

# Характеристические кривые и критерий критической разницы в оценке информативности маркеров почечного повреждения при литотрипсии

Р.С. Исхакова<sup>1\*</sup>, А.Ж. Гильманов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр «Семья»

Российская Федерация, 450005, Уфа, пр. Октября, д. 73, корп. 1

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Российская Федерация, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

\* Контактная информация: Исхакова Римма Сагдулловна, врач клинической лабораторной диагностики, медицинский центр «Семья». Email: pummasag@rambler.ru

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение диагностической значимости лабораторных биомаркеров повреждения почечной ткани при дистанционной нефролитотрипсии у пациентов с уролитиазом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе отделения урологии Республиканской клинической больницы (Уфа) обследованы 35 пациентов с мочекаменной болезнью, которым были проведены сеансы дистанционной ударно-волновой литотрипсии. У больных определяли лабораторные показатели: количество эритроцитов, лейкоцитов в крови, уровень липокалина и микроальбумина в моче, а также  $\beta_2$ -микроглобулина и цистатина С в сыворотке крови. В группу контроля вошли 14 здоровых доноров. Для определения диагностической эффективности биомаркеров почечной травмы были построены характеристические кривые, сдвиги уровня липокалина интерпретировались с учетом данных о значении критерия критической разницы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании мочевого уровня липокалина у пациентов с мочекаменной болезнью установлено, что разница в концентрации биомаркера у них и здоровых лиц статистически незначима (0,68 пг/мл против 0,4 пг/мл). После первого сеанса дистанционной литотрипсии отмечается увеличение мочевой экскреции липокалина в 5 раз, после второго — дополнительно в 1,6 раза, а после третьего — еще в 1,7 раза (различия статистически значимы). Для анализа прогностической эффективности маркеров почечной травмы выполнено построение характеристических кривых. Площадь под ROC-кривой для липокалина варьировала от 0,77 до 0,80 в зависимости от числа сеансов, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности этого биомаркера. Определение критерия критической разницы (RCV) показало, что возрастание уровня липокалина в моче после первого сеанса литотрипсии более чем в 2,1 раза является статистически значимым. Концентрацию указанного биомаркера в моче, превышающую 4,5 пг/мл, 6 пг/мл и 10 пг/мл после первого, второго и третьего сеансов литотрипсии соответственно можно рассматривать как основание для изменения тактики лечения (отсрочивание повторной процедуры) или выполнения литотрипсии другим способом.

## ВЫВОД

Мочевой липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, является информативным биомаркером травмы почек при оценке осложнений, связанных с процедурой литотрипсии.

## Ключевые слова:

повреждение почек, биомаркеры, дистанционная литотрипсия, NGAL, ROC, RCV

## Для цитирования

Исхакова Р.С., Гильманов А.Ж. Характеристические кривые и критерий критической разницы в оценке информативности маркеров почечного повреждения при литотрипсии. Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь. 2020;9(4):593–597. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-593-597>

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ДЛТ — дистанционная литотрипсия

КТ — компьютерная томография

УЗ — ультразвуковое (сканирование)

AUC ROC — Area Under the Curve — площадь под ROC-кривой

ROC — Receiver Operating Characteristic — характеристическая кривая для оценки точности статистической модели

NGAL — Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, ранний маркер острого повреждения почек — уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче

RCV — Reference Change Values — критерий критической разницы

## ВВЕДЕНИЕ

Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) — наиболее эффективный и хорошо отработанный способ малоинвазивного удаления камней почек. ДЛТ совершила революцию в лечении пациентов с уролитиазом и во многих случаях является методом выбора [1, 2]. Вместе

с тем при ДЛТ механические силы, вызывающие фрагментацию камней, способствуют повреждению почечной паренхимы [3]. Несмотря на доказанные микро- и макроскопические повреждения ткани почек, функциональные показатели (скорость клубочковой фильтра-

ции и др.) после ДЛТ обычно не изменяются — в частности, благодаря большому функциональному резерву органов [5, 6]. В связи с этим актуальным является поиск чувствительных и специфичных биомаркеров повреждения почечной ткани после воздействия акустических волн [7], а также действия иных повреждающих факторов, поскольку патология почек является одним из наиболее распространенных осложнений различных заболеваний и патологических состояний.

В национальных и международных рекомендациях по применению ДЛТ при мочекаменной болезни отсутствуют четкие клинические критерии повреждения почек после литотрипсии [4]. Для прогнозирования и диагностики острого повреждения почек у пациентов с нефролитиазом, которым проводятся сеансы ударно-волновой дистанционной нефролитотрипсии, может быть полезным определение мочевой экскреции альбумина, липокалина (*NGAL*), сывороточного уровня  $\beta_2$ -микроглобулина, цистатина С и иных веществ, ассоциированных с травмой и возможной дисфункцией почечной ткани, но требуется сравнительное изучение эффективности указанных биомаркеров с использованием современных доказательных статистических методов.

**Цель** данного исследования — определить диагностическую значимость ряда биомаркеров повреждения почечной ткани при ДЛТ у пациентов с уролитиазом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 35 пациентов с мочекаменной болезнью, у которых до ДЛТ и после одного, двух и трех ее сеансов определяли лабораторные показатели: в моче — количество эритроцитов и лейкоцитов (метод Нечипоренко), уровни уроальбумина и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (*NGAL*), а в сыворотке крови — содержание  $\beta_2$ -микроглобулина и цистатина С методом иммуноферментного анализа (тест-системы Акватест, *BioPorto*, *Orgentec*, Вектор-Бест). В контрольную группу вошли 14 здоровых доноров. Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы “*Statistica 6.0*”. Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычисляли медиану. При оценке статистической значимости межгрупповых различий проводили попарные сравнения с использованием критерия Манна–Уитни и поправкой Бонферрони на множественные сравнения; за пороговый принимали уровень значимости различий  $p < 0,05$  [9]. Для определения диагностической и прогностической эффективности маркеров почечной травмы выполнено построение характеристических кривых (*ROC*-кривые) и расчет критерия критической разницы (*RCV*).

В настоящее время в научной литературе содержатся сведения об увеличении мочевой концентрации уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче (*NGAL*), при различных состояниях, прямо или косвенно связанных с повреждением ткани почек, в том числе при таких вмешательствах, как ДЛТ. Вместе с тем интерпретировать сдвиги уровня *NGAL* необходимо с учетом значений критерия критической разницы (*RCV*) [8], который и был рассчитан в настоящем исследовании.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим протоколам и рекомендациям, всем пациентам до и после литотрипсии проводят оценку клинической симптоматики, выполняют

анализы крови и мочи, ультразвуковое и рентгенологическое обследование с целью оценки качества фрагментации камня и выявления осложнений. Для определения реакции организма на процедуру ДЛТ проводилась оценка самочувствия пациентов и общих проявлений воспаления в ответ на травму. Никаких признаков ухудшения общего состояния пациентов с нефролитиазом после процедур ДЛТ не было отмечено, статистически значимые сдвиги маркеров системной воспалительной реакции (лейкоцитоз, повышение СОЭ (скорость оседания эритроцитов) и уровня в крови С-реактивного белка) также отсутствовали.

При ультразвуковом (УЗ) сканировании признаками травмы почки считаются:

1. Обнаружение в паренхиме участков повышенной эхогенности. Этот тип УЗ-изменений у пациентов с нефролитиазом после ДЛТ может быть обусловлен формированием участков фиброза или кальцинатами паренхимы и не должен рассматриваться в качестве надежного критерия диагностики почечного повреждения, что подтверждается низкой частотой или отсутствием различий во встречаемости данного паттерна у пациентов до и после ДЛТ (3,4% против 2,7%).

2. Гипоэхогенные линейные структуры, распространяющиеся от капсулы вглубь почки. Данный тип повреждения, выявленный у 7,4% обследованных пациентов, может быть обусловлен очагами интрапаренхиматозных кровоизлияний и инфарктов.

3. Подкапсульное скопление гипо- или анэхогенной жидкости, при повреждении капсулы распространяющееся в паранефральную клетчатку. Данный тип УЗ-изменений в нашем исследовании наблюдался в 1,7% случаев в виде обнаружения при исследовании подкапсульной полоски жидкости толщиной не более 5 мм. В целом УЗ-картина при повреждении почки в результате ДЛТ не всегда специфична и с трудом поддается стандартизации.

При компьютерной томографии (КТ) травма почки после ДЛТ в нашем исследовании обнаружена у 21,3% пациентов. Она проявлялась тяжистостью периренальной клетчатки на стороне литотрипсии, увеличением объема почки по данным измерений с применением КТ-сегментации, появлением участков паренхимы повышенной плотности (с использованием шкалы Хаунсфилда), неравномерным контрастированием паренхимы в артериальную и нефрографическую фазы, а также появлением подкапсульной полоски жидкости. Признаков периренальных гематом выявлено не было, поскольку тяжелые повреждения почек (II–V степень по *Moore*) у наших пациентов не встречались.

Для полной фрагментации камней почек в ряде случаев требуется проведение нескольких сеансов ДЛТ, что, несомненно, ведет к увеличению объема повреждения почечных структур. В то же время четких и достоверных критериев, определяющих количество допустимых процедур дробления, до сих пор не выработано. В рамках разрешения указанной проблемы нами был проведен анализ диагностической и прогностической эффективности маркеров почечного повреждения путем построения характеристических кривых (*ROC*-анализ) с вычислением площади под кривой (*AUC*) для каждого лабораторного показателя, характеризующего возможное нарушение целостности или функции почечной ткани (количество эритроцитов и лейкоцитов, уровень микроальбумина и *NGAL* в моче, концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина, цистатина С

в сыворотке крови) после первого, второго и третьего сеансов ДЛТ.

Площадь под ROC-кривой для показателя лейкоцитурии после первого сеанса составила 0,41, после второго — 0,13, после третьего — 0,24; а для эритроцитурии — 0,36, 0,45 и 0,54 соответственно. Это говорит о низкой диагностической эффективности определения уровня лейкоцитов и эритроцитов в моче для диагностики осложнений нефролитотрипсии.

Несколько иная ситуация наблюдалась с биохимическими маркерами почечного повреждения. Площадь под кривой (AUC) после первого сеанса ДЛТ у пациентов с мочекаменной болезнью составила: для NGAL — 0,80, для  $\beta_2$ -микроглобулина — 0,32, для микроальбумина — 0,24, для цистатина С — 0,23. После второго сеанса значение AUC для NGAL составляло 0,77, для  $\beta_2$ -микроглобулина — 0,57, для микроальбумина — 0,37, цистатина С — 0,20. После трех сеансов дробления площадь под ROC-кривой для NGAL также составила 0,77, для  $\beta_2$ -микроглобулина — 0,56, для микроальбумина — 0,30, цистатина С — 0,37. Полученные данные наглядно демонстрируют, что достаточную эффективность в качестве маркера повреждения почки после ДЛТ имеет только NGAL: площадь под ROC-кривой (следовательно, вероятность сделать корректное заключение) для которой в зависимости от числа сеансов варьирует от 0,77 до 0,80 (рис. 1). Для  $\beta_2$ -микроглобулина и микроальбумина AUC была ниже 0,60, что свидетельствует о невысокой диагностической эффективности исследования уровня этих веществ для диагностики осложненной нефролитотрипсии.

Пороговое значение уровня NGAL, имеющее диагностическую значимость для выявления повреждения паренхимы почки при ДЛТ и вычисленное по результатам анализа ROC-кривых, составило: после одного сеанса — 4,5 пг/мл, после двух — 6 пг/мл, а после трех — 10 пг/мл. Таким образом, концентрацию NGAL в моче, равную или превышающую указанные уровни после сеансов ДЛТ, можно расценивать как основание для отсрочки выполнения повторной процедуры или изменения тактики лечения и выполнения другого способа литотрипсии (в зависимости от эффекта проведенных ранее сеансов ДЛТ).

Распределение показателей уровня NGAL мочи у пациентов с нефролитиазом в зависимости от числа сеансов по квартилям представлено в табл. 1. На основании этих данных был рассчитан коэффициент критической разницы для мочевого NGAL после одного, двух и трех сеансов ДЛТ у пациентов с нефролитиазом.

Как следует из данных табл. 1, медианный уровень NGAL мочи нелинейно, но весьма значительно возрастал в соответствии с числом перенесенных сеансов ДЛТ. При этом степень разброса показателя оставалась практически неизменной, что может быть косвенным подтверждением биологической обусловленности и закономерности наблюдаемых сдвигов.

В настоящее время, по данным научных публикаций [1, 5], исследователи обращают серьезное внимание на изменения концентрации NGAL при различных состояниях, сопровождающихся повреждением ткани почек, в том числе при проведении таких вмешательств, как оперативное лечение, контактная и дистанционная литотрипсия. Вместе с тем корректно интерпретировать сдвиги уровня NGAL можно лишь в сочетании с данными о критерии критической разницы

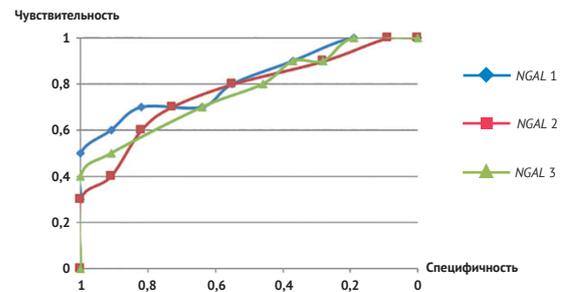


Рис. 1. Характеристические кривые для NGAL в зависимости от числа сеансов дистанционной литотрипсии

Fig. 1. Characteristic curves for NGAL, depending on the number of sessions of extracorporeal lithotripsy

Таблица 1

**Квартильное распределение концентрации NGAL в моче у пациентов с нефролитиазом в зависимости от числа сеансов дистанционной литотрипсии, пг/мл**

Table 1

**Quartile distribution of NGAL concentration in urine in patients with nephrolithiasis depending on the number of sessions of extracorporeal lithotripsy, pg/ml**

После сеансов	Медиана	Q1	Q3	$\sigma$	$2\sigma$
Одного	3,48	1,93	4,84	1,30	2,60
Двух	5,47	4,80	6,77	1,07	2,14
Трех	9,54	8,10	10,42	1,16	2,32

цы (*reference change value, RCV*). Расчет RCV включает биологические и аналитические изменения биомаркеров в специфических клинических условиях.

В соответствии с концепцией RCV, результаты повторных измерений содержания аналита пациента будут статистически значимо отличаться друг от друга только в том случае, если их относительная (в процентах) разница превысит по абсолютной величине показатель RCV:

$$RCV = K \cdot \sqrt{(CV_i^2 + CV_a^2)},$$

где  $CV_i$  — коэффициент внутрииндивидуальной вариации,  $CV_a$  — коэффициент аналитической вариации,  $K$  — константа, равная 2,77 при принятой вероятности 95%.

Коэффициент внутрииндивидуальной вариации  $CV_i$  показывает размах значений показателя у пациента при многократном повторном измерении в течение определенного времени (чаще всего одних суток) и характеризует биологическую вариабельность концентрации аналита. В общем случае  $CV_i$  — средняя величина. Для рутинных лабораторных показателей значение  $CV_i$  может быть взято на сайте [www.westgard.com](http://www.westgard.com), для других — вычисляется по результатам мониторинга показателя у пациента. Коэффициент аналитической вариации  $CV_a$  показывает колебания результатов определения аналита в ходе его измерения, связанные со случайными и систематическими погрешностями, неизбежными в аналитических системах. Исходя из характера анализатора и тест-систем, значение  $CV_a$  принималось равным 5%.

При отсутствии информации о RCV клинические заключения в отношении значимости изменений уровня биомаркера после процедур ДЛТ делать некорректно. В научной печати нам не удалось найти сведения о RCV для мочевого NGAL, и одна из задач настоящего исследования состояла в его расчете. Данные о внут-

рииндивидуальной вариации и критерии критической разницы представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Внутрииндивидуальная вариация и критерий критической разницы для мочевого NGAL после проведения сеансов дистанционной литотрипсии**

Table 2

**Intraindividual variation and criterion of critical difference for urinary NGAL after extracorporeal lithotripsy sessions**

Сеансы	CV <sub>i</sub> , %	RCV, %
Один	40	111,41
Два	19	54,43
Три	12	37,14

Наблюдаемая по данным табл. 2 высокая вариабельность показателя NGAL после первого сеанса ДЛТ, вероятно, обусловлена тем, что первичное воздействие вызывает наиболее значимые сдвиги в структуре канальцев, различающиеся в зависимости от факторов индивидуального характера. Относительно меньшие показатели CV<sub>i</sub> после второй и третьей процедуры, возможно, связаны с тем, что зона воздействия ударной волны на паренхиму почки ограничена фокальным пятном, которое при последующих сеансах ДЛТ обычно располагается там же, где и при предыдущих. Следовательно, с учетом времени для восстановления между сеансами литотрипсии, общий объем поврежденной ткани канальцев остается относительно стабильным. Коэффициент критической разницы, рассчитанный на основании внутрииндивидуальной и аналитической вариации, позволяет установить, является ли изменение показателя диагностически значимым. Полученные результаты позволяют сделать заключение о клинически значимом повышении уровня NGAL, если уровень этого биомаркера в моче после проведения первого сеанса ДЛТ повысится более чем на 111,41% (в 2,1 раза). После проведения второго и третьего сеанса ДЛТ клинически значимое изменение показателя составило 54,43% и 37,14%.

Можно отметить, что у пациентов с хронической болезнью почек, по литературным данным, уровни

## ЛИТЕРАТУРА

- De Geus HRH, Ronco C, Haase M, Jacob L, Lewington A, Vincent JL. The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: a potential tool to monitor acute tubular damage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(6):1476–1481. PMID: 26952930 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.01.037>
- Shang W, Shen Y, Gao S, Feng G, Feng Y, Wang Zh, et al. Comparison of HLA-A, -B and -DRB1 Loci Polymorphism between Kidney Transplants of Uremia Patients and Healthy Individuals in Central China. *PLoS One.* 2016; 11(10):e0165426. PMID: 27780235 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165426>
- Levin A, Stevens PE, Bilous R, Coresh J, Francisco AL, De Long PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
- Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(5):746–755. PMID: 26094017 <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv199>
- Богмат Л.Ф., Никонова В.В., Шевченко Н.С., Бессонова И.М. Особенности нарушений функций почек у детей с системной крас-

## REFERENCES

- De Geus HRH, Ronco C, Haase M, Jacob L, Lewington A, Vincent JL. The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: a potential tool to monitor acute tubular damage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(6):1476–1481. PMID: 26952930. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.01.037>

RCV и CV<sub>i</sub> для мочевого NGAL существенно превышают полученные нами значения для пациентов с нефролитиазом и составляют 69,3% и 86,3% соответственно [8]. Следовательно, сдвиги показателя для констатации повреждения ткани почек при ХБП должны быть существенно большими, а его диагностическая эффективность — меньшей по сравнению с процедурами ДЛТ при нефролитиазе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные при анализе параметров характеристических кривых данные свидетельствуют о недостаточной информативности рутинных лабораторных тестов (степень лейкоцитурии и эритроцитурии), включенных в стандартные протоколы проведения литотрипсии, а также таких маркеров как β<sub>2</sub>-микроглобулин, микроальбумин и цистатин С в моче. Это позволяет рекомендовать мочевого NGAL в качестве наиболее информативного биомаркера почечной травмы при дистанционной литотрипсии и связанных с процедурой окклюзионных осложнений. Следует также отметить, что определение уровня NGAL в моче является одним из критериев качества оказания медицинской помощи при остром повреждении почек в соответствии с приказом Минздрава РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

## ВЫВОДЫ

1. В соответствии с полученными в настоящем исследовании данными, пороговые уровни NGAL, имеющие диагностическую значимость для выявления повреждения паренхимы почки после дистанционной литотрипсии, составили: после первого сеанса — 4,5 пг/мл, после второго — 6 пг/мл, после третьего — 10 пг/мл.

2. Наибольшее значение коэффициент критической разницы имел после первого сеанса дистанционной литотрипсии (соответственно, клинически значимыми можно признать сравнительно большие сдвиги концентрации NGAL), немного меньшее — после второго и третьего сеансов литотрипсии.

- ной волчанкой и ювенильным идиопатическим артритом. *Здоровье ребенка.* 2017;12(6):663–669. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.6.2017.112834>
- Стусь В.П., Баранник К.С. Функциональное состояние и компенсаторно-приспособительные возможности парного органа - почки в условиях одностороннего поражения или единственной почки, которая осталась после нефрэктомии (обзор литературы). *Урология (Днепр).* 2016; 20(1(76)):5–16.
- Ricós C, Álvarez V, Perich C, Fernández-Calle P, Minchinela G, Cava F, et al. Rationale for using data on biological variation. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(6):863–870. PMID: 25928757 <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-1142>
- Carter JL, Parker CT, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Farmer Ch KT, et al. Biological variation of plasma and urinary markers of acute kidney injury in patients with chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2016;62(6):876–883. PMID:27026288 <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.250993>
- Гареев Е.М. *Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации: (краткий обзор в двух частях)*. Уфа: БГМУ; 2009.

- Shang W, Shen Y, Gao S, Feng G, Feng Y, Wang Zh, et al. Comparison of HLA-A, -B and -DRB1 Loci Polymorphism between Kidney Transplants of Uremia Patients and Healthy Individuals in Central China. *PLoS One.* 2016; 11(10):e0165426. PMID: 27780235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165426>

3. Levin A, Stevens PE, Bilous R, Coresh J, Francisco AL, De Long PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
4. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):746–755. PMID: 26094017. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv199>
5. Bogmat LF, Nikonova VV, Shevchenko NS, Bessonova IM. Features of Renal Dysfunction in Children With Systemic Lupus Erythematosus and Juvenile Idiopathic Arthritis. *Child'S Health.* 2017;12(6):663–669. (In Ukr.) <https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.6.2017.112834>
6. Stus VP, Barannik KS. Functional condition and compensation-adaptive possibilities of pair body – kidneys in the conditions of unilateral defeat or the unique kidney which remained after nephrectomy (the literature review). *Urologiya.* 2016;20(1(76)):5–16. (In Ukr.)
7. Ricós C, Álvarez V, Perich C, Fernández-Calle P, Minchinela G, Cava F, et al. Rationale for using data on biological variation. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(6):863–870. PMID: 25928757. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-1142>
8. Carter JL, Parker CT, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Farmer Ch KT, et al. Biological variation of plasma and urinary markers of acute kidney injury in patients with chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2016;62(6):876–883. PMID: 27026288. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.250993>
9. Gareev EM. *Osnovy matematiko-statisticheskoy obrabotki mediko-biologicheskoy informatsii.* Ufa: BGMU Publ.; 2009. (In Russ.)

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

## Исхакова Римма Сагдулловна

врач клинической лабораторной диагностики, Медицинский центр «Семья»; <https://orcid.org/0000-0001-8124-3933>, [pummasag@rambler.ru](mailto:pummasag@rambler.ru);

60%: выполнение экспериментальной части, написание статьи

## Гильманов Александр Жанович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лабораторной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>, [alex\\_gilm@mail.ru](mailto:alex_gilm@mail.ru);

40%: разработка дизайна исследования, написание и редактирование статьи

Received on 10.06.2020

Review completed on 17.06.2020

Accepted on 30.06.2020

Поступила в редакцию 10.06.2020

Рецензирование завершено 17.06.2020

Принята к печати 30.06.2020

## Characteristic Curves and Criterion of Critical Difference in Assessing the Informativeness of Markers of Renal Damage in Lithotripsy

R.S. Iskhakova<sup>1\*</sup>, A.G. Gilmanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Center "Family"

73 b. 1 Oktyabrya Ave., Ufa 450005, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

3 Lenina St., Ufa 450008, Russian Federation

\* **Contacts:** Rimma S. Iskhakova, doctor of clinical laboratory diagnostics, Medical Center "Family". Email: [pummasag@rambler.ru](mailto:pummasag@rambler.ru)

**AIM OF STUDY** Determination of the diagnostic significance of laboratory biomarkers of renal tissue damage in remote nephrolithotripsy in patients with urolithiasis.

**MATERIAL AND METHODS** On the basis of the urology department of the Republican Clinical Hospital (Ufa), 35 patients with urolithiasis were examined, who underwent remote shock wave lithotripsy sessions. The laboratory parameters were determined in patients: the number of erythrocytes, leukocytes in the blood, the level of lipocalin and microalbumin in the urine, as well as alpha2-microglobulin and cystatin C in the blood serum. The control group included 14 healthy donors. To determine the diagnostic efficacy of biomarkers of renal injury, characteristic curves were plotted, and lipocalin level shifts were interpreted taking into account the data on the critical difference criterion value.

**RESULTS** When studying the urinary level of lipocalin in patients with urolithiasis, it was found that the difference in the concentration of the biomarker in them and in healthy individuals is statistically insignificant (0.68 pg/ml versus 0.4 pg/ml). After the first session of extracorporeal lithotripsy, an increase in urinary excretion of lipocalin by 5 times is noted, after the second - by an additional 1.6 times, and after the third - by another 1.7 times (the differences are statistically significant). To analyze the prognostic efficiency of markers of renal injury, characteristic curves were plotted. The area under the ROC curve for lipocalin varied from 0.77 to 0.80 depending on the number of sessions, which indicates a high diagnostic efficiency of this biomarker. The determination of the criterion of critical difference (CCD) showed that an increase in the level of lipocalin in the urine after the first session of lithotripsy more than 2.1 times is statistically significant. The concentration of the specified biomarker in urine exceeding 4.5 pg/ml, 6 pg/ml and 10 pg/ml after the first, second and third sessions of lithotripsy, respectively, can be considered as a basis for changing treatment tactics (delaying the second procedure) or performing lithotripsy in another way.

**CONCLUSION** Urinary lipocalin, associated with neutrophil gelatinase, is an informative biomarker of renal injury in the assessment of complications associated with the lithotripsy procedure.

**Keywords:** kidney damage, biomarkers, extracorporeal lithotripsy, NGAL, ROC, RCV

**For citation** Iskhakova RS, Gilmanov AG. Characteristic Curves and Criterion of Critical Difference in Assessing the Informativeness of Markers of Renal Damage in Lithotripsy. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2020;9(4):593–597. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-593-597> (in Russ.)

**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments, sponsorship** The study had no sponsorship

### Affiliations

Rimma S. Iskhakova

Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Medical Center "Family"; <https://orcid.org/0000-0001-8124-3933>, [pummasag@rambler.ru](mailto:pummasag@rambler.ru);  
60%, completing the experimental part, writing an article

Aleksandr G. Gilmanov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Bashkir State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>, [alex\\_gilm@mail.ru](mailto:alex_gilm@mail.ru);  
40%: research design, article writing and editing