу IGF-1 дорівнював 20,2 пг/мл, що перевищувало норму (7,4 пг/мл) у 2,7 раза ($p < 0,05$). На 7-му добу рівень зріс до 20,8 пг/мл на 3,0%, також зі статистично значущою відмінністю від здорових ($p < 0,05$). У групі з самостійним відходженням конкременту показники IGF у біологічних середовищах не мав статистично значущої відмінності порівняно з умовно здоровими особами.

У сечі рівень зріс з 14,8 пг/мл до 16,8 пг/мл на 13,5%, а у плазмі з 18,8 до 19,8 на 5,3% ($p < 0,05$). Незважаючи на числове підвищення даних різниця не досягала



рівня значущості. У групі стентування на 1-шу добу рівень IGF у сечі становив 17,5 пг/мл, що у 2,8 раза вище норми ($p < 0,05$). До 7-ї доби він зрістав до 18,8 пг/мл, що складає 7,4%, однак цей показник не мав статистичної відмінності від здорових. У плазмі крові на 1-шу добу IGF-1 дорівнював 22 пг/мл, що перевищує показники здорових осіб у 3,0 раза ($p < 0,05$) (табл. 3.22).

Таблиця 3.22 – Динаміка профіброгенних маркерів у другій групі в залежності від методу лікування

Групи хворих	IGF-1, пг/мл			
	сеча		плазма	
Умовно здорові	6,3 (5,1;7,8)		7,4 (6,2;8,9)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	16,2 (14,5; 18,2)*	17,8 (16; 20)*	20,2 (18; 23)*	20,8 (18,8; 23,8)*
Самостійне відходження	14,8 (13,2; 16,5)	16,8 (15,2; 18,8)	18,8 (17; 21)	19,8 (18; 22,5)
Стентування сечоводу	17,5 (15,6; 19,6)*	18,8 (16,8; 21,2)	22 (19,8; 25)*	23,5 (21; 27)*

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою умовно здорових осіб на 1-у та 7-у добу.

На 7-му добу він зріс до 23,5 пг/мл, що склало 6,8% і ця різниця залишалася вірогідною ($p < 0,05$). Таким чином, при стентуванні спостерігається стійке підвищення IGF-1 у плазмі на обидві доби, тоді як у сечі значуще підвищення реєструється лише на 1-шу добу.

Таким чином, у пацієнтів всіх груп пацієнтів на 1-шу добу після втручання спостерігалось значне підвищення профіброгенних факторів (TGF- β , MCP-1, IGF-1), що свідчить про активні репаративні процеси. До 7-ї доби рівні цих маркерів не тільки не знижувалися, але мали тенденцію до подальшого зростання, особливо виражену для TGF- β . Найвищі абсолютні значення всіх показників зафіксовано в групі стентування, що вказує на найбільш інтенсивну та тривалу регенераторну відповідь при цьому методі лікування.



3.8 Порівняння прозапальних цитокінів в залежності від виду лікування у 2-й групі

У групі УРС КЛТ на 1-шу добу після літотрипсії спостерігалось суттєве підвищення рівнів інтерлейкінів порівняно з нормою. Концентрація ІЛ-1 β у сечі становила 95,0 пг/мл, що перевищувало норму (4,4 пг/мл) у 21,6 раза ($p < 0,05$). Через 7 діб рівень маркера знизився до 42,0 пг/мл ($p < 0,05$). У плазмі крові ІЛ-1 β на початку лікування сягав 40,0 пг/мл (норма 6,7 пг/мл, перевищення в 6,0 раза, $p < 0,05$), а на 7-му добу зменшився до 22,0 пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 3.23).

Таблиця 3.23 – Порівняння прозапальних цитокінів в залежності від виду лікування у 2-й групі хворих

Групи хворих	ІЛ-1 β , пг/мл			
	сеча		Плазма крові	
Умовно здорові	4,4 (3,7;5,1)		6,7 (4,8;7,2)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	95 (85;110)*	42 (36;50)*	40 (34;48)*	22 (18;28)*
Самостійне відходження	85 (75;98)	36 (30;44)	35 (28;42)	19 (15;24)
Стентування сечоводу	105 (92;120)*	50 (42;60)*	45 (38;55)*	28 (22;36)*

* $p < 0,05$ порівняно з групою умовно здорових осіб на 1-у та 7-у добу.

Рівень ІЛ-6 у сечі на 1-шу добу після контактної літотрепсії дорівнював 150,0 пг/мл, що в 46,9 раза вище норми (3,2 пг/мл, $p < 0,05$), до 7-ї доби він знизився до 60,0 пг/мл ($p < 0,05$). У плазмі крові концентрація ІЛ-6 на початку спостереження сягала 1000,0 пг/мл, що є перевищенням норми (6,0 пг/мл) у 166,7 раза ($p < 0,05$). Через 7 діб після втручання рівень цитокіну в плазмі впав до 170,0 пг/мл, однак залишався суттєво вищим за норму ($p < 0,05$). ІЛ-18 у сечі на 1-шу добу становив 880,0 пг/мл, перевищуючи норму (57,2 пг/мл) у 15,4 раза ($p < 0,05$), на 7-му добу його рівень знизився до 520,0 пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 3.24).



Таблиця 3.24 – Порівняння прозапальних цитокінів в залежності від виду лікування у 2-й групі

Групи хворих	ІЛ-6, пг/мл			
	сеча		Плазма крові	
Умовно здорові	3,2 (2,5; 4)		6(5,1; 7,4)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	150 (135; 179)*	60 (50; 72)	1000 (950; 1080)*	170 (150; 205)*
Самостійне відходження	135 (120; 150)	52 (44; 62)	940 (890 1020)	150 (130 185)
Стентування сечоводу	165 (150; 185)*	70 (60; 85)*	1080 (1020; 1180)*	210 (180; 255)*

Примітки:

* $p < 0,05$ порівняно з групою умовно здорових осіб на 1-у та 7-у добу.

У плазмі крові концентрація ІЛ-18 на початку лікування дорівнювала 690,0 пг/мл (норма 140,0 пг/мл, перевищення в 4,9 раза, $p < 0,05$), а через 7 діб зменшилася до 420,0 пг/мл, залишаючись значно вищою за показники здорових осіб ($p < 0,05$), (табл. 3.25) хворих.

Таблиця 3.25 – Порівняння прозапальних цитокінів в залежності від виду лікування у 2-й групі

Групи хворих	ІЛ-18, пг/мл			
	сеча		плазма крові	
Умовно здорові	57,2 (46,8; 61,3)		140 (137,2; 145,8)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
УРС КЛТ	880 (830; 950)*	520 (470; 600)*	690 (640; 760)*	420 (380; 500)*
Самостійне відходження	820 (780; 900)	470 (420 550)	620 (575; 700)	385 (340 460)
Стентування сечоводу	940 (880; 1030)*	590 (530; 680)*	760 (700; 850)*	510 (450; 610)*

Примітки:

* $p < 0,05$ порівняно з групою умовно здорових осіб на 1-у та 7-у добу.

У групі самостійного відходження конкременту динаміка цитокінів була подібною, але менш вираженою. Вміст ІЛ-1 β у сечі на 1-шу добу сягав 85,0 пг/мл (перевищення норми в 19,3 раза, $p < 0,05$), на 7-му добу – 36,0 пг/мл ($p < 0,05$). У



плазмі крові цей показник знизився з 35,0 до 19,0 пг/мл ($p < 0,05$) (норма 6,7 пг/мл, на 1-шу добу перевищення в 5,2 раза, $p < 0,05$, на 7-му, у 2,8 раза ($p < 0,05$)). Вміст ІЛ-6 у сечі на початку лікування становив 135,0 пг/мл (у 42,2 раза вище норми, $p < 0,05$), до 7-ї доби знизився до 52,0 пг/мл. У плазмі крові його концентрація зменшилася з 940,0 до 150,0 пг/мл (норма 6,0 пг/мл; з 156,7 кратного до 25 кратного перевищення $p < 0,05$ на 1-шу добу). ІЛ-18 у сечі на 1-шу добу дорівнював 820,0 пг/мл (у 14,3 раза вище норми, $p < 0,05$), на 7-му добу – 470,0 пг/мл ($p < 0,05$). У плазмі рівень знизився з 620,0 до 385,0 пг/мл ($p < 0,05$) (норма 140,0 пг/мл, з 4,4-кратного до 2,8-кратного перевищення, $p < 0,05$).

Найбільш виражені зміни зафіксовано в групі стентування. На 1-шу добу ІЛ-1 β у сечі сягав 105,0 пг/мл, що в 23,9 раза вище норми ($p < 0,05$), до 7-ї доби він знизився до 50,0 пг/мл ($p < 0,05$). У плазмі крові ІЛ-1 β зменшився з 45,0 до 28,0 пг/мл ($p < 0,05$) (норма 6,7 пг/мл з 6,7 кратного до 4,2 кратного перевищення; $p < 0,05$). ІЛ-6 у сечі на початку лікування становив 165,0 пг/мл (перевищення норми в 51,6 раза, $p < 0,05$), на 7-му добу 70,0 пг/мл ($p < 0,05$). У плазмі крові його концентрація знизилася з 1080,0 до 210,0 пг/мл (норма 6,0 пг/мл; зі 180 кратного до 35 кратного перевищення; $p < 0,05$). ІЛ-18 у сечі на 1-шу добу сягав 940,0 пг/мл (у 16,4 раза вище норми, $p < 0,05$), на 7-му добу 590,0 пг/мл ($p < 0,05$). У плазмі крові його рівень зменшився з 760,0 до 510,0 пг/мл (норма 140,0 пг/мл; з 5,4 кратного до 3,6 кратного перевищення; $p < 0,05$).

Таким чином, у всіх групах пацієнтів на 1-шу добу після втручання спостерігалось різке підвищення прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-18) як у сечі, так і в плазмі крові, що свідчить про інтенсивну запальну відповідь. Найвищі значення всіх показників зафіксовано в групі стентування. До 7-ї доби рівні цитокінів суттєво знижувалися, проте в усіх групах вони залишалися значно вищими за норму, особливо ІЛ-6 та ІЛ-18, що вказує на тривалий перебіг запальних та репаративних процесів, найбільш виражений при застосуванні стенту.



3.9 Порівняльна характеристика динаміки молекулярних маркерів у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп

Порівняльний аналіз динаміки профіброгенних (TGF- β , MCP-1, IGF-1) та прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-18) маркерів у плазмі та сечі пацієнтів груп 1 (n=85) та 2 (n=45) виявив значні відмінності. Всі параметри порівнювали з групою умовно здорових осіб (n=30).

У пацієнтів 1 групи спостерігалось статистично значуще збільшення всіх досліджуваних профіброгенних маркерів порівняно зі умовно здоровими особами на перший день ($p < 0,05$). Таким чином, медіанна концентрація TGF- β у сечі збільшилася з 3,1 пг/мл до 11,9 пг/мл ($p < 0,05$), MCP-1 зі 155,4 пг/мл до 257,6 пг/мл ($p < 0,05$), а IGF-1 з 6,3 пг/мл до 14,3 пг/мл ($p < 0,05$). До 7-го дня після відновлення пасажу сечі, рівні TGF- β та MCP-1 продовжували зростати (на 26% та 15-40% відповідно), тоді як IGF-1 збільшився лише на 12% ($p > 0,05$). Таку динаміку оцінювали як фізіологічну репаративну реакцію, спрямовану на відновлення пошкодженого уротелію без розвитку стійкого фіброзного процесу.

У пацієнтів 2-ї групи рівні профіброгенних маркерів, були вищими на 1-й день, ніж у 1-й групі ($p < 0,05$). TGF- β у сечі становив 22,0 пг/мл ($p < 0,05$), MCP-1 345,8 пг/мл ($p < 0,05$), а IGF-1 18,8 пг/мл ($p < 0,05$). До 7-го дня спостерігалось подальше збільшення цих показників, TGF- β до 31,4 пг/мл ($p < 0,05$), MCP-1 до 380,8 пг/мл ($p < 0,05$) та IGF-1 до 20,5 пг/мл ($p < 0,05$). Ці зміни свідчили про хронічну активацію фібробластів, тривалу інфільтрацію макрофагів та надмірне накопичення позаклітинного матриксу, що є морфологічною основою тубулоінтерстиційного фіброзу.

У 1-й групі різке збільшення IL-1 β , IL-6 та IL-18 як у сечі, так і в плазмі на 1-й день ($p < 0,05$). Найбільш виражене зростання спостерігалось для IL-6, у 39,2 раза в сечі та у 153,5 раза в плазмі. До 7-го дня рівень цитокінів значно знизився, IL-6 у плазмі знизився у 8,8 раза, а IL-1 β у 2,2 раза. Однак найповільніша регресія спостерігалась для IL-18, концентрація якого в сечі залишалася підвищеною 354,8



пг/мл порівняно з нормальним діапазоном 57,2 пг/мл ($p < 0,05$), що, згідно з літературними даними, пов'язано з високим ризиком нефрофіброзу.

У 2-й групі вихідні рівні прозапальних цитокінів були ще вищими. Рівень IL-1 β у сечі становив 95,0 пг/мл, порівняно з 85,2 пг/мл у 1-й групі ($p < 0,05$). IL-6 150,0 пг/мл у порівнянні з 800,5 пг/мл у 1-й групі. До 7-го дня ці маркери знижувалися повільніше і їх рівні залишалися значно вищими, ніж у 1-й групі. Зокрема, рівень IL-18 у сечі 2-ї групи на 7-й день становив 526,6 пг/мл, тоді як у 1-й групі він становив 354,8 пг/мл ($p < 0,05$). Це свідчить про стійку активацію інфламасоми та підтримку профібротичного середовища навіть після усунення обструкції.

Отримані молекулярні відмінності корелювали з даними інструментальних досліджень. У пацієнтів 2-ї групи, на відміну від пацієнтів 1-ї групи, спостерігалися структурні зміни в нирках за даними ультразвукового дослідження: зменшення середнього об'єму ураженої нирки та стоншення паренхіми

Резюме

У розділі представлені результати комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів із сечокам'яною хворобою та гострою обструкцією сечовивідних шляхів у яких вперш у житті виникла НК та з неодноразовим епізодом обструкції верхніх сечових шляхів. Співставлення проводили з умовно здоровими особами.

У пацієнтів 1 групи на 1-й день спостерігалось статистично значуще збільшення всіх досліджених біомаркерів. Рівень TGF- β у сечі збільшився з 3,1 до 11,9 пг/мл ($p < 0,05$), MCP-1 з 155,4 до 257,6 пг/мл ($p < 0,05$), IGF-1 з 6,3 до 14,3 пг/мл ($p < 0,05$). До 7-го дня ці показники продовжували зростати (TGF- β на 26%, MCP-1 на 15–40% ($p < 0,05$)). Прозапальні цитокіни IL-1 β , IL-6, IL-18 збільшилися багаторазово (у сечі IL-6 у 39,2 раза, у плазмі у 153,5 раза ($p < 0,05$)). До 7-го дня рівні цитокінів знизилися, але найповільніша регресія була зафіксована для IL-18, що вказує на високий ризик фіброзу.

У пацієнтів 2 групи початкові рівні маркерів були значно вищими, ніж у 1 групі (TGF- β у сечі на 1-й день 22,0 пг/мл, MCP-1 -345,8 пг/мл, IL-18 -880,0 пг/мл



($p < 0,05$). До 7-го дня зниження рівня прозапальних цитокінів відбувалося повільніше, у той час як профіброгенні маркери продовжували збільшуватися (TGF- β до 31,4 пг/мл, MCP-1 до 380,8 пг/мл ($p < 0,05$)), що підтверджує хронічний характер запалення та активне реактивність.

Найбільш сприятливий біомолекулярний профіль був зафіксований після уретероскопії з контактною літотрипсією (УРС КЛТ). У цій підгрупі спостерігалось найшвидше зниження рівня прозапальних цитокінів (IL-6 у плазмі з 950 до 115 пг/мл ($p < 0,05$)) та помірне збільшення профіброгенних факторів (TGF- β у сечі на 7-й день 14,8 пг/мл ($p < 0,05$)). Найбільш виражені та стійкі зміни спостерігалися після стентування сечоводу (TGF- β у сечі на 7-й день 16,5 пг/мл, MCP-1 -310 пг/мл, IL-18 -380 пг/мл ($p < 0,05$)), що пов'язано з максимальним ризиком фіброзу.

ROC-аналіз продемонстрував відмінну дискримінаційну здатність маркерів сечі: AUC для TGF- β склала 0,96, для IGF-1 0,95, для MCP-1 0,97. Плазмові маркери мали дещо нижчі значення (TGF- β -0,90, IGF-1 -0,92). Найбільш інформативним прогностичним профілем виявилось комплексне визначення MCP-1 та TGF- β у сечі на 1-й та 7-й дні. Критеріями високого ризику нефрофіброзу є: MCP-1 > 300 пг/мл на 7-й день? TGF- $\beta > 15$ пг/мл на 7-й день.

Таким чином, отримані результати вказують на те, що визначення молекулярних маркерів у сечі дозволяє виявляти ранні тубулоінтерстиціальні зміни при порушенні сечовипускання, диференціювати первинне та рецидивне захворювання, обґрунтовувати вибір методу лікування та прогнозувати ризик незворотного фіброзу ниркової паренхіми. Матеріали даного розділу відображені у роботах [3, 5, 6, 7, 8, 9, 15].



РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогоднішній день в усьому світі спостерігається неухильне зростання захворюваності на СКХ, яка посідає одне з провідних місць у структурі урологічної патології та уражує переважно осіб працездатного віку [14]. Першим та найбільш частим клінічним проявом СКХ є порушення пасажу сечі ППС внаслідок обструкції сечоводу конкрементом, що маніфестується нападом НК [42]. Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні даної патології, ключовою проблемою залишається ризик розвитку незворотних тубулоінтерстиційних змін та нефрофіброзу, які можуть призвести до ХХН навіть після усунення обструкції. У зв'язку з цим перспективним напрямком дослідження слід вважати пошук ранніх, неінвазивних біомаркерів, здатних прогнозувати ризик фібротизації ниркової паренхіми, що дозволить вдосконалити лікувальну тактику та покращити віддалений прогноз у хворих на СКХ.

В основі розвитку тубулоінтерстиційних змін при обструкції верхніх сечових шляхів лежить комплекс патофізіологічних процесів таких як підвищення внутрішньомискового тиску, порушення мікроциркуляції з розвитком ішемії та гіпоксії тканини нирки виникає механічне пошкодження уротелію. Порушення гемодинаміки з трифазною судинною відповіддю, механічне пошкодження та розтягнення клітин тубулярного епітелію призводить до активації прозапальних та профіброгенних медіаторів, а також до розвитку інтерстиційного запалення з подальшим ремоделюванням позаклітинного матриксу. Гостре підвищення тиску в просвіті ниркових каналців призводить до їх розширення, розтягнення стінок та механічного впливу на епітеліальні клітини нирки. Разом зі зниженням ниркового кровотоку внаслідок вазоконстрикції зумовлює виникнення клітинного стресу та структурного ушкодження паренхіми. За даними експериментальних досліджень, підвищення тиску в нирковій мисці понад 13,33 кПа (100 мм рт. ст.) призводить до виникнення незворотних змін у проксимальних каналцях та інтерстиції [86]. Такі



зміни характеризуються деструкцією мембран внутрішньоклітинних органел, розвитком набряку стромы та інфільтрацією запальними клітинами.

Підвищення рівня TGF- β сприяє проліферації фібробластів та їх трансформації у міофібробласти, які синтезують компоненти позаклітинного матриксу. Накопичення цих білків призводить до формування інтерстиційного фіброзу, розвитку атрофії каналців та поступової втрати функціональних нефронів. Одночасно відбувається інфільтрація інтерстицію макрофагами, які підтримують хронічне запалення та посилюють фіброгенез за рахунок секреції прозапальних і профіброгенних медіаторів [59].

Метою нашого дослідження стало підвищення ефективності діагностики тубулоінтерстиційних змін у хворих на СКХ з порушенням пасажу сечі шляхом вивчення діагностичної та прогностичної значущості молекулярних маркерів TGF- β , MCP-1, IGF-1-1, IL-1 β , IL-6 та IL-18 у крові та сечі [90].

При аналізі клініко-лабораторних даних в обох групах пацієнтів було виявлено наявність больового синдрому, оскільки саме він був основною скаргою у 100% випадків. У переважній більшості пацієнтів, а саме у 83% випадків, біль мав характерну іррадіацію по ходу сечоводу з поширенням у статеві органи. Окрім того, майже у трьох чвертей хворих (75,8%) спостерігалось виражене рухове збудження, коли пацієнти не могли знайти собі місця через інтенсивність больових відчуттів оскільки ця поведінка є характерною саме для нападу ниркової коліки і рідко зустрічається при запальних процесах, де пацієнти зазвичай намагаються зберігати нерухомість. Досить часто, у 79,8% випадків, реєструвалася еритроцитурія, що свідчить на користь саме ниркової коліки. Що стосується дизуричних явищ, то порушення сечовиділення відмічалось майже у двох третин пацієнтів першої основної підгрупи, що також може бути пов'язано як з рефлекторним впливом, так і з механічним перешкодженням на рівні нижніх чи верхніх сечових шляхів.

Водночас, найбільш вагомим аргументом, який дозволив виключити наявність гострого пієлонефриту або загострення хронічного запального процесу



нирок, стали результати лабораторних досліджень. Так, при дослідженні загального аналізу сечі у пацієнтів як першої, так і другої групи, чисельність яких склала 85 та 45 пацієнтів відповідно, не було зафіксовано перевищення фізіологічної норми лейкоцитів. Відомо, що лейкоцитурія є ключовим та найбільш чутливим маркером запалення в нирковій тканині, і її відсутність у поєднанні з описаним больовим синдромом практично виключає ймовірність пієлонефриту. Крім того, результати бактеріологічного посіву сечі не підтвердили наявності патогенної або умовно-патогенної мікрофлори у діагностично значущих титрах, що також суперечить діагнозу бактеріального запалення нирок [55, 97].

Таким чином, узагальнюючи вищенаведені дані, можна зробити обґрунтоване припущення, що клінічна картина у обстежених хворих формувалася переважно за рахунок обтураційного синдрому, спричиненого сечокам'яною хворобою, а саме нападом ниркової коліки. Незважаючи на те, що біль був інтенсивним та міг ускладнитися запальним процесом, на момент обстеження лабораторні показники не давали підстав діагностувати гострий або загострення хронічного пієлонефриту. Відсутність лейкоцитурії та бактеріурії при наявності вираженого больового синдрому та еритроцитурії вказує на те, що запальна реакція або була відсутня взагалі, або знаходилася на початковому етапі, ще не проявивши себе лабораторно, що узгоджується з даними отриманими іншими дослідниками [65]. Отже, з високою вірогідністю можна стверджувати, що класичних клінічних та лабораторних ознак пієлонефриту у даної категорії хворих виявлено не було [86].

Згідно рекомендаціям Європейської асоціації урологів хворим проводилися біохімічні дослідження та інструментальні методи УЗД нирок, оглядова та екскреторна урографія, комп'ютерна томографія. Окрім того, нами проводився розрахунок швидкості клубочкової фільтрації. У першій групі пацієнтів (n=85) середній показник швидкості клубочкової фільтрації склав 120,6 мл/хв, тоді як у другій групі (n=45) він складав 110 мл/хв. Що може свідчити про наявність доклінічного порушення функції нирок.



За даними УЗД у пацієнтів молодого віку конкремент верхньої третини сечоводу було виявлено у 13 осіб, що становило від загальної кількості обстежених. Камені середньої третини сечоводу виявлено у 8 пацієнтів. Найбільша кількість випадків була виявлена у нижній третині сечоводу у 29 пацієнтів. Таким чином, у молодшій віковій групі простежувалася тенденція до більш частого виявлення конкрементів саме у дистальному відділі сечоводу, що може бути пов'язано з анатомо-функціональними особливостями уродинаміки та фізіологічними зонами звуження сечоводу та розмірами конкремента.

У хворих старшої вікової категорії розподіл локалізації конкрементів мав дещо інший характер. Конкременти верхньої третини сечоводу було виявлено у 27 пацієнтів, що свідчить про більш високу частоту проксимальної локалізації порівняно з молодшою групою. Камені середньої третини сечоводу зустрічалися у 8 випадках. У нижній третині сечоводу вони були діагностовані у 45 пацієнтів. Отримані дані можуть свідчити про вікові особливості перебігу сечокам'яної хвороби, а також про можливий вплив тривалості захворювання, метаболічних порушень і супутньої патології на локалізацію конкрементів.

За результатами ультразвукового дослідження, яке проводилось у всіх групах пацієнтів у пацієнтів першої групи було встановлено, що товщина паренхіми в цій групі складала в середньому 16,4 мм, що також свідчило про збереження функціонального резерву органа та відсутність грубих морфологічних перебудов. Ехоструктура ниркової тканини залишалася відносно однорідною, без ознак значного підвищення ехогенності або деформації чашково-мискової системи.

Натомість у пацієнтів другої групи було виявлено достовірне потоншення паренхіми зменшувалася в середньому до 11,9 мм, що свідчило про її зниження функціонально активної тканини. Окрім цього, відзначалося підвищення ехогенності ниркової тканини, що є характерно для хронічних структурних змін, у тому числі фіброзу та склерозування паренхіми, що узгоджується з дослідженнями інших авторів. [52].



Виявлені ультразвукові ознаки узгоджувалися з результатами молекулярно-біохімічних досліджень, які демонстрували активацію каскаду патобіохімічних реакцій, притаманних інтерстиційному фіброзу [19, 98]. Зокрема, відзначалося посилення процесів запалення, оксидативного стресу, активація фібробластів та надмірне накопичення компонентів позаклітинного матриксу. Сукупність цих змін свідчила про формування морфофункціональних порушень, що мають прогресуючий характер і можуть призводити до поступового зниження функції нирки.

Для оцінки видільної функції нирок та прохідності сечових шляхів, усім пацієнтам виконувалась екскреторна урографія. Хворим у яких була тенденція до фізичного зниження функції, знімки виконувалися на пізніших хвилинах - 45, 90, 120. Виконання комп'ютерної томографії органів заочеревинного простору проводилося з метою уточнення наявності та локалізації конкременту і його щільності без використання контрастної речовини. Згідно результатами рентгенологічних методів дослідження було встановлено розміри та розташування конкрементів. У віці від 20 до 44 років у верхній третині сечоводу конкремент у 10% у середній третині 6,15% та у нижній третині сечоводу 22,31%. У хворих у віці від 45 до 60 років конкремент верхньої третини був виявлен у 20,77% у середній третині 6,15%, у нижній третині сечоводу 34,62%.

Нами також проведена порівняльна оцінка динаміки маркерів запалення (IL-1 β , IL-6, IL-18) хворим, які були поділені на групи в залежності від характеру перебіга сечокам'яної хвороби. 1-а група (n=85) пацієнти у яких ГОВСШ спричинене каменем виникло вперше у житті та 2-а група (n=45) у яких ГОВСШ виникала неодноразово у житті.

У першій групі на першу добу відзначалося виражене підвищення рівня IL-1 β , IL-6 та IL-18 в сечі та плазмі в порівнянні зі здоровими особами, що відображає активну фазу запальної реакції на тлі обструкції сечоводу. При цьому у всіх пацієнтів були відсутні типові клініко-лабораторні ознаки гострого інфекційного



запалення (пієлонефриту), що на перший погляд може розглядатися як певна невідповідність між лабораторними даними та клінічною картиною [6, 87].

На нашу думку підвищення рівнів цитокінів у даному випадку слід інтерпретувати не як прояв маніфестного інфекційного процесу, а як ознаку субклінічного (латентного) запалення та активації локальної імунної відповіді [7, 9, 50]. Відомо, що при уролітіазі та обструкції сечових шляхів формується комплекс патогенетичних механізмів, який включає механічну травматизацію уротелію, порушення уродинаміки, підвищення внутрішньониркового тиску, розвиток локальної ішемії та гіпоксії тканини нирки. Указані процеси супроводжуються клітинним стресом, ушкодженням епітелію та активацією факторів вродженого імунітету.

До 7-ї доби у всіх підгруп спостерігається зниження концентрацій запальних цитокінів, особливо помітне при оперативному лікуванні (УРС з КЛТ) вміст IL-1 β (сеча та плазма) значно знижується. Вміст IL-6 демонструє різке падіння (особливо в сечі). Вміст IL-18 також зменшується, хоча зберігається підвищеним відносно норми. Це може свідчити про те, що в 1-й групі запалення має переважно гострий характер і досить швидко купірується до 7-ї доби.

Слід зазначити, що традиційні клініко-лабораторні показники запалення (гіпертермія, лейкоцитоз, виражена бактеріурія, зміни загальноклінічних показників крові) здебільшого відображають системну фазу інфекційного процесу. Натомість підвищення цитокінів, особливо в сечі, може бути проявом локальної активації запального каскаду ще до формування розгорнутої клінічної картини пієлонефриту. Це дозволяє розглядати IL-1 β , IL-6 та IL-18 як більш чутливі біомаркери ранніх патологічних змін у сечовивідних шляхах та нирковій тканині при обструктивних станах, що узгоджується з висновками у дослідженні [95].

Таким чином, в умовах обструкції запальна відповідь може мати переважно асептичний характер, тобто бути зумовленою не бактеріальною інфекцією, а ушкодженням тканин і вивільненням молекулярних патернів, асоційованих з пошкодженням (DAMP-факторів), які стимулюють синтез прозапальних



медіаторів. У цьому контексті IL-1 β та IL-6 виступають ключовими регуляторами ранньої запальної реакції, тоді як IL-18 є важливим маркером активації інфламасомного шляху та може відображати ішемічно-гіпоксичне ушкодження ниркової паренхіми.

У 1-й групі відзначено підвищення факторів репарації та клітинної міграції (TGF- β , MCP-1, IGF-1) вже на 1-шу добу. До 7-ї доби спостерігається (сеча та плазма), помірне підвищення. Вміст MCP-1 значно зростає, особливо в плазмі. Вміст IGF-1 з тенденцією до зростання, але менш різка. Це відображає перехід від запальної стадії до репаративної фази, активується міграція моноцитів/макрофагів (MCP-1) та включаються процеси регенерації тканин (TGF- β , IGF-1) [5, 6].

Значне підвищення вмісту MCP-1 відображає активну хемотаксичну стимуляцію міграції моноцитів із подальшою їх диференціацією в макрофаги, що є ключовим етапом у процесі завершення запалення та ініціації відновлення. Одночасно помірне підвищення вмісту TGF- β вказує на активацію механізмів ремоделювання позаклітинного матриксу та регуляцію репаративних процесів. Тенденція до зростання рівня IGF-1 може свідчити про включення регенераторних механізмів, пов'язаних із проліферацією та диференціацією клітин, однак вираженість цього підвищення є менш значною порівняно з рівнем MCP-1, що відповідає більш пізньому залученню IGF-1-залежних процесів у процес відновлення тканин.

Таким чином, виявлені зміни маркерів (MCP-1, TGF- β та IGF-1) вказують на зміщення біологічної відповіді у бік активної репарації, що характеризується посиленням міграції імунних клітин та активацією регенераторних і ремоделювальних механізмів [4].

При дослідженні динаміки маркерів у 2-й групі на 1-шу добу рівні IL-1 β , IL-6, IL-18 вищі, ніж у 1-й групі, практично у всіх підгрупах. До 7-ї доби спостерігається зниження, однак вміст IL-1 β , IL-6, IL-18 залишаються значно підвищеними динаміка «загасання запалення» менш виражена. Це пояснюється тим, що при рецидивному нефролітазі нирка та сечові шляхи перебувають у стані хронічного



ушкодження і запалення, тому гостра реакція є сильнішою і довше зберігається. У пацієнтів із рецидивами навіть між епізодами часто зберігається фонове запалення (мікротравматизація, кристалурія, мікрообструкція) [32]. Тому початкові рівні IL-1 β , IL-6 та IL-18 вже є підвищеними. Попередні епізоди обструкції призводять до пошкодження епітелію каналців, порушення мікроциркуляції, локального фіброзу. Це створює умови для більш вираженої цитокінової відповіді при новому загостренні. Рівень IL-1 β та IL-18 тісно пов'язані з активацією інфламасоми (NLRP3), яка активно запускається кристалами. При рецидивному нефролітіазі цей механізм зазвичай активується швидше і сильніше. Через структурні зміни тканин і порушення уродинаміки навіть після лікування запальна реакція зникає повільніше, тому до 7-ї доби зниження рівня IL-1 β , IL-6 та IL-18 є менш вираженим.

У 2-й групі пацієнтів із рецидивним нефролітіазом вже на 1-шу добу спостерігалось підвищення рівнів усіх досліджуваних репаративних маркерів (TGF- β , MCP-1, IGF-1), що свідчить про ранню активацію процесів відновлення тканин. Така особливість пояснюється тим, що ниркова паренхіма та сечові шляхи у пацієнтів із рецидивами перебувають у стані хронічного ушкодження та ремоделювання, а клітини епітелію й строми залишаються сенсibiliзованими до ушкоджень і готовими до включення репаративних механізмів. До 7-ї доби відзначалося подальше зростання цих маркерів:

Вміст TGF- β зростав більш інтенсивно, ніж у пацієнтів із вперше виниклою обструкцією, що відображає активне ремоделювання позаклітинного матриксу та компенсаторну відповідь на повторне пошкодження тканин. Рівень MCP-1 досягав дуже високих значень, особливо у пацієнтів зі стентуванням, що пояснюється активним залученням моноцитів/макрофагів до місця ушкодження та наявністю додаткового механічного подразника. IGF-1 демонстрував стабільне підвищення, що свідчить про тривалу активацію процесів проліферації та регенерації клітин ниркової паренхіми.

Таким чином, більш висока та рання активація репаративних маркерів у пацієнтів із рецидивним нефролітіазом відображає адаптивну відповідь нирки на



повторні ушкодження, поєднану з компенсаторним посиленням ремоделювання тканин і регенерації клітин, а також додатковим стимулюючим впливом стентування.

При порівнянні динаміки маркерів при застосуванні різних методів лікування хворі були розділені на групи в залежності від виду лікування: 1-а група хворих у яких ниркова колька виникла вперше у житті- оперативне лікування (УРС КЛТ), консервативне лікування (самостійне відходження конкременту) та стентування верхніх сечових шляхів. У 2- й групі хворих, у яких рецидив ниркової кольки відбувався не одноразово у житті, також проводилось УРС КЛТ, консервативне лікування та стентування. Нами було проведено порівняння динаміку маркерів в залежності від виду лікування.

Консервативне лікування здійснювалось згідно клінічній настанові «Сечокам'яна хвороба» (настанова 00238), яка була розроблена DUODECIM Medical Publications, Ltd., яка є частиною національного арсеналу медичних рекомендацій. Використання цієї настанови забезпечує науково обґрунтований підхід до усіх етапів лікувального процесу, від первинної діагностики до вибору необхідних методів лікування, підвищуючи об'єктивність у прийнятті правильного рішення.

Консервативне лікування пацієнтів першої групи (n=85) на початковому етапі проводилося з метою швидкої та повної ліквідації больового синдрому, який порушував загальний стан пацієнта з метою досягнення анальгетичного ефекту застосовувалася комбінована схема медикаментозної терапії. У якості основного засобу використовувався диклофенак, одночасно проводилося внутрішньовенне введення дротаверину і додатково вводився метамізол натрію. У разі недостатнього ефекту застосовувався кеторолак трометаміну або комбінованого спазмолітика пітофенону гідрохлориду внутрішньовено.

Консервативне лікування пацієнтів другої групи (n=45), в яку увійшли пацієнти які в анамнезі мали два та більше епізодів ниркової кольки призначалась профілактична антибактеріальна терапія для попередження гострого запалення.



Всім пацієнтам, незалежно від групи, проводилась інфузійна терапія щоденно, протягом 3-5 діб.

Фізичні методи лікування займають важливе місце в сучасній урологічній практиці. Особливе значення набуває при консервативному лікуванні сечокам'яної хвороби. Фізіотерапевтичне супроводження з метою створення спазмолітичного ефекту.

При виконанні оперативного лікування при УРС КЛТ, найбільш виражене зниження рівня IL-1 β , IL-6, IL-18 до 7 доб спостерігалось помірне підвищення вмісту TGF- β , MCP-1, IGF-1 характеризується найшвидшим послабленням запального процесу та раннім переходом до відновлення. При самостійному відходженні конкременту зниження цитокінів виражене, але менше, ніж при УРС КЛТ. Водночас маркери репарації зростають помірно, запалення зберігається довше, ймовірно через продовження наявності обструкції, мікротравматизації, що призводить до підвищення внутрішньониркового тиску, розвиток локальної ішемії та гіпоксії тканини нирки. При стентуванні спостерігалися найвищі рівні запальних та репаративних маркерів, а зниження цитокінів було менш вираженим. Це пов'язано з додатковою механічною стимуляцією слизової та підтриманням запалення інородним тілом.

При порівнянні динаміки маркерів при різних методах лікування в межах 2-ї групи, встановлено, що при виконанні УРС КЛТ рівень запальних маркерів знижувався до 7-ї доби проте залишався вищим, ніж у 1-й групі. Водночас репаративні маркери активно зростали, лікування ефективно, але запалення більш тривале. При самостійному відходженні запалення зберігалось більш значним, ніж при УРС КЛТ. Вміст MCP-1 та TGF- β зростали, що відображалось тривалим ушкодженням. При стентуванні були максимальні рівні IL-1 β , IL-6, IL-18 та MCP-1 та навіть на 7-му добу зберігався високий цитокіновий фон, формується найбільш несприятливий імунозапальний профіль. Це можна пояснити тим, що повторні епізоди обструкції та запалення призводять до мікрофіброзу, ремоделювання паренхіми і хронічної сенсibiliзації епітелію. При новому епізоді ушкодження



тканина вже готова активно реагувати запальною відповіддю, тому стартові рівні IL-1 β , IL-6, IL-18 і MCP-1 були вищі, а зниження запалення відбувалося повільніше.

При самотійному відходженні каменю або стентуванні конкремент або чужорідне тіло довше травмує уротелій. У результаті організм продовжує реагувати як на ушкодження, підтримуючи хронічне утворення прозапальних цитокінів і MCP-1, а також активуючи репаративні процеси (TGF- β , IGF-1) тривало. У рецидивних пацієнтів клітини нирки і строми вже перебувають у стані постійної готовності до репарації. Тому MCP-1, TGF- β та IGF-1 зростають більш активно, навіть якщо запалення продовжується. Це забезпечує відновлення тканини, але одночасно супроводжується тривалим високим рівнем запальних маркерів. Стент, хоч і покращує відтік сечі, є додатковим механічним подразником, що посилює секрецію MCP-1 і підтримує високий рівень IL-1 β , IL-6, IL-18. У пацієнтів з рецидивами ця реакція максимально виражена через хронічну сенсibiliзацію тканин.

При дослідженні 2-ї групи пацієнтів було встановлено, що прозапальний профіль у пацієнтів із вперше виниклою нирковою колькою та у хворих із рецидивним нефролітіазом має принципово різну динаміку, що відображає відмінності патогенетичних механізмів гострого та хронічно-рецидивуючого перебігу уролітіазу. Аналіз показників цитокінового статусу продемонстрував, що в обох групах у перші 24 години від моменту розвитку клінічних проявів ниркової коліки відзначалося суттєве підвищення рівнів прозапальних маркерів у сечі та плазмі крові порівняно з показниками здорових осіб, що підтверджує активацію системної та локальної запальної відповіді у відповідь на обструкцію сечових шляхів конкрементом, ішемію ниркової тканини та механічне пошкодження уротелію. Водночас у пацієнтів першої групи, для яких даний епізод ниркової коліки був першим у житті, запальна відповідь мала переважно характер гострої реакції на пошкодження з тенденцією до поступового згасання до сьомої доби спостереження. Це проявлялося достовірним зниженням рівнів ключових прозапальних цитокінів, зокрема IL-1 β , IL-6 та IL-18, що можна розцінювати як



відображення фізіологічного завершення гострої фази асептичного запалення після часткового або повного усунення обструкції, стабілізації уродинаміки та зменшення ішемічного навантаження на ниркову паренхіму. Така динаміка свідчить, що у більшості пацієнтів цієї групи запалення має переважно транзиторний характер і не набуває ознак тривалої імунної активації, яка є ключовою умовою для запуску фібротичної трансформації. Важливо підкреслити, що навіть за наявності підвищених значень окремих маркерів на сьому добу, у першій групі загальна динаміка характеризувалася як регресивна, що свідчило про достатній компенсаторний потенціал тканин та відсутність попередньої сенсibiliзації у вигляді тривалого субклінічного запалення [77].

Водночас оцінка імунної відповіді не обмежується лише прозапальними цитокінами, оскільки паралельно з їхньою динамікою активуються й інші регуляторні системи, пов'язані з відновленням тканин. У цьому контексті доцільним є аналіз факторів росту та ремоделювання, зокрема вміст TGF- β та IGF-1, які відображають репаративні процеси та потенційні механізми структурних змін у нирковій паренхімі. Підвищення рівня TGF- β та IGF-1 у першій групі можна розцінювати як компенсаторну реакцію репаративного типу, спрямовану на відновлення ушкоджених структур каналцевого епітелію та інтерстицію. В умовах першого епізоду нефролітіазу ці фактори, ймовірно, забезпечували фізіологічну регенерацію та контрольоване ремоделювання тканин, не переходячи у фазу патологічного фіброзу, оскільки відсутній довготривалий запальний фон, а пошкодження мало відносно обмежений характер.

На відміну від цього, у другій групі пацієнтів із рецидивним нефролітіазом відзначалося не лише більш виражене початкове підвищення прозапальних маркерів, а й їх значно повільніше зниження або навіть збереження високих значень на сьому добу, що дозволює трактувати це як прояв патогенетичних механізмів прогресуючого тубулоінтерстиційного ураження та формування фіброзу нирки. Дана тенденція була характерною як для цитокінів гострої фази запалення (IL-1 β , IL-6), так і для IL-18, який вважається одним із ключових



медіаторів інфламасомного запалення та імунної активації при кристал-індукованому ушкодженні ниркової тканини [36]. Активація інфламасоми сприяє не лише утворенню прозапальних медіаторів, але й запуску апоптозу, некроптозу та вторинної альтерації тканини, що формує морфологічну основу для подальшого рубцювання. У таких умовах запалення перестає бути лише реакцією на обструкцію, а трансформується у самопідтримуваний патологічний процес, який сприяє накопиченню інтерстиціальних змін та втраті функціональних нефронів. Виявлені особливості можна пояснити тим, що рецидивний нефролітіаз супроводжується хронічним пошкодженням уротелію та тубулоінтерстиційного апарату, повторними епізодами обструкції та ішемії, формуванням ділянок мікрофіброзу, а також персистуючим субклінічним запаленням, яке залишається активним навіть у міжприступному періоді. Таким чином, у пацієнтів із повторним каменеутворенням гострий напад ниркової коліки нашаровується на вже існуючий патологічний фон, унаслідок чого прозапальна відповідь є більш інтенсивною, генералізованою та тривалою. Особливу роль у формуванні фіброзу відіграє MCP-1, який у другій групі мав більш високі значення як у сечі, так і в плазмі крові. Відомо, що MCP-1 є одним із ключових хемокінів, що забезпечує активне залучення моноцитів та макрофагів у зону ушкодження [39]. У контексті нефролітіазу це має надзвичайно важливе значення, оскільки макрофагальна інфільтрація є центральною ланкою переходу гострого запалення у фіброз: макрофаги продукують широкий спектр профібротичних факторів, активують фібробласти, стимулюють трансформацію перицитів та сприяють накопиченню компонентів позаклітинного матриксу [29], це співпадає з дослідженням [93]. Таким чином, підвищення MCP-1 у пацієнтів із рецидивним перебігом уролітіазу може розцінюватися як один із провідних маркерів активації механізмів тубулоінтерстиційного ремоделювання, що створює умови для прогресуючого фіброзу ниркової тканини.

Найбільш переконливим доказом високого ризику фіброзації у пацієнтів другої групи є суттєво вищі рівні TGF- β та IGF-1, які поряд із прозапальними



властивостями розглядаються як маркери активації процесів тканинного ремоделювання та фібротичної трансформації. У першій групі підвищення цих показників мало характер реакції на гостре порушення відтоку сечі та включення репаративних механізмів, тоді як у другій групі їх стабільно високі значення протягом періоду спостереження відображали хронічну активацію фіброгенезу, що є наслідком багаторазових епізодів кристалурії, травматизації слизової оболонки та порушень мікроциркуляції. TGF- β є визнаним центральним медіатором ниркового фіброгенезу, оскільки він стимулює проліферацію фібробластів, посилює синтез колагену та фібронектину, пригнічує деградацію матриксу шляхом активації інгібіторів металопротеїназ, а також сприяє епітеліально-мезенхімальній трансформації клітин каналців. Зростання цього маркера у пацієнтів із рецидивним нефролітіазом свідчить про те, що запальна відповідь у них швидко переходить у фазу репарації патологічного типу, де відновлення тканини відбувається не шляхом регенерації, а через заміщення функціональних структур сполучною тканиною [44]. У даному контексті TGF- β можна розглядати як ключовий показник того, що рецидивний нефролітіаз є не лише фактором повторної обструкції, але й тригером хронічного прогресуючого ураження нирки, що має тенденцію до фіброзного переродження.

Паралельне підвищення IGF-1 у другій групі також має важливе патогенетичне значення, оскільки даний фактор є маркером активованих процесів проліферації та тканинної перебудови. У пацієнтів із першим епізодом ниркової коліки IGF-1, відображає фізіологічну репаративну реакцію [21], це узгоджується з дослідженням [92]. Однак у хворих із рецидивним нефролітіазом його стабільно високі рівні можуть свідчити про хронічно підтримуваний стан неповного загоєння, коли тканина нирки постійно перебуває у фазі повторного відновлення після мікропошкоджень. Відомо, що тривала стимуляція репаративних механізмів у поєднанні з високою активністю TGF- β сприяє не регенерації, а патологічному ремоделюванню з накопиченням міжклітинного матриксу, що є морфологічною основою тубулоінтерстиційного фіброзу. Таким чином, одночасне підвищення



TGF- β та IGF-1 у другій групі може бути пояснене як ознака активного фібротичного процесу, який формується внаслідок повторних епізодів каменеутворення.

Додатковим фактором, що впливав на вираженість прозапального профілю, була необхідність урологічного втручання, зокрема стентування. В обох групах саме підгрупи пацієнтів після стентування демонстрували найвищі рівні цитокінів у сечі та плазмі, що можна пояснити додатковою ятрогенною травматизацією уротелію, стимуляцією локальної імунної відповіді та потенційною активацією мікробного чинника. Однак у пацієнтів із рецидивним нефролітіазом ці зміни були більш вираженими та пролонгованими, що вказує на те, що хронічний перебіг захворювання формує підвищену чутливість тканин до будь-яких додаткових подразників, а також створює умови для більш інтенсивного залучення макрофагальної та інфламасомної ланки імунітету [94]. У цьому контексті більш високі значення IL-18 та IL-1 β у другій групі можуть бути пов'язані з гіперактивацією NLRP3-інфламасоми, яка відіграє важливу роль у розвитку кристал-індукованого запалення, ушкодження тубулярного епітелію та формуванні замкненого патогенетичного кола, при якому запалення сприяє каменеутворенню, а каменеутворення, у свою чергу, підтримує запалення [75, 82].

Таким чином, отримані результати демонструють, що у пацієнтів із вперше виниклою нирковою колькою запальна відповідь має переважно гострий і транзиторний характер та супроводжується активацією репаративних механізмів без ознак стійкого профібротичного зсуву. Натомість у хворих із рецидивним нефролітіазом формується якісно інший патогенетичний профіль, що характеризується тривалою активацією прозапальних цитокінів та стійким підвищенням профібротичних медіаторів, зокрема MCP-1 та TGF- β . Це підтверджує, що повторні епізоди каменеутворення та обструкції створюють умови для хронізації запалення, залучення макрофагальної ланки та активації механізмів синтезу позаклітинного матриксу, що є провідним шляхом формування тубулоінтерстиційного фіброзу. Виявлена різниця у динаміці маркерів між групами



свідчить, що рецидивний нефролітіаз є не лише клінічною формою повторної ниркової коліки, а й станом, який супроводжується поступовим накопиченням морфологічних змін у нирковій тканині, що потенційно призводить до прогресуючого зниження функціональної спроможності нирок та формування хронічної хвороби нирок.

На підставі проведеного порівняльного аналізу динаміки ключових біомаркерів запалення та фіброгенезу - TGF- β , MCP-1, IGF-1, IL-1 β , IL-6 та IL-18 - у сироватці крові та сечі у пацієнтів з сечокам'яною хворобою після застосування різних методів лікування, можна зробити обґрунтований висновок щодо переважності уретероскопії з контактною літотрипсією (УРС КЛТ). Цей метод демонструє найсприятливіший біомолекулярний профіль, що характеризується швидким зняттям гострої запальної відповіді та активацією керованих репаративних процесів без ознак надлишкового фіброзування. Після УРС КЛТ спостерігався значний, але транзиторий підйом прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-18) на першу добу, що є очікуваною реакцією на хірургічне втручання та ліквідацію обструкції, що співпадає з даними дослідження інших авторів [51]. Однак уже до сьомої доби реєстрували статистично значуще зниження цих маркерів, що наближає їх рівні до референтних значень здорових осіб. Одночасно відзначалося помірне підвищення фіброгенних факторів (TGF- β , MCP-1) та IGF-1, що відображало фізіологічний етап загоєння тканин, спрямований на відновлення цілісності слизової оболонки сечових шляхів, але що не переходило у патологічну проліферацію сполучної тканини. Патогенетична перевага УРС КЛТ полягала в радикальному та одномоментному усуненні основного пошкоджуючого чинника - конкременту. Це призводило до негайного зняття обструкції, відновлення нормальної уродінаміки, припинення ішемії стінки сечоводу і, як наслідок, до швидкого розв'язання асептичного запалення. Видалення каменя також ліквідувало постійне джерело механічної травми та субстрат для адгезії мікроорганізмів, що обривало порочне коло хронічного запалення.



При самостійному відходженню каменю, згідно з отриманими даними, було менш ефективним з точки ЗМРу нормалізації біохімічних маркерів. Динаміка показників відображала більш тривалу та пролонговану запальну відповідь. Рівні IL-1 β , IL-6 та IL-18, хоча й не досягали таких високих значень, як при стентуванні сечоводу, знижуються до сьомої доби повільніше, ніж у групі УРС КЛТ. Тривале помірне підвищення рівня TGF- β та MCP-1 вказувало на продовження фіброгенного стимулу. Такий процес створює передумови для пошкодження тубулоінтерстицію, активацію фібробластів і у віддаленій перспективі, розвитку інтерстиціального фіброзу та нефросклерозу, навіть після успішного відходження каменю.

Найбільш виражені відхилення біомаркерів спостерігалися у пацієнтів після стентування сечоводу. Ця група характеризується максимальними та статистично значущими рівнями як прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-18), так і профібротичних (TGF- β , MCP-1, IGF-1) маркерів, які зберігаються на високих значеннях не лише в гостру фазу, але й до сьомої доби після втручання. Подібна динаміка свідчила про сильну, тривалу та комплексну відповідь, що включала виражене запалення та активний фіброгенез. Основною патогенетичною причиною можливо є наявність самого стента як інородного тіла в сечових шляхах [51]. Стент викликав хронічну механічну травматизацію уротелію в мисково-сечоводовому сегменті та сечовому міхурі, що підтримував постійний викид прозапальних та профіброгених медіаторів. Крім того, порушуючи нормальну перистальтику сечовода та функцію уретеровезикального з'єднання, стент може провокувати везикоуретеральні рефлюкси та підвищення внутрішньомискового тиску, посилюючи ішемічне пошкодження. Найважливішим чинником є формування на поверхні стента бактеріальної біоплівки, яка служить джерелом персистуючої інфекції та запалення, резистентного до антибактеріальної терапії. Комбінація цих факторів - хронічна травма, порушена уродінаміка та інфекція - призводило до стійкої активації фібробластів та надлишкового відкладення позаклітинного матриксу, що клінічно може реалізуватися у вигляді стент-асоційованих стриктур.



Таким чином на підставі комплексної оцінки панелі біомаркерів, УРС КЛТ представлявся оптимальним методом лікування, оскільки забезпечував швидке розв'язання обструкції та запалення з мінімальним ризиком віддалених фіброзних ускладнень. Самостійне відходження каменю, будучи менш інвазивним, несло в собі ризик затяжного запалення та потенційного пошкодження ниркової паренхіми. Стентування, незважаючи на свою декомпресійну роль, ініціювало найінтенсивніший та потенційно шкідливий каскад запальних та фіброгенних реакцій, що вимагало суворого обґрунтування його застосування та розробки стратегій мінімізації побічних ефектів, таких як використання стентів з модифікованим покриттям або скорочення термінів їх знаходження. Отримані дані підкреслюють цінність моніторингу зазначених біомаркерів для об'єктивної оцінки тяжкості пошкодження сечових шляхів, ефективності проведеного лікування та прогнозування ризику розвитку хронічних ускладнень, таких як нефрофіброз.

Після проведеного комплексного аналізу динаміки біомаркерів у плазмі крові та сечі пацієнтів із сечокам'яною хворобою після різних методів лікування було встановлено переважну цінність маркерів сечі для оцінки ризику розвитку та прогнозування фіброзних змін у нирковій паренхімі та верхніх сечових шляхах. Отримані результати свідчать, що саме маркери сечі є найбільш інформативним, чутливим і патогенетично специфічним джерелом даних щодо активності профібротичних процесів. Ключові медіатори фіброзу, такі як TGF- β , MCP-1 та IGF-1, демонстрували у сечі не лише більш виражену динаміку підвищення, але й чітку диференціацію залежно від виду втручання, що корелює з теоретичним ризиком фіброгенезу. Наприклад, найбільш стійке та високе збереження рівнів TGF- β та MCP-1 у сечі до 7-ї доби спостерігалось після стентування сечоводу, методу, пов'язаного з тривалим механічним подразненням уротелію, що підтверджувало роль цих маркерів як індикаторів тривалого локального запалення та активації фібробластів. Важливим є те, що плазмові рівні цих же маркерів, хоч і підвищувались, але не демонстрували такої чіткої метод-специфічності та менш



точно відображали інтенсивність саме нирково-специфічного процесу, оскільки інтегрували внесок системної запальної відповіді організму в цілому.

Порівняльний аналіз динаміки молекулярних маркерів у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп виявив суттєві відмінності. У пацієнтів 2-ї групи спостерігалися значно вищі рівні як профіброгенних (TGF- β , MCP-1, IGF-1), так і прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-18) маркерів порівняно з 1 групою. Якщо у пацієнтів 1-ї групи до 7-го дня спостерігалось значне зниження прозапальних цитокінів і помірне підвищення профіброгенних факторів, то у 2-й групі рівні TGF- β і MCP-1 продовжували підвищуватися, а зниження відбувалося значно повільніше. Найбільш стійким маркером виявився IL-18, рівень якого на 7-й день у 2-й групі залишався майже вдвічі вищим, ніж у 1-й групі. Виявлені молекулярні зміни у пацієнтів 2-ї групи корелювали з ультразвуковими ознаками хронічного ураження нирок, тоді як у 1-й групі структурних змін не спостерігалось. Таким чином, рецидивуючий перебіг сечокам'яної хвороби пов'язаний з хронічною активацією запально-фібротичного каскаду, що обґрунтовує необхідність моніторингу сечових маркерів (особливо IL-18, MCP-1 та TGF- β) для раннього прогнозування тубулоінтерстиційного фіброзу та запобігання.

Особливого значення набуває маркер у сечі IL-18, який є високоспецифічним показником пошкодження каналцевого епітелію нирок. Його різке зростання в сечі після втручань, особливо таких інвазивних, як стентування, є раннім сигналом тубулярної травми, яка є обов'язковою ланкою в патогенезі подальшого тубулоінтерстиційного фіброзу. Таким чином, моніторинг саме сечових, а не плазмових концентрацій IL-18 дозволяло виявити початкову ланку патологічного процесу, що веде до формування фіброзу. Комплексна оцінка низки маркерів сечі (IL-18 як індикатор пошкодження, MCP-1 як індикатор залучення макрофагів, TGF- β та IGF-1 як безпосередні стимулятори синтезу матриксу) формував специфічний біомаркерний профіль сечі, який дозволяв не констатувати факт наявного фіброзу, а прогнозувати його ризик на ранніх, потенційно зворотніх стадіях. Це надає вирішальну перевагу для превентивної стратегії ведення пацієнтів [5].



У той же час, біомаркери плазми крові, такі як IL-6 та IL-1 β , демонстрували свою незамінну цінність як інтегральні показники тяжкості системної запальної відповіді, що важливо для оцінки загального стану хворого та ризиків ускладнень. Однак для вирішення вузької, але критично важливої клінічної задачі, як оцінка саме ниркового фіброзу, вони є менш специфічними. Їхня динаміка менш чітко корелювала з характером урологічного втручання і відповідно, з місцевими умовами, що сприяло фіброзу (наявність інородного тіла, тривала обструкція).

Отже, результати дослідження дозволяють зробити принциповий висновок для клінічної практики та подальших наукових розробок: оптимальним середовищем для дослідження маркерів, що прогнозують розвиток фіброзу нирок, є сеча. Саме аналіз біомаркерів сечі (TGF- β , MCP-1, IGF-1, IL-18) забезпечує пряме, специфічне та раннє виявлення активності профібротичних механізмів безпосередньо в нирковій паренхімі та сечових шляхах. Цей підхід є патогенетично обґрунтованим і надає можливість для індивідуального прогнозування віддалених ускладнень та обґрунтування превентивних лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на запобігання незворотній втраті функції нирок внаслідок фіброзу. Впровадження такого моніторингу може стати суттєвим кроком у вдосконаленні нагляду за пацієнтами після урологічних втручань та консервативного лікування сечокам'яної хвороби.

На основі комплексного аналізу динаміки біомаркерів у плазмі крові та сечі пацієнтів після різних методів лікування сечокам'яної хвороби було встановлено, що для прогнозування ризику розвитку фіброзу нирок найбільш інформативними є MCP-1, TGF- β та IL-18, причому оптимальним середовищем для їх визначення є сеча.

Концентрації цих маркерів у сечі демонструють не лише найбільш виражені та статистично значущі зміни порівняно з біомаркерами плазми, але й чітку метод-специфічну диференціацію, що прямо корелює з патогенетичним ризиком фіброзу. MCP-1 у сечі виявляє найрізкіше підвищення після стентування (до 330–370 пг/мл на 1 добу проти 155 пг/мл у здорових) та найповільнішу динаміку нормалізації, що



відображає тривалу локальну міграцію макрофагів, ключової ланки в ініціації фіброзу. TGF- β у сечі також показує найстійкіше підвищення саме після стентування (до 16.5–20.8 пг/мл на 7 добу проти 3.1 пг/мл у здорових), безпосередньо сигналізуючи про активну проліферацію фібробластів і синтез позаклітинного матриксу. IL-18 у сечі, будучи специфічним маркером пошкодження каналців, сягає максимальних значень при стентуванні (до 840–940 пг/мл на 1 добу проти 57 пг/мл у здорових), ілюструючи стартову тубулярну травму, що запускає каскад фіброзування.

Важливою перевагою маркерів сечі є їхня здатність формувати прогностичний біомаркерний профіль з чіткою часовою динамікою, різке зростання IL-18 (показник пошкодження) і MCP-1 (показник запального залучення) на 1 добу з подальшим підтриманням високих рівнів TGF- β до 7 доби (показник активації фіброгенезу) створювало характерний маркерний профіль високого ризику, особливо виражений при стентуванні. Плазмові ж рівні цих маркерів, хоча й підвищені, менш специфічні: вони інтегрували загальну системну запальну відповідь, але слабше корелюють саме з нирковим фіброгенним ризиком, оскільки не відображали безпосередньо локальну концентрацію медіаторів у нирковому інтерстиції.

Певний інтерес для застосування у клінічній практиці та подальших досліджень викликають такі біомаркери, як MCP-1, TGF- β та IL-18, визначення яких на 1-шу та 7-му добу після втручання дозволяло оцінити тяжкість початкового пошкодження ниркової паренхіми (за IL-18), визначити інтенсивність місцевого запально-імунного відгуку, що веде до фіброзу (за MCP-1), прогнозувати активність проліферації сполучної тканини (за TGF- β), диференційовано оцінити ризик фіброзних ускладнень залежно від методу лікування (максимальний - при стентуванні, мінімальний - при УРС КЛТ).

Цей підхід забезпечував патогенетично обґрунтований ранній прогноз ризику нефрофіброзу, що є ключовим для своєчасної корекції лікувальної тактики та запобігання незворотній втраті функції нирок.



Резюме

Отримані результати мають важливе клінічне значення, оскільки дозволяють поглибити розуміння механізмів ушкодження нирки при порушенні пасажу сечі по верхнім сечовим шляхам та обґрунтувати підходи до ранньої діагностики та прогнозування розвитку тубулоінтерстиційного фіброзу.

Встановлено, що зміни рівнів біомаркерів, які досліджувались, відображають активність запального процесу і ступінь ремоделювання тканини нирки. Це дозволяло використовувати їх як додаткові методи оцінки ступеня ураження нирок у хворих з обструкцією верхніх сечовивідних шляхів.

З практичної точки доцільно визначати біомаркери на ранніх етапах Порушення пасажу сечі, зокрема при первинному зверненні пацієнта, а також у динаміці після усунення обструкції сечоводу. Такий підхід дозволяє оцінити як ступінь первинного ушкодження та ефективність лікування і швидкість відновлення функції нирок.

Особливу клінічну цінність становили маркери, що відражають різні ланки патогенезу. MCP-1 є індикатором запальної інфільтрації та активації моноцитів та макрофагів, що свідчило про активність інтерстиційного запалення. Підвищення рівня TGF- β , пов'язане з активацією фіброгенезу та формуванням структурних змін у нирковій перенхімі. Ці особливості дозволяють розглядати MCP-1 як маркер ранніх змін, а TGF- β , як маркер прогресування фіброзу. Їх спільне використання може підвищити ефективність оцінки стану нирок і може бути корисним для пацієнтів у яких перебіг сечокам'яної хвороби має рецидивуючий характер.

Крім того, визначення цих біомаркерів може бути корисним для планування індивідуального підходу до лікування. Пацієнти з високими рівнями профіброгенних факторів потребують більш ретельного спостереження і можливо, радикальної тактики лікування для запобігання прогресу фіброзу.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [3, 5, 6, 7, 8, 9, 15].



ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення динаміки прозапальних та профіброгених маркерів, що може у підвищити ефективність ранньої діагностики тубулоінтерстиційних змін у хворих на сечокам'яну хворобу з порушенням пасажу сечі по верхніх сечовим шляхам на основі визначення молекулярних маркерів плазми крові та сечі.

1. Гостре порушення пасажу сечі у хворих на сечокам'яну хворобу запускало зміни цитокінового профілю у всіх групах хворих, що підтверджувалося статистично значущим ($p < 0,05$) підвищенням рівнів прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-18) та профіброгених (TGF- β , MCP-1, IGF-1) маркерів у плазмі крові та сечі, що свідчило про раннє залучення механізмів запалення та фіброгенезу.

2. Порівняльний аналіз динаміки молекулярних маркерів показав, що при вперше виникненій ГОВСШ на тлі сечокам'яної хвороби рівень TGF- β у сечі на 1 добу становив 11,9 пг/мл ($p < 0,05$) з подальшим підвищенням на 26% на 7 добу, MCP-1 257,6 пг/мл із зростанням до 297,6 пг/мл. Рівень IL-18 підвищувався у 13 та 32,8 рази. До 7 доби вміст IL-18 характеризувався найповільнішою регресією. У хворих із рецидивними епізодами обструкції відзначалося збереження підвищених рівнів MCP-1, TGF- β у більш високих концентраціях і з менш вираженою схильністю до зниження після відновлення відтоку сечі, що супроводжувалося структурними змінами нирки такими як зменшення товщини паренхіми до 11,9 мм, підвищення ехогенності.

3. При порівнянні динаміки маркерів при різних методах лікування нами з'ясовано, що найбільш сприятливий біомолекулярний профіль забезпечує уретероскопія з контактною літотрипсією (УРС КЛТ), після якої досягався найшвидше зниження рівнів прозапальних цитокінів (IL-6 у плазмі зменшувався до 115 пг/мл) на тлі помірної активації репаративних факторів (рівень TGF- β у сечі 14,8 пг/мл на 7-му добу), що відповідало фізіологічному процесу відновлення тканини нирки. При самотійному відходженні конкременту нормалізація маркерів



відбувалася повільніше. Рівень MCP-1 у сечі на 7-му добу складав 276 пг/мл. Найбільш виражені та несприятливі зміни було зафіксовано після стентування сечоводу. Цей метод асоціювався з максимальним та найтривалішим підвищенням як прозапальних (рівень IL-1 β у сечі був 40 пг/мл, вміст IL-18 у сечі був 380 пг/мл на 7-му добу), так і профібротичних маркерів (рівень MCP-1 у сечі 310 пг/мл, вміст TGF- β у сечі був 16,5 пг/мл на 7-му добу).

4. Доведено, що для прогнозування ризику розвитку нефрофіброзу у хворих найбільш інформативним було дослідження у сечі. Встановлено, що специфічний прогностичний профіль високого ризику формував три маркери, IL-18 (рівень у сечі на 1-шу добу сягав 880–940 пг/мл, залишаючись високим на 7-му добу – 520–590 пг/мл). Вміст MCP-1 (у сечі на 1-шу добу 330–345 пг/мл, на 7-му добу 325–350 пг/мл), та рівень TGF- β (у сечі на 1-шу добу 15–22 пг/мл, на 7-му добу 18–20,8 пг/мл). Визначення саме цих трьох маркерів у сечі на 1-шу та 7-му добу дозволяв з високою вірогідністю оцінити тяжкість пошкодження, активність фіброгенезу та визначати тактику ведення пацієнта для запобігання втраті функції нирок.



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики тубулоінтерстиційних змін та оцінки ризику розвитку тубулоінтерстиційних змін у хворих на сечокам'яну хворобу з гострим порушенням пасажу сечі доцільно використовувати визначення молекулярних маркерів у сечі. Найбільш інформативним є комплексне дослідження концентрацій MCP-1 та TGF- β імуноферментним методом.

2. Забір сечі для дослідження необхідно проводити двічі, на 1-шу добу при госпіталізації пацієнта для оцінки вихідного рівня активації запально-імунної відповіді (MCP-1). Додатково на 7-му добу, після відновлення пасажу сечі (консервативного, оперативного лікування або стентування) для оцінки динаміки процесу, активності фіброгенезу (TGF- β) та ефективності лікування.

3. Інтерпретацію результатів слід проводити з урахуванням наступних критеріїв високого ризику незворотніх тубулоінтерстиційних змін:

Рівень MCP-1 у сечі понад 300 пг/мл на 1-шу добу та його стабільно високі значення (понад 300 пг/мл) на 7-му добу вказують на активне залучення макрофагів та продовження запалення, що сприяє фіброгенезу. Рівень TGF- β у сечі понад 15 пг/мл на 7-му добу після відновлення уродинаміки є маркером активації процесів ремоделювання позаклітинного матриксу та безпосереднього фіброзоутворення.

4. При виборі методу лікування слід враховувати, що уретероскопія з контактною літотрипсією забезпечує найбільш сприятливий біомолекулярний профіль зі швидким зниженням прозапальних цитокінів та помірною активацією відновлювальних факторів, що знижує ризик фіброзу. Пацієнти, яким проводиться стентування сечоводу, потребують особливого нагляду, оскільки цей метод асоціюється з найвищим та найтривалішим підвищенням профіброгенних маркерів.

5. Пацієнти з рецидивним нефролітіазом (два та більше епізодів в анамнезі) складають групу підвищеного ризику розвитку хронічної хвороби нирок внаслідок тубулоінтерстиційного фіброзу. Їм рекомендується проведення контролю



вказаних маркерів сечі при кожному епізоді порушення пасажу сечі для оцінки фібротичних змін.

6. Визначення MCP-1 та TGF- β у сечі може бути рекомендовано для включення до комплексного обстеження пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів для планування методу лікування даного пацієнта, та прогнозування перебігу захворювання і своєчасного призначення нефропротективної терапії.

Перспективи подальших досліджень

У пацієнтів із гострою обструкцією верхніх сечових шляхів протягом перших 7 діб у сечі достовірно підвищуються рівні профіброгенних біомаркерів (TGF- β , MCP-1, IGF-1-1), що може вказувати на початкові склеротичні зміни в нирках. Необхідно визначити діагностичну значущість та потенційну можливість використання різних біомаркерів фіброзу як неінвазивних молекулярних маркерів тубулоінтерстиційних ушкоджень і нефрофіброзу для ефективної діагностики у пацієнтів із гострими обструкціями верхніх сечових шляхів при сечокам'яній хворобі. Доцільно розширити панель досліджуваних біомаркерів, включивши інші прозапальні, протизапальні та профіброгенні молекули. Це дозволить створити більш детальний молекулярний портрет тубулоінтерстиційних ушкоджень, виявити нові терапевтичні мішені та уточнити стадії ушкодження паренхіми нирок.

Аналіз літературних даних дозволяє систематизувати участь досліджуваних цитокінів у формуванні ниркового фіброзу.

На підставі наших даних та аналізу літературних джерел можна запропонувати наступну послідовність каскаду інтерлейкінів при гострому обструктивному васкуліті сечовивідних шляхів (ГОВСШ):

0-24 години - формування первинного механічного або ішемічного стресу, активація NLRP3- інфламмасоми та підвищена продукція IL-1 β та IL-18.

24-72 години - включення осі IL-6/JAK-STAT3, що ініціює EMT, міофібробластогенез та накопичення міжклітинного матриксу.



72 години-7 діб - залишкова активність IL-18 підтримує вісь NF-κB/TGF-β, що закріплює фіброзно-склеротичні зміни навіть після нормалізації уродинаміки.

Таким чином, цитокіновий профіль пацієнтів із ГОВСШ має чітку часову динаміку: раннє підвищення IL-1β та IL-6 відображає гостру запальну реакцію, а персистенція IL-18 сигналізує про незворотні профіброзні перебудови. Моніторинг цих біомаркерів дозволяє не лише оцінити ефективність лікування, але й своєчасно виявити пацієнтів із високим ризиком розвитку тубулоінтерстиційного фіброзу та прогресуючої хронічної ниркової недостатності.

IL-18 у нирці продукується не лише макрофагами, а й пошкодженими тубулярними епітеліоцитами де його секреція триває навіть після декомпресії завдяки активації NLRP3-інфламасоми та аутокринній стимуляції NF-κB. IL-18-опосередкована сигналізація через NF-κB та аутокринна стимуляція активних форм кисню призводять до тривалої експресії колагену та рекрутування CD68⁺ макрофагів, що гальмує відновлення тканини та підтримує профіброгенне середовище, пояснюючи повільне зниження IL-18 і його прогностичну значимість щодо фіброзу.



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко А. І. Патологічні зміни при нирковій коліці. Тактика лікування і профілактика ускладнень : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.06. Київ, 2003. 20 с.
2. Возіанов О. Ф., Люлько О. В. Атлас-керівництво з урології : у 3 т. 2-ге вид., переробл. та доп. Дніпропетровськ : РВА «Дніпро-VAL», 2001. Т. 1–3. (Монографія).
3. Губарь А. О., Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М. Особливості перебігу уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. № 3. С. 319–325. URL: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.266616>
4. Денова Л. Д. Сучасні підходи до метафілактики сечокам'яної хвороби. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2023. № 3 (79). С. 65–72. URL: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(79\).2023.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08)
5. Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2025. Вип. 1 (176). С. 194–200. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-194-200> (Робота здобувача).
6. Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка маркерів фіброзу в сечі та плазмі при рецидивному нефролітіазі з обструкцією сечових шляхів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2025. Т. 25, Вип. 4 (92). С. 55–62. URL: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.32> (Робота здобувача).
7. Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Профіль інтерлейкінів -1, -6 та 18 у хворих з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2025. Т. 25, Вип. 3 (91). С. 25–31. URL: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.3.25> (Робота здобувача).
8. Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М., Губар А. О. Маркери фіброзу при обструкції сечових шляхів.. *«Здобутки клінічної та*



експериментальної медицини» : зб. тез доп. підсумкова LXV наук.-практ. конф 9 черв. 2022 р., Тернопіль. Тернопіль, 2022. С. 11–12.

9. Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М. Тубулоінтерстиційні зміни в нирці при гострих порушеннях уродинаміки. «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» : матеріали наук.-практ. конф. м. Дніпро, 14–15 жовт. 2021 р. Дніпро : Дніпро-ВАЛ, 2021. С. 248–250.

10. Дячук М. Д. Оптимізація лікування хворих на сечокам'яну хворобу з урахуванням метаболічних порушень. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. № 5. С. 41–50. URL: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.5.2024.06>

11. Коломоєць Ю. С. Використання предикторів запалення для попередження ускладнень у хворих на сечокам'яну хворобу : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.06. Київ, 2021. 20 с. URL: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/16236>

12. Люлько О. В., Постолов Ю. М. Некроз ниркових сосочків : монографія. Дніпро : Дніпро-ВАЛ, 2002. 159 с.

13. Люлько О. О. та ін. Актуальність дослідження маркерів фіброзу нирки: від патогенезу до клінічної практики. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. № 4. С. 45–51. URL: <https://doi.org/10.37321/immunology.2025.4-06>.

14. Люлько О., Моргунцов В. О. Взаємозв'язок факторів розвитку запальних змін сечовивідних шляхів у комплексному лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 4(145). С. 318–324. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.4.306185>

15. Міщенко О. М., Григор'єва О. А., Довбиш І. М., Довбиш М. А. Структурна перебудова паренхіми нирки при її травматичному пошкодженні. Підсумкова LXV наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» : зб. тез доп. підсумкова LXV наук.-практ. Конф. 9 черв. 2022 р., Тернопіль. Тернопіль : ТНМУ «Укрмедкнига», 2022. С. 24–25.

16. Міщенко О. М., Григор'єва О. А., Довбиш І. М., Довбиш М. А. Характер змін в паренхімі нирки при їх травматичних пошкодженнях в



експерименті. «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології»: матеріали наук.-практ. конф. м. Дніпро, 14–15 жовт. 2021 р. Дніпро, 2021. С. 250–252.

17. Пасечніков С. П. та ін. Сечокам'яна хвороба: сучасні принципи діагностики та лікування. Вінниця : Нова Книга, 2019. 218 с. (Коллективна монографія).

18. Удовицкий Ю. І. Педункуліт – ускладнення калькульозного пієлонефриту. *Матеріали XXX міжрегіональної науково-практичної конференції урологів*. Дніпропетровськ, 1996. С. 173–177.

19. Черненко Д. В. Кальцій-оксалатний нефролітиаз. Особливості клінічного перебігу, лікування та метафілактики : дис. д-ра мед. наук : 14.01.06. Київ, 2020. 262 с.

20. Ahmad S. N. S. et al. TGF- β receptor blockade attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis in C57BL/6 mice through attenuating Smad and MAPK pathways. *Journal of Molecular Histology*. 2022. Vol. 53, No. 4. P. 691–698. URL: <https://doi.org/10.1007/s10735-022-10078-6>

21. Akram M., Somani B. K. Epidemiology and Management of Kidney Stone Disease – Current Insights. *Research and Reports in Urology*. 2025. Vol. 17. P. 449–459. URL: <https://doi.org/10.2147/RRU.S517758>

22. Awedew A. F., Han H. et al. The global, regional, and national burden of urolithiasis in 204 countries and territories, 2000–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *eClinicalMedicine*. 2024. Vol. 78. P. 102924. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102924>

23. Baker M. L., Cantley L. G. The Lymphatic System in Kidney Disease. *KIDNEY360*. 2023. Vol. 4. P. 841–850. URL: <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000120>

24. Bani-Hani A. H., Vaughan E., Pastore J. et al. IL-18 neutralization ameliorates obstruction-induced epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis.



Kidney International. 2009. Vol. 75, No. 12. P. 1273–1283. URL: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.235>

25. Barannik C., Molchanov R., Barannik S., Kasparova M. Practical significance of chemical composition, structure and strength of urinary stones for choosing a rational method of their destruction. *Міжнародний науковий журнал Грааль науки*. 2022. № 20. С. 120–126. URL: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.30.09.2022.036>

26. Chang T. W. et al. Artificial intelligence for predicting interstitial fibrosis and tubular atrophy using diagnostic ultrasound imaging and biomarkers. *BMJ Health & Care Informatics*. 2025. Vol. 32, No. 1. P. e101192. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjhci-2024-101192>

27. Cusick M., Nair V., Fermin D. et al. The growth hormone/IGF-1 axis is a risk factor for long-term kidney allograft failure. *JCI Insight*. 2025. Vol. 10, No. 11. P. e188485. URL: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.188485>

28. Diamond J. R., Kees-Folts D., Ding G., Frye J. E., Restrepo N. C. Macrophages, monocyte chemoattractant peptide-1, and TGF- β in experimental hydronephrosis. *American Journal of Physiology*. 1994. Vol. 266, No. 6 Pt 2. P. F926–F933. URL: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1994.266.6.F926>

29. Díaz Tocados J. M., Pérez Gómez A., Domínguez Coral J. D., Valdivielso J. M. The multiple functions of insulin-like growth factor 1 in kidney disease. *Nefrología (English Edition)*. 2025. Vol. 45, No. 7. P. 501337. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501337>

30. Djudjaj S., Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019. Vol. 65. P. 16–36. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.06.002>

31. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2020. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/chapter/guidelines>



32. Galkin D. et al. Urinary cytokines and calprotectin in patients with asymptomatic calcium oxalate stones indicate sterile inflammation. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14, No. 3. P. 890. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm14030890>
33. Gao Y. et al. Ultrasonics-based machine learning model for non-invasive assessment of renal interstitial fibrosis and tubular atrophy: a multicenter study. *Kidney International*. 2025. Vol. 107, No. 2. P. 345–356. URL: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.10.025>
34. Gau T.-S., Chang F.-C. Shear wave elastography for evaluating renal fibrosis in patients undergoing kidney biopsy: validation study. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2025. Vol. 51, No. 4. P. 678–686. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2024.12.005>
35. Ge X. Y. et al. Clinical utility of shear wave elastography for assessing renal fibrosis in chronic kidney disease. *Journal of Nephrology*. 2025. Vol. 38, No. 2. P. 411–420. URL: <https://doi.org/10.1007/s40620-024-02123-8>
36. Gleeson T. A. et al. The NLRP3 inflammasome is essential for IL-18 production in a murine model of macrophage activation syndrome. *Disease Models & Mechanisms*. 2024. Vol. 17, No. 7. P. dmm050762. URL: <https://doi.org/10.1242/dmm.050762>
37. Guanting C. et al. The NEAT1/miR-124-3p/CCL2 axis in chronic kidney disease progression: integrated bioinformatics analysis and experimental validation. *Epigenomics*. 2025. Vol. 17, No. 14. P. 935–952. URL: <https://doi.org/10.1080/17501911.2025.2548762>.
38. Hammadi F. T. The long-term renal effects of short periods of unilateral ureteral obstruction. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2022. Vol. 14, No. 2. P. 60–72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35619661/>
39. He S., Yao L., Li J. Role of MCP-1/CCR2 axis in renal fibrosis: Mechanisms and therapeutic targeting. *Medicine*. 2023. Vol. 102, No. 42. P. e35613. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035613>



40. Hong Q. et al. Modulation of TGF- β signaling: new approaches toward kidney disease and fibrosis therapy. *International Journal of Biological Sciences*. 2025. Vol. 21, No. 4. P. 1649–1665. URL: <https://doi.org/10.7150/ijbs.101548>
41. Huang R., Fu P., Ma L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023. Vol. 8. P. 129. URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01379-7>
42. Ihim S. A. et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 919973. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.919973>
43. Kilic R. et al. Acute burnout among medical students: respective importance of risk and protective factors. *Public Health*. 2021. Vol. 198. P. 187–195. URL: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.07.025>
44. Kovacevic L., Kovacevic N., Lakshmanan Y. PD15-12 emerging urinary biomarkers of extracellular matrix synthesis in children with urolithiasis. *The Journal of Urology*. 2021. Vol. 206, No. Supplement 3. P. e277. URL: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001997.12>
45. Khater Y. et al. Renal fibrosis progression following partial unilateral ureteral obstruction: mechanisms and therapeutic insights. *World Journal of Urology*. 2025. Vol. 43. P. 229. URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-025-05580-x>
46. Lasota A., Wasilewska A., Rybi-Szumińska A. Current status of protein biomarkers in urolithiasis – a review of the recent literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, No. 22. P. 7135. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm12227135>
47. Lemos D. R. et al. Interleukin-1 β Activates a MYC-Dependent Metabolic Switch in Kidney Stromal Cells Necessary for Progressive Tubulointerstitial Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018. Vol. 29, No. 6. P. 1690–1705. URL: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017121283>
48. Liang F. et al. Research progress on the mechanisms of interleukin and chemokine families in driving calcium oxalate nephrolithiasis formation. *Frontiers in*



Immunology. 2025. Vol. 16. P. 1546321. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1546321>

49. Liang H. et al. Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 106. P. 879–889. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.031>

50. Liang M. et al. Protective Role of Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor in Endothelial Cells against Unilateral Ureteral Obstruction-Induced Renal Fibrosis. *American Journal of Pathology*. 2015. Vol. 185, No. 5. P. 1234–1250. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.01.027>

51. Lim S., Gordon P., Thompson D., Bolton D., Patel O., Ischia J. Spontaneous Stone Passage Rates of Ureteric Stones After Stenting for Acute Renal Colic: A Systematic Review. *Société Internationale d’Urologie Journal*. 2025. Vol. 6, No. 5. P. 65. URL: <https://doi.org/10.3390/siuj6050065>

52. Lipiec K. et al. L-FABP and IL-6 as markers of chronic kidney damage in children after hemolytic uremic syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018. Vol. 27, No. 7. P. 955–962. URL: <https://doi.org/10.17219/acem/70567>

53. Mahamat M. A., Diarra A. et al. Renal Colic: Epidemiological, Clinical Etiological and Therapeutic Aspects at the Urology Department of the National Reference General Hospital of N’Djamena (Chad). *Open Journal of Urology*. 2020. Vol. 10, No. 2. P. 28–36. URL: <https://doi.org/10.4236/oju.2020.102004>

54. Medina-Escobedo M. et al. Recurrence of Nephrolithiasis and Surgical Events Are Associated with Chronic Kidney Disease in Adult Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58, No. 3. P. 420. URL: <https://doi.org/10.3390/medicina58030420>

55. Meng X.-M., Nikolic-Paterson D. J., Lan H. Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016. Vol. 12, No. 6. P. 325–338. URL: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48>

56. Mitra P., Jana S., Roy S. A mini review: Role of novel biomarker for kidney disease of future study. *Advances in Biomarker Sciences and Technology*. 2025. Vol. 7. P. 65–75. URL: <https://doi.org/10.1016/j.abst.2025.02.002>



57. Nikitin O., Samchuk P., Krasiuk O., Korytskyi A., Nasheda S. Urolithiasis: from past to present. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2023. Vol. 142, No. 4. P. 102–111. URL: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.102-111](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.102-111)
58. Nørregaard R., Mutsaers H. A. M., Frøkiær J., Kwon T.-H. Obstructive nephropathy and molecular pathophysiology of renal interstitial fibrosis. *Physiological Reviews*. 2023. Vol. 103, No. 4. P. 2847–2892. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2022>
59. Ostermann M. et al. Biomarkers in acute kidney injury. *Annals of Intensive Care*. 2024. Vol. 14. P. 145. URL: <https://doi.org/10.1186/s13613-024-01360-9>
60. Patel V., Nouredine L. MicroRNAs and fibrosis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2012. Vol. 21, No. 4. P. 410–416. URL: <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328354e559>
61. Pérez-Aizpurua X., Cabello Benavente R. et al. Obstructive uropathy: Overview of the pathogenesis, etiology and management of a prevalent cause of acute kidney injury. *World Journal of Nephrology*. 2024. Vol. 13, No. 2. P. 93322. URL: <https://doi.org/10.5527/wjn.v13.i2.93322>
62. Qian S. et al. Landscape of peripheral immunity in patients with upper urinary tract urolithiasis and the underlying correlations with renal function. *BMC Urology*. 2024. Vol. 24. P. 169. URL: <https://doi.org/10.1186/s12894-024-01556-y>
63. Qin Z. et al. The value of urinary interleukin-18 in predicting acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*. 2022. Vol. 44, No. 1. P. 1717–1731. URL: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2133728>
64. Russell P. S., Hong J., Windsor J. A., Itkin M., Phillips A. R. J. Renal Lymphatics: Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 10. P. 251. URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00251>
65. Schroeder A. R., Wang M. E. Looking Beyond the Imperfect Sensitivity of Pyuria for the Detection of Positive Urine Cultures. *Pediatrics*. 2025. Vol. 155, No. 5. P. e2025071171C. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2025-071171C>



66. Sigumonrong Y. H. et al. Degree of kidney injury due to artificial pelvico-ureteric junction obstruction with level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin 18, and histopathological descriptions in Wistar: experimental research. *Annals of Medicine & Surgery*. 2023. Vol. 85, No. 6. P. 2647–2654. URL: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000770>
67. Shakeel A., Bughio S., Hassan M., Lal S., Ali M. Role of Ultrasound in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and its Correlation with Serum Creatinine Level. *Cureus*. 2019. Vol. 11, No. 3. P. e4241. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.4241>
68. Stepanova N. Balancing Stone Prevention and Kidney Function: A Therapeutic Dilemma. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14, No. 11. P. 3678. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm14113678>
69. Szymanski J. R., Chlosta P., Przydacz M. Epidemiology, diagnostics, and therapeutic strategies in urolithiasis: a comprehensive review. *Przegląd Lekarski*. 2025. Vol. 77, No. 2. P. 19999. 2025. P. 1–7. URL: <https://doi.org/10.20452/jmr.2025.19999>
70. Tan R. Y. P., Rao N. N., Horwood C. M., Passaris G., Juneja R. Recurrent nephrolithiasis and loss of kidney function: a cohort study. *International Urology and Nephrology*. 2023. Vol. 55. P. 1539–1547. URL: <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03463-x>
71. Tang P., Nikolic-Paterson D., Lan H. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2019. Vol. 15, No. 3. P. 144–158. URL: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0110-2>
72. Thakore P., Liang T. H. Urolithiasis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559101/>
73. Thotakura R., Anjum F. Hydronephrosis and Hydroureter. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563217/>
74. Toyama T. et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and the risk of kidney and cardiovascular outcomes in people with chronic kidney disease: results from



the BRIGHTEN study. *BMC Nephrology*. 2025. Vol. 26. P. 705. URL: <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04012-7>

75. Tung H.-T., Liu C.-M., Huang H.-S. et al. The role of oxidative stress and inflammation in calcium oxalate kidney stone formation: a prospective study. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13. P. 16789. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45034-1>

76. Uwaezuoke S. N., Ayuk A. C. The role of novel biomarkers in childhood kidney diseases. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2018. Vol. 29, No. 4. P. 775–784. URL: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.239657>

77. Vera-Ponce V. J. et al. Global prevalence of urolithiasis: a meta-analysis accounting for methodological heterogeneity. *Frontiers in Urology*. 2025. Vol. 5. Sec. Male Urology. P. 1–15. URL: <https://doi.org/10.3389/fruro.2025.1705953>

78. Wang X. et al. Targeted delivery of type I TGF- β receptor-mimicking peptide to fibrotic kidney for improving kidney fibrosis therapy via enhancing the inhibition of TGF- β /Smad and p38 MAPK pathways. *International Immunopharmacology*. 2024. Vol. 137. P. 112483. URL: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112483>

79. Wang Y. et al. Serum IL-6 and IL-8 as potential biomarkers for obstructive nephropathy in patients with ureteral stones: a prospective study. *BMC Nephrology*. 2024. Vol. 25. P. 312. URL: <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03812-7>

80. Washino S., Hosohata K., Miyagawa T. Roles of Urinary Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Kidney Stone Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 15. P. 5490. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21155490>

81. Wen Y., Parikh C. R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2021. Vol. 58, No. 5. P. 354–368. URL: <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1879000>

82. Xu X., Zhang J., Wu Y. Roles of Serum NLRP3 Inflammasome and Associated Cytokines in Gout-Induced Kidney Injury. *Kidney & Blood Pressure Research*. 2025. Vol. 50, No. 1. P. 341–350. URL: <https://doi.org/10.1159/000545492>



83. Yadav M. K. et al. The IL-6/IL-12 family cytokines in CNS autoimmune diseases: from pathogenesis to therapeutic targeting. *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. P. 1554321. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1554321>

84. Yang H., Chen Y., He J., Li Y., Feng Y. Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: a literature review. *BMC Nephrology*. 2025. Vol. 26. P. 115. URL: <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04040-3>

85. Yaxley J., Yaxley W. Obstructive uropathy – acute and chronic medical management. *World Journal of Nephrology*. 2023. Vol. 12, No. 1. P. 1–9. URL: <https://doi.org/10.5527/wjn.v12.i1.1>

86. Yu B. X. et al. Therapeutic potential of *Desmodium styracifolium* polysaccharide in attenuating nano-calcium oxalate induced renal injury and fibrosis. *Communications Biology*. 2025. Vol. 8, No. 1. P. 1330. URL: <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07014-x>

87. Zhao M. et al. Targeting fibrosis: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022. Vol. 7. P. 206. URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01070-3>

88. Zhao R. et al. Effect of salvianolic acid A and C compatibility on inflammatory cytokines in rats with unilateral ureteral obstruction. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2015. Vol. 35, No. 5. P. 570–564. URL: [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(15\)30140-0](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(15)30140-0)

89. Zhang H. et al. IL-18 stimulates a positive feedback loop during renal obstruction via the IL-18 receptor. *Journal of Urology*. 2011. Vol. 186, No. 5. P. 2071–2078. URL: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.05.046>

90. Zhou L. T., Lv L. L., Liu B. C. Urinary biomarkers of renal fibrosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. Vol. 1165. P. 607–623. URL: https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_30

91. Zhong J. et al. Interleukin-11 promotes ectopic calcification of renal fibroblasts via ERK1/2 and JNK signaling pathways in calcium oxalate kidney stones.



Biochemical Pharmacology. 2025. Vol. 234. P. 116789. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.116789>

92. Zhu W., Bo W., Ma Y. Intermittent exercise alleviates MI-induced renal injury in mice via IGF-1. *Frontiers in Physiology*. 2025. Vol. 16. P. 1733425. URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1733425>

93. Zhu X. et al. Macrophages release IL11-containing filopodial tip vesicles and contribute to renal interstitial inflammation. *Cell Communication and Signaling*. 2023. Vol. 21. P. 293. URL: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01327-6>

94. Zong H., Ying X., Chen Y., Liu H. The significance of reactive oxygen species in the formation of calcium oxalate stones and the protective effects of antioxidants on the kidneys. *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. P. 1–9. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1540075>.

95. Zhao Z. et al. Mechanisms Underlying the Impact of Interleukin Family on Acute Kidney Injury: Pathogenesis, Progression, and Therapy. *Research*. 2025. Vol. 8. P. 0738. URL: <https://doi.org/10.34133/research.0738>



252711613966848

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о Генерального директора
ОКНП «Чернівецька лікарня
швидкої медичної допомоги»
Глашук Ігор Іванович

«19» 01 2026 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів.
2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, кафедра урології. Автори: Довбиш І. М., Бачурін Г. В. (69074, м. Запоріжжя, вул. Академіка Амосова 83), асистент Довбиш І. М.
3. Джерела інформації: Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. Вісник проблем біології і медицини – 2025 – Вип. 1 (176) – С. 194 – 196. DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-194-200
4. Де і коли впроваджено: урологічне відділення, ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» квітень-травень 2025 р.
5. Результати застосування методу: матеріали дослідження впроваджено у роботу урологічне відділення, ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» для використання в діагностичному процесі щодо оцінки ризику та раннього виявлення тубулоінтерстиціального фіброзу у пацієнтів з рецидивною сечокам'яною хворобою.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукового дослідження дозволить застосовувати панель біомаркерів (TGF- β , MCP-1, IGF-1) у плазмі крові та сечі для ранньої неінвазивної діагностики та прогнозування ризику прогресування нефрофіброзу у пацієнтів з рецидивуючим перебігом сечокам'яної хвороби.
7. Зауваження та пропозиції: Не вносилися.

Відповідальна за впровадження

Завідувач урологічного відділення,
ОКНП «ЧЛШМД»

Ігор АРІЙЧУК



252711613966828

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Комунального підприємства "Дніпропетровська

обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова"

Дніпропетровської обласної ради"

Професор Риженко Сергій Анатолійович



« 20 » 2026

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Профіль інтерлейкінів -1, -6 та 18 у хворих з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів.
2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України. Автори: Довбиш І. М., Бачурін Г. В. (69074, м. Запоріжжя, вул. Академіка Амосова 83), асистент Довбиш І. М.
3. Джерела інформації: Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Профіль інтерлейкінів -1, -6 та 18 у хворих з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів // Актуальні проблеми сучасної медицини» Полтавський державний медичний університет. Том 25, випуск 3 (91), 2025. С. 25- 28. DOI 10.31718/2077-1096.25.3.25. Прогнозування тубулоінтерстиціальних змін паренхіми нирки при гострій обструкції верхніх сечових шляхів у хворих на сечокам'яну хворобу Матеріали 85 всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2025» 15-16 травня 2025 року
4. Де і коли впроваджено: Лабораторія фармакології ефекторних органів і систем ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», лютий 2026 р.
5. Результати застосування методу: матеріали дослідження впроваджено у роботу відділення урології №1 (у тому числі рентген-хірургічний блок) "Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова" Дніпропетровської обласної ради" для використання в практичній діяльності щодо оцінки тубулоінтерстиціальних ушкоджень нирок.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень забезпечить застосування нової комбінованої панелі біомаркерів (IL-1 β , IL-6, IL-18 у плазмі крові та сечі) для ранньої неінвазивної діагностики тубулоінтерстиціальних ушкоджень, моніторингу ефективності лікування та стратифікації ризику прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів із гострою обструкцією сечових шляхів.
7. Зауваження та пропозиції: Не вносилися.

МП установи,
де впроваджено нововведення

Відповідальний закладу, заступник
медичного директора з акушерсько-
гінекологічної допомоги Китова І.В.

Завідувач відділення урології №1 (у тому
числі рентген-хірургічний блок) к.мед н.
С.П. Українець

0675675625



252711613966848

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ»
Еліна КОТЛЯРЕВСЬКА

«06» 04 2026 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Динаміка маркерів фіброзу в сечі та плазмі при рецидивному нефролітазі з обструкцією сечових шляхів.
2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, кафедра урології. Автори: Довбиш І. М., Бачурін Г. В. (69074, м. Запоріжжя, вул. Академіка Амосова 83), асистент Довбиш І. М.
3. Джерела інформації: Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка маркерів фіброзу в сечі та плазмі при рецидивному нефролітазі з обструкцією сечових шляхів.
4. Де і коли впроваджено: клініко-діагностична лабораторія ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ», квітень-травень 2026 р.
5. Результати застосування методу: матеріали дослідження впроваджено у роботу клініко-діагностичної лабораторії ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ» для використання в діагностичному процесі щодо оцінки ризику та раннього виявлення тубулоінтерстиціального фіброзу у пацієнтів з рецидивною сечокам'яною хворобою.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукового дослідження дозволить застосовувати панель біомаркерів (TGF- β , MCP-1, IGF-1) у плазмі крові та сечі для ранньої неінвазивної діагностики та прогнозування ризику прогресування нефрофіброзу у пацієнтів з рецидивуючим перебігом сечокам'яної хвороби.
7. Зауваження та пропозиції: Не вносилися.

Відповідальна за впровадження



Завідувачка
клініко-діагностичної лабораторії
ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ»
Оксана СІВАК



252711613966828

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної,
навчальної роботи та якості освіти
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету
Моргунцова Світлана Андріївна
кандидат біологічних наук, доцент



Світлана Андріївна Моргунцова «26» 02 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів (TGF- β , MCP-1, IGF-1) у крові та сечі пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів.
 - 2. Установа-розробник, виконавець:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, кафедра урології (69035, м. Запоріжжя, Марії Примаченко 26), асистент Довбиш І.М.
 - 3. Джерела інформації:** Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2025. Вип. 1 (176). С. 194–196. DOI: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-194-200. Науково-дослідна робота: «Діагностичне значення лабораторних методів дослідження біологічних середовищ при травматичних пошкодженнях нирки і пошкодженнь внаслідок обструкції верхніх сечових шляхів та їх лікування» № держреєстрації 0118U007137.
 - 4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедрі клінічної лабораторної діагностики та біологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету лютий-березень 2026 р.
 - 5. Результати впровадження:** Матеріали дослідження використовуються при проведенні лекцій та практичних занять з дисциплін «Клінічна лабораторна діагностика», для здобувачів вищої освіти. Впровадження дозволяє поглибити знання студентів щодо патогенезу фіброзу нирок, оцінки діагностичної цінності профіброгенних біомаркерів, а також застосування сучасних неінвазивних методів лабораторної діагностики.
 - 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** Використання результатів дослідження у навчальному процесі сприяє формуванню у здобувачів освіти сучасних уявлень про молекулярні механізми фіброзу для ранньої діагностики ниркового пошкодження та підвищує якість підготовки лікарів лабораторної діагностики.
 - 7. Зауваження та пропозиції:** Не вносилися.
- Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики та
біологічної хімії ЗДМФУ
професор Павлов С. В

С. В. Павлов (підпис)



252711613966848

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної,
навчальної роботи та якості освіти
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету



Моргунцова Світлана Андріївна
кандидат біологічних наук, доцент

«26» 02 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Профіль інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 та IL-18 у хворих з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів.
- 2. Установа-розробник, виконавець:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, кафедра урології (69035, м. Запоріжжя, Марії Примаченко 26), асистент Довбиш І.М.
- 3. Джерела інформації:** Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Профіль інтерлейкінів-1, -6 та -18 у хворих з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2025. Т. 25, №3 (91). С. 25–28. DOI: 10.31718/2077-1096.25.3.25. Профіль інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 та IL-18 у хворих із гострою обструкцією верхніх сечових шляхів // IX Міжнар. наук.-теорет. конф. «Scientific forum: theory and practice of research», 19 вер. 2025 р., Сан-Франциско, США. Сан-Франциско, 2025. <https://doi.org/10.36074/scientia-19.09.2025>
- 4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри урології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, січень-лютий 2026 р.
- 5. Результати впровадження:** Матеріали дослідження використовуються при проведенні лекцій та практичних занять з дисциплін «Урологія», «Невідкладні стани в урології» для здобувачів вищої освіти. Впровадження дозволяє поглибити знання студентів щодо патогенезу змін при нирковій кольці, оцінки діагностичної цінності інтерлейкінів, а також застосування сучасних неінвазивних методів лабораторної діагностики.
- 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** Використання результатів наукового дослідження у навчальному процесі сприяє формуванню у здобувачів освіти сучасних уявлень про молекулярні механізми фіброзу нирки, дозволяє опанувати методику оцінки цитокінового профілю для ранньої діагностики нефрофіброзу та підвищує якість підготовки лікарів-урологів.
- 7. Зауваження та пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри урології ЗДМФУ

Бачурін Г. В.

 (підпис)



252711613966824

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ»
Євгена КОТЛЯРІВСЬКА



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Динаміка маркерів фіброзу в сечі та плазмі при рецидивному нефролітіазі з обструкцією сечових шляхів.
2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, кафедра урології. Автори: Довбиш І. М., Бачурін Г. В. (69074, м. Запоріжжя, вул. Академіка Амосова 83), асистент Довбиш І. М.
3. Джерела інформації: Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка маркерів фіброзу в сечі та плазмі при рецидивному нефролітіазі з обструкцією сечових шляхів.
4. Де і коли впроваджено: клініко-діагностична лабораторія ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ», квітень-травень 2026 р.
5. Результати застосування методу: матеріали дослідження впроваджено у роботу клініко-діагностичної лабораторії ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ» для використання в діагностичному процесі щодо оцінки ризику та раннього виявлення тубулоінтерстиціального фіброзу у пацієнтів з рецидивною сечокам'яною хворобою.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукового дослідження дозволить застосовувати панель біомаркерів (TGF- β , MCP-1, IGF-1) у плазмі крові та сечі для ранньої неінвазивної діагностики та прогнозування ризику прогресування нефрофіброзу у пацієнтів з рецидивуючим перебігом сечокам'яної хвороби.
7. Зауваження та пропозиції: Не вносилися.

Відповідальна за впровадження

Завідувачка
клініко-діагностичної лабораторії
ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ»
Оксана СІВАК



252711613966849

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступниця медичного директора
поліклінічного розділу роботи
КНП «Міська лікарня № 9» ЗМР
Рак О. В.

«02» 02 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції:** використання профіброгенних біомаркерів (TGF- β , MCP-1, IGF-1) у крові та сечі для оцінки ступеня ураження нирок при гострій обструкції верхніх сечових шляхів.
- 2. Установа-розробник, автори:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, кафедра урології Автори: Довбиш І.М., Бачурін Г.В. (69074, м. Запоріжжя, вул. Академіка Амосова 83), асистент Довбиш І. М.
- 3. Джерела інформації:** Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів / Вісник проблем біології і медицини", Полтава, 2024. С.194- 198. DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-194-200. Динаміка концентрації профібро-генних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів // Матеріали VII International Scientific and Theoretical Conference «Modernization of today's science: experience and trends» С.332. 24.01.2025 Singapore, Republic of Singapore.
- 4. Де і коли введено:** Клінічна та навчально-наукова робота кафедри урології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, МОЗ України, 2026 рік.
- 5. Результати застосування методу:** Результати наукового дослідження введено у навчальний та науковий процес кафедри урології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Отримані дані використовуються для поглиблення діагностики функціонального стану нирок у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів та для навчання здобувачів вищої освіти і лікарів-інтернів.
- 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації:** Використання визначення профіброгенних біомаркерів (TGF- β , MCP-1, IGF-1) у крові та сечі дозволяє підвищити інформативність лабораторної діагностики ранніх фіброзних змін ниркової тканини, сприяє більш обґрунтованій оцінці перебігу захворювання та прогнозуванню розвитку нефрофіброзу при гострій обструкції верхніх сечових шляхів.
- 7. Зауваження та пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка клініко-діагностичної лабораторії

М. В. Вороніна



ДОДАТОК Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Губарь А. О., Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М. Особливості перебігу уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. № 3. С. 319–325. URL: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.266616> (Довбиш І. М. - проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно з критеріями включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті, технічне оформлення статті; Губарь А. О. - аналіз та інтерпретація даних; Міщенко О. М.- концепція та дизайн дослідження; Довбиш М. А. - допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження статті).

2. Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2025. Вип. 1 (176). С. 194–200. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-194-200> (Довбиш І. М. – проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно з критеріями включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті, технічне оформлення статті, аналіз та інтерпретація даних, концепція та дизайн дослідження; Бачурін Г. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження статті).

3. Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Профіль інтерлейкінів-1, -6 та -18 у хворих з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2025. Т. 25, № 3 (91). С. 25–28. URL: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.3.25> (Довбиш І. М. – проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно з критеріями включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті, технічне оформлення статті, аналіз та інтерпретація даних, концепція та дизайн дослідження; Бачурін Г. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження статті).



4. Довбиш І. М., Бачурін Г. В. Динаміка маркерів фіброзу в сечі та плазмі при рецидивному нефролітазі з обструкцією сечових шляхів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2025. Т. 25, № 4. С. 32–35. URL: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.32> (Довбиш І. М. – проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно з критеріями включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті, технічне оформлення статті, аналіз та інтерпретація даних, концепція та дизайн дослідження; Бачурін Г. В. – допомога у статистичній обробці даних, остаточне затвердження статті).

5. Міщенко О. М., Григор'єва О. А., Довбиш І. М., Довбиш М. А. Характер змін в паренхімі нирки при їх травматичних пошкодженнях в експерименті. «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології»: матеріали наук.-практ. конф. м. Дніпро, 14–15 жовт. 2021 р. Дніпро, 2021. С. 250–252.

6. Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М. Тубулоінтерстиційні зміни в нирці при гострих порушеннях уродинаміки. «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології»: матеріали наук.-практ. конф. м. Дніпро, 14–15 жовт. 2021 р. Дніпро, 2021. С. 248–250.

7. Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М., Губар А. О. Маркери фіброзу при обструкції сечових шляхів.. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»: зб. тез доп. підсумкова LXV наук.-практ. конф. 9 черв. 2022 р., Тернопіль. Тернопіль, 2022. С. 11–12.

8. Міщенко О. М., Григор'єва О. А., Довбиш І. М., Довбиш М. А. Структурна перебудова паренхіми нирки при її травматичному пошкодженні.. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»: зб. тез доп. підсумкова LXV наук.-практ. конф. 9 черв. 2022 р., Тернопіль. Тернопіль, 2022. С. 24–25.

9. Динаміка концентрації профіброгенних біомаркерів в крові і сечі у пацієнтів з гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. «*Modernization of today's*



science: experience and trends» : зб. тез доп. VII Міжнар. наук.-теорет. конф. 24 січ. 2025 р., Сінгапур. Сінгапур, 2025. URL: <https://doi.org/10.36074/scientia-24.01.2025>

10. Прогнозування тубулоінтерстиційних змін паренхіми нирки при гострій обструкції верхніх сечових шляхів у хворих на сечокам'яну хворобу. «*Актуальні питання сучасної медицини та фармації-2025*» : зб. тез доп. 85 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю 15–16 трав. 2025 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя, 2025.

11. Профіль інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 та IL-18 у хворих із гострою обструкцією верхніх сечових шляхів. «*Scientific forum: theory and practice of research*» : зб. тез доп. IX Міжнар. наук.-теорет. конф. 19 вер. 2025 р., Сан-Франциско, США. Сан-Франциско, 2025. URL: <https://doi.org/10.36074/scientia-19.09.2025>



ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (14-15 жовтня 2021 р., м. Дніпро) – публікація тез.

2. Науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (9-10 вересня 2021 р., м. Харків) – публікація тез.

3. Підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (9 червня 2022 р., м. Тернопіль) – усна доповідь, публікація тез.

4. VII International Scientific and Theoretical Conference «Modernization of today's science: experience and trends» (24 січня 2025 р., Сінгапур) – публікація тез.

5. 85 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025» (15-16 травня 2025 р., м. Запоріжжя) – усна доповідь, публікація тез.

6. IX International Scientific and Theoretical Conference «Scientific forum: theory and practice of research» (19 вересня 2025 р., Сан-Франциско, США) – публікація тез.

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



2527116139666848



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ДОВБИШ ІГОР МИХАЙЛОВИЧ 2822101375;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2822101375;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F040000094004D01D34B7907;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 15:24 16.04.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 15:24 16.04.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)