ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. РАЗУМОВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хотько Дмитрий Николаевич

Патогенетическое обоснование и прогнозирование развития ранних осложнений после перкутанной нефролитотрипсии

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Попков Владимир Михайлович

Саратов - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 9
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ ПЕРКУТАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 25
1.1. Современные эпидемиологические и клинико-патогенетические аспекты мочекаменной болезни 25
1.2. Минимально инвазивные эндоурологические методы лечения нефролитиаза (перкутанная нефролитотрипсия и миниперкутанная нефролитотрипсия): сравнительная эффективность и безопасность 29
1.3. Осложнения перкутанной нефролитотрипсии: структура, эпидемиология и патогенетические механизмы 32
1.4. Современные подходы к диагностике и прогнозированию послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии 42
1.5. Роль микробиома и уробиома в патогенезе послеоперационного пиелонефрита 45
1.5.1. Роль отдельных бактериальных таксонов в развитии послеоперационного пиелонефрита 47
1.5.2. Компартментные особенности микробиома мочевых путей и почечных конкрементов при мочекаменной болезни 49
1.5.3. Сравнение методов диагностики микробиома: бактериологический посев и секвенирование 16S рРНК 50
1.6. Молекулярно-генетические маркеры воспаления и повреждения почечной ткани в патогенезе послеоперационного пиелонефрита 51
1.7. Патогенетические, диагностические и профилактические аспекты инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии 55

1.7.1. Роль повышения внутрилоханочного давления и нарушений микроциркуляции в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии 55
1.7.2. Джоульметрия как метод оценки воспалительных изменений почечной ткани после перкутанной нефролитотомии 59
1.7.3. Дренирование верхних мочевых путей как фактор профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии 61
1.8. Нерешённые вопросы и обоснование направления исследования 67
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 70
2.1. Дизайн исследования и клинический материал 70
2.1.1. Половозрастная характеристика клинических групп исследования 72
2.1.2. Клинико-микробиологическое исследование 76
2.1.3. Исследование внутрипочечной гемодинамики и внутрилоханочного давления 78
2.1.4. Электрохимическая диагностика воспалительного процесса (джоульметрия) 80
2.1.5. Послеоперационный мониторинг внутрилоханочного давления 81
2.2. Критерии включения и исключения 82
2.3. Особенности выполнения перкутанной нефролитотрипсии 82
2.4. Методы клинико-лабораторной диагностики 83
2.5. Методы микробиологического исследования 85
2.6. Методы определения молекулярных биомаркеров (иммуноферментный анализ) 87
2.7. Методы молекулярно-генетического исследования 88
2.8. Методы оценки внутрилоханочного давления (интраоперационно) 89
2.9. Методы гемодинамического исследования 92
2.10. Методика джоульметрии 95

2.11. Методика измерения внутрилоханочного давления в послеоперационном периоде 97
2.12. Методы статистической обработки данных 99
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРКУТАННЫХ НЕФРОЛИТОТРИПСИЙ И СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ 101
3.1. Общая характеристика перкутанных нефролитотрипсий и эволюция методики 101
3.1.1. Количество и структура оперативных вмешательств 101
3.1.2. Количество и локализация перкутанных доступов при перкутанной нефролитотрипсии 102
3.1.3. Сравнительная оценка стандартной перкутанной нефролитотрипсии и миниперкутанной нефролитотрипсии 103
3.1.4. Методы литотрипсии при перкутанной нефролитотрипсии и мини перкутанной нефролитотрипсии 104
3.2. Осложнения при перкутанной нефролитотрипсии и способы их коррекции 107
3.2.1. Общая характеристика осложнений 107
3.2.2. Геморрагические осложнения при перкутанной нефролитотрипсии 108
3.2.3. Воспалительные осложнения (гипертермия, обострение калькулёзного пиелонефрита) 118
3.2.4. Повреждение смежных органов при перкутанной нефролитотрипсии 119
3.3. Многоэтапные перкутанные вмешательства 121
3.4. Итоги клинического анализа результатов перкутанной нефролитотрипсии 122
ГЛАВА 4. РОЛЬ МИКРОБИОМА В РАЗВИТИИ КАЛЬКУЛЁЗНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ 126
4.1. Теоретическое обоснование исследования микробиома 126

4.2. Анализ микробной флоры у пациентов с конкрементами почек 127
4.3. Антибиотикорезистентность возбудителей при мочекаменной болезни 130
4.4. Диагностическая ценность посевов мочи из различных отделов мочевой системы и конкрементов 133
4.5. Результаты секвенирования гена 16S рРНК 137
4.6. Влияние микробиома мочи/конкремента на риск послеоперационных осложнений 138
4.7. Клиническое значение микробиологических факторов и их роль в прогнозировании послеоперационного пиелонефрита 140
ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ 142
5.1. Обоснование и дизайн исследования 142
5.2. Исходные уровни биомаркеров воспаления, повреждения и ремоделирования почечной ткани 142
5.3. Взаимосвязь уровней биомаркеров в крови и моче 149
5.4. Динамика сывороточных биомаркеров в послеоперационном периоде 151
5.5. Динамика мочевых биомаркеров в послеоперационном периоде 154
5.6. Связь уровней биомаркеров с развитием послеоперационных осложнений 158
5.7. Патогенетическое и прогностическое значение молекулярных биомаркеров при мочекаменной болезни 159
ГЛАВА 6. ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ГЕНОВ ВОСПАЛЕНИЯ И КАНАЛЬЦЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ 162
6.1. Обоснование и дизайн исследования 162
6.2. Исходные уровни экспрессии исследуемых генов 163

6.3. Прогностическая значимость экспрессии hepatitis A virus cellular receptor 1 164
6.4. Обобщающая характеристика и аналитическая интерпретация полученных данных 166
ГЛАВА 7. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И УРОДИНАМИКИ ПРИ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ 169
7.1. Оценка информативности лазерной доплеровской флоуметрии и допплерографических показателей почечного кровотока при перкутанной нефролитотрипсии 169
7.2. Влияние внутрилоханочного давления на состояние микроциркуляции и внутрипочечной гемодинамики 172
7.3. Послеоперационная динамика показателей внутрипочечной гемодинамики и микроциркуляции 176
ГЛАВА 8. ДЖОУЛЬМЕТРИЯ В ДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ 181
8.1. Теоретическое обоснование применения джоульметрии 181
8.2. Результаты динамического мониторинга 183
8.3. Диагностическая значимость 186
8.4. Клинические примеры 189
8.5. Обобщение результатов и патофизиологическая интерпретация 192
ГЛАВА 9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ УДАЛЕНИЯ НЕФРОСТОМИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ НА ОСНОВЕ КОНТРОЛЯ ВНУТРИЛОХАНОЧНОГО ДАВЛЕНИЯ 194
9.1. Дизайн-схема исследования влияния внутрилоханочного давления на сроки удаления нефростомического дренажа 194
9.2. Частота развития послеоперационных осложнений 200

9.3. Динамика внутрилоханочного давления при пережатии нефростомического дренажа 205
9.4. ROC-анализ диагностической значимости показателей 208
9.5. Клиническое значение комплексной оценки пассажа мочи из верхних мочевых путей и клинический пример 210
ГЛАВА 10. ИНТЕГРАТИВНАЯ МНОГОУРОВНЕВАЯ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ 214
10.1. Теоретико-методологические основы построения интегративной прогностической модели 214
10.2. Патофизиологическая каскадная схема формирования ранних осложнений после перкутанной нефролитотрипсии 217
10.3. Инфекционный фактор интегративной модели 221
10.4. Уродинамический фактор интегративной прогностической модели..... 225
10.5. Гемодинамический фактор интегративной прогностической модели 226
10.6. Молекулярно-генетический фактор интегративной прогностической модели 227
10.7. Построение многофакторной прогностической модели развития послеоперационного пиелонефрита 228
10.8. Клиническая адаптация прогностической модели 233
10.9. Клинические примеры применения упрощённой прогностической модели 239
10.10. Клиническая оценка эффективности риск-ориентированной тактики ведения пациентов на основе разработанной прогностической модели 241
10.11. Обобщение результатов и клиническая значимость разработанной интегративной прогностической модели 246
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 250
ВЫВОДЫ 255
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 258

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 261
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 263
ПРИЛОЖЕНИЕ А 315

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее распространённых заболеваний мочевыделительной системы и занимает одно из ведущих мест в структуре урологической патологии. По данным современных эпидемиологических исследований, распространённость уролитиаза в мире варьирует от 5 до 15%, при этом в последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости, что связывают с изменением образа жизни, ростом метаболических нарушений и увеличением продолжительности жизни населения [133, 170, 171, 229, 366, 368, 372].

Высокая частота рецидивирования, достигающая 50% в течение 5-10 лет после первого эпизода заболевания, определяет значительную медико-социальную значимость мочекаменной болезни и необходимость совершенствования методов её лечения и профилактики [127, 157, 365, 383].

В настоящее время одним из основных методов хирургического лечения крупных и сложных конкрементов почки является перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ). Согласно современным рекомендациям Европейской ассоциации урологов, данный метод рассматривается как метод выбора при камнях почки размером более 20 мм, а также при коралловидных конкрементах [175].

Несмотря на значительное совершенствование эндоскопических технологий и инструментального оснащения, перкутанная нефролитотрипсия остаётся вмешательством, ассоциированным с риском развития осложнений. По данным современных многоцентровых исследований и метаанализов, общая частота осложнений после ПНЛТ варьирует от 10 до 30%, при этом инфекционно-воспалительные осложнения занимают одно из ведущих мест в их структуре [123, 236, 273, 362].

Развитие системной воспалительной реакции и уросепсиса после эндоурологических вмешательств представляет серьёзную клиническую проблему. По данным различных авторов, частота сепсиса после ПНЛТ составляет от 0,5 до 7%, что обусловлено как особенностями микробной контаминации мочевых путей, так и интраоперационными факторами, включая повышение внутрилоханочного давления [78, 389].

Современные подходы к прогнозированию осложнений всё чаще основываются на интеграции клинических, лабораторных и молекулярных данных [369]. Разработка прогностических моделей позволяет более точно оценивать риск развития осложнений и оптимизировать тактику лечения пациентов.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых отдельным аспектам патогенеза осложнений после перкутанной нефролитотрипсии, комплексная оценка роли микробиологических, гемодинамических и молекулярных факторов в развитии послеоперационного пиелонефрита остаётся недостаточно изученной. Отсутствуют универсальные прогностические алгоритмы, позволяющие своевременно выявлять пациентов с высоким риском инфекционно-воспалительных осложнений.

В связи с этим проведение комплексного исследования, направленного на изучение взаимосвязи клинических, микробиологических, гемодинамических и молекулярных факторов и разработку интегративной прогностической модели развития послеоперационного пиелонефрита у пациентов после перкутанной нефролитотрипсии, является актуальной научной и клинической задачей.

Степень разработанности темы исследования

Значительное количество исследований посвящено изучению факторов риска развития инфекционных осложнений после перкутанных вмешательств. В работах отечественных и зарубежных авторов показано, что важную роль в развитии послеоперационных осложнений играют бактериальная контаминация

мочевых путей и конкрементов, длительность оперативного вмешательства, особенности уродинамики и повышение внутрилоханочного давления во время операции.

В последние годы особое внимание уделяется изучению микробиома мочевых путей. Развитие молекулярно-генетических методов диагностики позволило установить, что традиционные культуральные методы исследования не всегда позволяют выявить полный спектр микроорганизмов, присутствующих в мочевых путях и конкрементах. Применение методов секвенирования гена 16S рРНК значительно расширило представления о составе микробных сообществ и их возможной роли в развитии урологических заболеваний.

Наряду с этим продолжается изучение роли уродинамических факторов в патогенезе осложнений после эндоурологических вмешательств. Установлено, что повышение внутрилоханочного давления может приводить к формированию пиеловенозных и пиелолимфатических рефлюксов, способствующих распространению бактерий и токсинов в системный кровоток. Однако вопросы мониторинга внутрилоханочного давления во время оперативных вмешательств и в послеоперационном периоде остаются недостаточно изученными.

Важное значение придается также исследованию внутрипочечной гемодинамики. Изменения микроциркуляции почечной ткани при мочекаменной болезни могут оказывать влияние на течение воспалительного процесса и исходы оперативного лечения. Однако данные о диагностической значимости методов оценки микроциркуляции почечной ткани при перкутанных вмешательствах остаются ограниченными.

В последние годы активно изучается роль молекулярных биомаркеров воспаления, повреждения и ремоделирования почечной ткани. Однако их прогностическая значимость в отношении развития инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии до настоящего времени остаётся недостаточно определённой.

Таким образом, несмотря на значительное количество исследований, посвящённых отдельным аспектам диагностики и профилактики осложнений после перкутанной нефролитотрипсии, комплексная оценка микробиологических, гемодинамических и молекулярных факторов развития инфекционно-воспалительных осложнений остаётся недостаточно разработанной. Отсутствуют интегративные прогностические модели, позволяющие с высокой точностью оценивать риск развития послеоперационного пиелонефрита.

Указанные обстоятельства определили необходимость проведения настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать, научно обосновать и внедрить в клиническую практику интегративную модель индивидуального прогнозирования послеоперационного пиелонефрита и на её основе оптимизировать риск-ориентированную тактику периоперационного ведения пациентов с мочекаменной болезнью после перкутанной нефролитотрипсии для снижения частоты инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнений.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ результатов стандартной и мини-перкутанной нефролитотрипсии у пациентов с мочекаменной болезнью и оценить их влияние на частоту послеоперационных инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнений.

2. Изучить особенности микробного пейзажа различных биотопов мочевых путей и конкрементов у пациентов с мочекаменной болезнью, а также определить их роль в развитии послеоперационного пиелонефрита и оценить диагностическую значимость культуральных и молекулярно-генетических методов исследования микробиома.

3. Исследовать уровни молекулярных биомаркеров воспаления, повреждения и ремоделирования почечной ткани, оценить их динамику в послеоперационном периоде и определить их диагностическую и прогностическую значимость в отношении повреждения почечной ткани и развития послеоперационного пиелонефрита.

4. Изучить транскрипционную активность генов, связанных с воспалением, повреждением и ремоделированием почечной ткани, и определить их связь с развитием послеоперационного пиелонефрита.

5. Оценить изменения внутрипочечной гемодинамики и микроциркуляции при ПНЛТ, установить их взаимосвязь с интраоперационным повышением внутрилоханочного давления и определить значение выявленных нарушений в развитии послеоперационного пиелонефрита и других осложнений перкутанного вмешательства.

6. Оценить диагностическую ценность электрохимического метода (джоульметрии) для мониторинга воспалительного процесса в послеоперационном периоде у пациентов после перкутанной нефролитотрипсии.

7. Разработать и обосновать алгоритм удаления нефростомического дренажа после перкутанной нефролитотрипсии на основе контроля внутрилоханочного давления и оценить его влияние на риск развития послеоперационных урологических и инфекционно-воспалительных осложнений.

8. Разработать интегративную прогностическую модель развития послеоперационного пиелонефрита на основе клинических, микробиологических, гемодинамических и молекулярных показателей.

9. Оценить клиническую эффективность применения разработанной прогностической концепции и риск-ориентированной тактики периоперационного ведения в снижении частоты инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнений после ПНЛТ.

Научная новизна

1. Установлено, что бактериальная контаминация почечной лоханки и конкремента является независимым фактором риска развития послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ, при этом наибольший риск установлен при сочетанной контаминации почечной лоханки и конкремента.

2. Показано, что применение секвенирования гена 16S рРНК позволяет выявлять бактериальную ДНК у 12,2% пациентов с отрицательными результатами культурального исследования, повышая выявляемость микробного компонента при мочекаменной болезни.

3. Установлена независимая прогностическая значимость повышения уровня IL-8 в моче ≥37,2 пг/мл в отношении развития послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ.

4. Установлено, что среди исследованных генов HAVCR1, SPP1, UMOD, FN1, MGP и F2 транскрипционная активность HAVCR1 обладает независимой прогностической значимостью в отношении развития послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ; при пороговом значении ≥3,45 отношение шансов развития осложнения составляет 12,12 (95% ДИ 3,85-38,14; $p < 0,001$).

5. Установлена взаимосвязь между повышением внутрилоханочного давления, нарушениями внутрипочечной гемодинамики и микроциркуляции и развитием осложнений ПНЛТ. Повышение ВЛД >40 см вод. ст. являлось независимым предиктором послеоперационного пиелонефрита (OR 3,54; 95% ДИ 1,69-7,42; $p=0,001$), сопровождалось снижением показателя микроциркуляции на 16% и увеличением ΔRI до 0,04±0,02; ΔRI ≥0,03 также обладал независимой прогностической значимостью (OR 11,42; 95% ДИ 3,54-36,83; $p<0,001$). Показано, что инфекционно-воспалительные и геморрагические осложнения имеют общие патогенетические предпосылки, включающие микробную контаминацию, воспалительные изменения почечной паренхимы и нарушения внутрипочечной гемодинамики.

6. Обоснована возможность применения электрохимического метода анализа мочи (джоульметрии) для объективного динамического мониторинга воспалительного процесса после ПНЛТ; установлено, что изменение показателя ΔA% статистически значимо ассоциировано с развитием послеоперационного пиелонефрита ($p<0,05$).

7. Разработан алгоритм определения сроков удаления нефростомического дренажа после ПНЛТ на основании контроля внутрилоханочного давления: его применение позволило снизить частоту урином с 6,4 до 0,47% ($p<0,001$) и клинически манифестного пиелонефрита с 6,4 до 0,9% ($p=0,002$).

8. На основании комплексной оценки клинических, микробиологических, уродинамических, гемодинамических и молекулярных показателей разработана интегративная модель индивидуального прогнозирования послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ, включающая восемь независимых предикторов и обладающая высокой прогностической точностью (AUC 0,919; чувствительность 79%; специфичность 83%). Применение разработанной прогностической концепции при выборе тактики периоперационного ведения сопровождалось снижением частоты не только послеоперационного пиелонефрита, но и геморрагических осложнений - с 2,36 до 0,31% ($p<0,05$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведённого исследования расширяют современные представления о патогенетических механизмах развития осложнений после перкутанной нефролитотрипсии. Установлена взаимосвязь между микробной контаминацией мочевых путей и почечных конкрементов, повышением внутрилоханочного давления, нарушениями внутрипочечной гемодинамики и микроциркуляции и развитием послеоперационного воспалительного процесса. Полученные данные углубляют представления о роли микробиологических, уродинамических, гемодинамических и молекулярных факторов в патогенезе

послеоперационного пиелонефрита, а также свидетельствуют о наличии общих патогенетических предпосылок инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнений перкутанных вмешательств.

Теоретическая значимость исследования заключается в комплексном обосновании взаимосвязи микробной контаминации, повышения внутрилоханочного давления, изменений почечной микроциркуляции и молекулярных механизмов воспаления и повреждения почечной ткани. На основании полученных результатов сформирована интегративная прогностическая концепция, объединяющая клинические, микробиологические, гемодинамические и молекулярные показатели и создающая теоретическую основу для индивидуального прогнозирования послеоперационного пиелонефрита и разработки риск-ориентированной тактики профилактики осложнений перкутанной нефролитотрипсии.

Практическая значимость исследования определяется возможностью использования полученных результатов для совершенствования диагностики, прогнозирования и профилактики осложнений перкутанной нефролитотрипсии. Уточнена диагностическая значимость исследования микрофлоры различных биотопов мочевых путей и почечных конкрементов. Обоснована целесообразность культурального исследования лоханочной мочи и конкрементов для более полной оценки микробной контаминации и риска развития послеоперационного пиелонефрита. Показано, что дополнительное применение секвенирования гена 16S рРНК позволяет расширить возможности выявления бактериальной микрофлоры при отрицательных результатах стандартного культурального исследования, однако клиническая интерпретация полученных результатов и практическая значимость данного подхода требуют дальнейшего изучения.

Обосновано применение интраоперационного мониторинга внутрилоханочного давления для выявления эпизодов его критического повышения при перкутанной нефролитотрипсии. Разработана и внедрена методика оценки внутрипочечной микроциркуляции с использованием лазерной

допплеровской флоуметрии, позволяющая объективизировать изменения почечной перфузии в ходе оперативного вмешательства. Показана диагностическая и прогностическая значимость оценки динамики индекса резистентности почечного кровотока (ΔRI) как дополнительного показателя внутрипочечных гемодинамических нарушений, связанных с развитием послеоперационного пиелонефрита. Полученные результаты обосновывают комплексное применение мониторинга внутрилоханочного давления, лазерной допплеровской флоуметрии и ультразвуковой допплерографии для оценки функционального состояния почки при перкутанных вмешательствах.

Установлена возможность применения электрохимического метода анализа мочи (джоульметрии) для динамического мониторинга воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде. Разработан алгоритм определения безопасных сроков удаления нефростомического дренажа на основании контроля внутрилоханочного давления, применение которого позволило снизить частоту формирования урином и клинически манифестного послеоперационного пиелонефрита. Систематизированы подходы к профилактике, ранней диагностике и лечению геморрагических осложнений перкутанной нефролитотрипсии, в том числе обосновано применение селективной ангиоэмболизации при выявлении сосудистого источника клинически значимого послеоперационного кровотечения.

На основании комплексной оценки клинических, микробиологических, гемодинамических и молекулярных показателей разработана и внедрена интегративная модель индивидуального прогнозирования послеоперационного пиелонефрита, позволяющая осуществлять стратификацию пациентов по степени риска и дифференцировать интенсивность периоперационного мониторинга и профилактических мероприятий. Клиническое применение основанной на результатах прогнозирования риск-ориентированной тактики сопровождалось снижением частоты послеоперационного пиелонефрита и геморрагических осложнений, что подтверждает практическую значимость разработанного подхода

для совершенствования периоперационного ведения пациентов с мочекаменной болезнью.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явился системный междисциплинарный подход к изучению патогенетических механизмов развития инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с мочекаменной болезнью после перкутанной нефролитотрипсии, основанный на комплексной оценке клинических, микробиологических, гемодинамических и молекулярных факторов.

Исследование носило комплексный клинико-лабораторный характер и включало ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения пациентов с мочекаменной болезнью, которым выполнялась перкутанная нефролитотрипсия. Дизайн исследования предусматривал последовательное изучение различных аспектов патогенеза инфекционно-воспалительных осложнений с последующим формированием интегративной прогностической модели их развития.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные, микробиологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Клинические методы включали анализ анамнестических данных, физикальное обследование пациентов, оценку клинического течения заболевания и особенностей послеоперационного периода.

Лабораторные методы включали проведение общеклинических анализов крови и мочи, биохимических исследований крови, а также бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Микробиологические методы предусматривали культуральное исследование мочи, полученной из различных отделов мочевых путей, а также исследование

фрагментов конкрементов, извлечённых в ходе оперативного вмешательства. Для расширенного анализа микробного состава биотопов мочевых путей применялось секвенирование гена 16S рРНК.

Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование почек и мочевых путей, мультиспиральную компьютерную томографию, ультразвуковую допплерографию почечных сосудов, а также лазерную доплеровскую флоуметрию для оценки микроциркуляции почечной паренхимы.

Для изучения уродинамических факторов развития осложнений проводилось интраоперационное и послеоперационное измерение внутрилоханочного давления.

Молекулярные методы включали определение уровней молекулярных биомаркеров воспаления, фиброза и повреждения почечной ткани методом иммуноферментного анализа, а также исследование транскрипционной активности генов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Для оценки динамики воспалительного процесса в послеоперационном периоде применялся электрохимический метод исследования мочи (джоульметрия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, многофакторного анализа и ROC-анализа с целью определения диагностической и прогностической значимости изучаемых показателей и построения интегративной прогностической модели развития послеоперационного пиелонефрита.

Личный вклад автора

Автором лично определено направление научного исследования, сформулированы цель и задачи работы, разработан дизайн исследования и проведён отбор пациентов для включения в исследование.

Соискателем выполнена значительная часть оперативных вмешательств, проводилось клиническое наблюдение пациентов, включённых в исследование,

осуществлялся сбор первичного клинического материала, формирование и ведение электронных баз данных, анализ, статистическая обработка и обобщение полученных результатов.

Автором самостоятельно проведена интерпретация полученных данных, сформулированы основные научные положения, выводы и практические рекомендации, выполнено написание всех глав диссертационной работы, подготовлены публикации по теме исследования.

Соискатель является автором и патентообладателем способов: определения сроков проведения литотрипсии после разрешения обструкции при мочекаменной болезни, оценки процесса ремоделирования паренхимы почки после разрешения обструкции при мочекаменной болезни, интраоперационного определения внутрилоханочного давления при перкутанной литотрипсии у больных мочекаменной болезнью, электрохимического определения наличия воспалительного процесса при калькулезном пиелонефрите.

Автор принимал непосредственное участие в внедрении результатов исследования в клиническую практику и образовательный процесс.

Положения, выносимые на защиту

1. Микробная контаминация почечной лоханки и конкремента является независимым фактором риска развития послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ; наибольший риск определяется при сочетанной контаминации почечной лоханки и конкремента. Применение секвенирования гена 16S рРНК обеспечивает дополнительное выявление бактериальной ДНК при отрицательных результатах стандартного культурального исследования, что расширяет возможности определения микробного компонента при мочекаменной болезни.

2. Повышение уровня IL-8 в моче ≥37,2 пг/мл является независимым предиктором развития послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ, тогда как

повышение TIM-1 отражает выраженность канальцевого повреждения почечной ткани, но не обладает независимой прогностической значимостью.

3. Развитие послеоперационного пиелонефрита ассоциировано с селективной транскрипционной активацией гена HAVCR1; повышение его экспрессии ≥3,45 является независимым предиктором инфекционно-воспалительных осложнений, тогда как исследованные гены SPP1, UMOD, FN1, MGP и F2 самостоятельной прогностической значимости не имеют.

4. Повышение внутрилоханочного давления при ПНЛТ сопровождается нарушением внутрипочечной гемодинамики и микроциркуляции, проявляющимся снижением показателя микроциркуляции и увеличением ΔRI. ВЛД >40 см вод. ст. продолжительностью не менее 20 секунд и ΔRI ≥0,03 являются независимыми предикторами послеоперационного пиелонефрита. Полученные результаты свидетельствуют о возможной общности отдельных патогенетических факторов инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнений ПНЛТ, включая воспалительные изменения почечной паренхимы и нарушения внутрипочечной гемодинамики.

5. Электрохимический анализ мочи (джоульметрия) позволяет оценивать динамику воспалительного процесса после ПНЛТ. Применение алгоритма определения сроков удаления нефростомического дренажа на основании контроля внутрилоханочного давления сопровождается снижением частоты формирования урином и клинически манифестного послеоперационного пиелонефрита.

6. Разработанная интегративная модель индивидуального прогнозирования послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ, основанная на комплексной оценке микробиологических, уродинамических, гемодинамических и молекулярных факторов, продемонстрировала высокую дискриминирующую способность (AUC = 0,919). Применение риск-ориентированной тактики периоперационного ведения пациентов, основанной на комплексной оценке факторов риска, сопровождалось снижением частоты инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология, пунктам 1, 2 и 3, поскольку работа посвящена изучению патогенетических механизмов развития осложнений мочекаменной болезни, совершенствованию методов их диагностики и прогнозирования, а также научному обоснованию и оптимизации тактики хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов после перкутанной нефролитотрипсии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена достаточным объёмом клинических наблюдений, использованием современных методов клинико-лабораторной, инструментальной и молекулярной диагностики, а также применением адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, являются обоснованными и подтверждаются результатами проведённого исследования. Полученные данные базируются на анализе значительного объёма клинического материала и проиллюстрированы таблицами и рисунками.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях и конгрессах: Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии. Эндокринологические и гинекологические аспекты урологического здоровья» (Россия, г. Пенза, 28 апреля 2017 г.); XVIII Конгрессе Российского общества урологов (Россия, г. Екатеринбург, 8-10 ноября 2018 г.); III межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии. Междисциплинарное взаимодействие» (Россия, г. Пенза, 20 апреля 2019 г.); XXII Конгрессе Российского общества урологов (Россия, г. Москва, 15-17

сентября 2022 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Поволжский урологический форум - 2023» (Россия, г. Пенза, 14 апреля 2023 г.); XXIII Конгрессе Российского общества урологов (Россия, г. Казань, 14-16 сентября 2023 г.); форуме Российского общества урологов «Научные аспекты урологической практики» (Россия, г. Саратов, 19 октября 2024 г.); VI Международной научно-практической конференции «Проектирование здоровья: стратегии и практики инноваций» (Россия, г. Саратов, 4-7 октября 2025 г.); межрегиональной научно-практической конференции «Современные тенденции в урологии: традиции и инновации» (Россия, г. Саратов, 19 декабря 2025 г.); Российской научно-практической конференции «Урология-РЖД» - союз науки и практики (Россия, г. Саратов, 23 января 2026); II Международном Форуме «Неделя урологии и онкологии в Уфе» (Россия, г. Уфа, 20-27 июня 2026г); XXVI Конгрессе Российского общества урологов (Россия, г. Казань, 10-13 сентября 2026 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику урологических отделений Университетской клинической больницы № 1 им. С. Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №8», ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина г. Саратов», Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко.

Материалы диссертационного исследования используются в образовательном процессе на кафедре урологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России при подготовке врачей, клинических ординаторов и аспирантов.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 29 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 7 иных публикаций по теме исследования, 5 патентов, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ, 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных и 1 публикация в сборнике материалов зарубежной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 318 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и одного приложения. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 31 рисунком. Список литературы состоит из 412 источников, в том числе 68 отечественных и 344 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ ПЕРКУТАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные эпидемиологические и клинико-патогенетические аспекты мочекаменной болезни

Мочекаменная болезнь остаётся одной из наиболее распространённых урологических патологий и представляет значимую медико-социальную проблему во всём мире [200, 219, 252, 355, 410]. Несмотря на значительное количество эпидемиологических исследований, длительное время они были ограничены отдельными регионами и странами, тогда как комплексная оценка глобального бремени заболевания стала возможной благодаря проекту Global Burden of Disease [199, 276, 299, 342]. Полученные результаты показали, что глобальная заболеваемость МКБ в 2019 году увеличилась на 48,6% по сравнению с 1990 годом. Вместе с тем стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости (ASIR) за указанный период снизился. Этой тенденции есть несколько объяснений. В исследовании Zhu C. и соавт. сообщалось, что увеличение заболеваемости может быть связано с ростом численности населения и процессом старения населения [167]. Достижения в выявлении как симптоматических, так и бессимптомных камней с помощью современных методов визуализации и широкое использование компьютерной томографии также способствовали увеличению частоты выявления камней в почках в исследовании Kittanamongkolchai и соавт. [350].

Заболеваемость мочекаменной болезнью имеет связь с возрастным распределением, которое заметно не изменилось за последние 30 лет, и возрастная группа от 40 до 60 лет как среди взрослых мужчин, так и среди женщин чаще страдает мочекаменной болезнью [168]. Этот результат согласуется с другими публикациями [192, 332]. Переход к преобладанию мочекаменной болезни в

среднем возрасте может быть объяснен множеством факторов, таких как смена работы, рациона питания и образа жизни [169, 237, 271, 276, 300, 392, 408]. Определенную роль в частоте возникновения МКБ играют лекарственные вещества и пищевые добавки [90, 140, 152, 243, 251]. Например, для профилактики или лечения остеопороза женщины в возрасте от 50 до 79 лет часто употребляют добавки с кальцием и витамином D, которые могут вызвать гиперкальциурию. Следовательно, у этой популяции может быть высокая заболеваемость мочекаменной болезнью [324]. Преобладание мужчин в заболеваемости мочекаменной болезнью также подтверждается другими исследованиями [168, 402]. С 1990 по 2019 год соотношение заболеваемости мочекаменной болезнью среди мужчин и женщин постепенно увеличилось примерно до 3. Это гендерное неравенство может быть связано с изменениями в рационе питания и увеличением числа метаболических синдромов, таких как диабет и ожирение [170]. Установлены значительные региональные различия в распространённости мочекаменной болезни. Показатели заболеваемости были наиболее высокими в странах Восточной Европы и Центральной Азии, включая Российскую Федерацию, Украину и Латвию, тогда как в ряде африканских государств они оставались существенно ниже [16, 201, 339]. Подобные различия связывают с особенностями питания, распространённостью ожирения и сахарного диабета, а также другими факторами риска уролитиаза [10, 16,75, 89, 91, 96, 138, 347, 349, 378, 411]. Кроме того, показано, что высокая представленность оксалатразлагающих бактерий кишечного микробиома может оказывать защитное влияние и способствовать снижению риска камнеобразования [145, 255, 277].

Несмотря на увеличение абсолютного числа случаев заболевания и связанного с ним бремени болезни, за последние десятилетия отмечено снижение стандартизированных показателей смертности и инвалидизации вследствие мочекаменной болезни [387]. Данная тенденция во многом обусловлена совершенствованием диагностики, внедрением малоинвазивных хирургических технологий и повышением эффективности лечения пациентов [156]. Вместе с тем

сохраняются выраженные региональные различия показателей смертности и бремени заболевания, наиболее высокие в странах Восточной Европы, Центральной и Юго-Восточной Азии [167]. В Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. имеется явная тенденция к увеличению количества случаев заболевания МКБ при анализе статистических данных. Так, в 2005 году зарегистрировано 656 911 случаев МКБ, а в 2019 году выявлено 889 891 случай, тогда как в 2020 году диагностировано 790 330 случаев уролитиаза. Отмечен прирост заболеваемости МКБ с 2005 по 2019 гг. и составил 35,45% [58].

Наиболее высокие показатели заболеваемости МКБ на 100 000 населения в 2019 году зафиксированы в Алтайском крае (1345,7 случая), Амурской области (954,5 случая), Ямало-Ненецком автономном округе (1034,4 случая) [16].

Наряду с региональными различиями заболеваемости существенную неоднородность демонстрирует и минеральный состав мочевых конкрементов. По данным В.С. Саенко и соавт., проанализировавших структуру мочевых камней среди взрослого населения Российской Федерации и ряда стран СНГ, значительную долю составляют многокомпонентные конкременты, при этом наиболее распространёнными являются камни, содержащие оксалаты кальция [49]. Различия в минеральном составе уролитов отражают неоднородность механизмов камнеобразования и могут быть связаны с региональными, метаболическими, алиментарными и другими факторами.

Современные представления рассматривают мочекаменную болезнь как многофакторное заболевание, развитие которого определяется сложным взаимодействием метаболических, генетических, инфекционных и внешнесредовых факторов [2, 22, 41, 53, 54, 55, 88, 174, 186, 191, 228]. В основе камнеобразования лежат процессы перенасыщения мочи литогенными веществами, нарушения механизмов ингибирования кристаллизации, а также структурно-функциональные изменения почечной ткани [178]. Наряду с классическими метаболическими механизмами в последние годы всё большее внимание уделяется роли хронического воспаления и инфекционного фактора в

патогенезе мочекаменной болезни. Установлено, что микробные сообщества мочевых путей способны участвовать в процессах нуклеации, агрегации и роста кристаллов, а инфицированные конкременты могут служить резервуаром персистирующей инфекции [181, 338, 359]. Наличие хронического воспалительного процесса сопровождается изменением локального цитокинового профиля, нарушением уродинамики и повреждением уротелия, создавая условия для прогрессирования заболевания и формирования рецидивов. Особое значение данные механизмы приобретают у пациентов, подвергающихся хирургическому лечению, поскольку наличие хронического воспаления, микробной колонизации мочевых путей и инфицированных конкрементов может способствовать развитию инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. В связи с этим мочекаменная болезнь в настоящее время рассматривается не только как локальное урологическое заболевание, но и как системный патологический процесс, включающий метаболические, инфекционно-воспалительные и молекулярно-клеточные механизмы, которые оказывают существенное влияние на течение послеоперационного периода и риск развития осложнений после хирургического лечения.

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о сохраняющейся высокой распространённости мочекаменной болезни и тенденции к дальнейшему росту заболеваемости как в мире, так и в Российской Федерации. Многофакторный характер заболевания, высокая частота рецидивов и значительный риск развития осложнений определяют необходимость дальнейшего изучения механизмов камнеобразования, совершенствования методов хирургического лечения и разработки новых подходов к профилактике послеоперационных осложнений.

Наиболее значимые достижения в хирургическом лечении мочекаменной болезни связаны с развитием эндоскопических технологий и внедрением малоинвазивных методов удаления конкрементов. Среди них перкутанная нефролитотрипсия в настоящее время рассматривается как метод выбора при

лечении крупных, множественных и коралловидных камней почек. Высокая эффективность метода обеспечивает его широкое применение в клинической практике, однако дальнейшее совершенствование результатов хирургического лечения ограничивается сохраняющейся частотой послеоперационных осложнений, прежде всего инфекционно-воспалительных. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение патогенетических механизмов развития осложнений после ПНЛТ, а также поиск новых подходов к их прогнозированию, ранней диагностике и профилактике [213, 250, 343].

1.2. Минимально инвазивные эндоурологические методы лечения нефролитиаза (перкутанная нефролитотрипсия и миниперкутанная нефролитотрипсия): сравнительная эффективность и безопасность

Использование минимально инвазивных методов, таких как ПНЛТ, дистанционная литотрипсия (ДЛТ), ретроградная интраренальная хирургия (РИРХ) резко возросло за последние 30 лет из-за сохраняющейся высокой частоты возникновения и рецидивирования камней в почках [130, 157, 198, 230, 371, 279]. Внедряются новые процедуры с использованием комбинации инструментов и технологий. С тех пор как Fernstrom I. и Johansson B. впервые представили ПНЛТ в 1976 году в качестве хирургического лечения пациентов с большими и сложными камнями в почках, ПНЛТ считается стандартной операцией при камнях размером более 2 см [185, 283, 356]. По мере развития инструментов и технологий ПНЛТ эволюционировала от стандартной ПНЛТ к мини ПНЛТ (мПНЛТ) [117, 258, 356, 375].

В целом, хотя ПНЛТ является наиболее эффективной интервенционной терапией с самым высоким коэффициентом освобождения от камней (stone free rate - SFR) требуется тщательный отбор пациентов из-за ее высокоинвазивного характера [282, 316]. Согласно результатам Kim C.H. и соавт. ПНЛТ также продемонстрировала наилучший SFR для лечения камней в почках, статистически

значимый по сравнению с РИРХ и ДЛТ [162]. Недавние сообщения подчеркнули преимущество мПНЛТ и ультра мПНЛТ перед другими видами вмешательств [179, 184, 207].

Проведенные исследования продемонстрировали, что ПНЛТ эффективна как для лечения камней небольшого размера, так и для камней большого размера [30, 42, 50, 52, 67]. мПНЛТ обеспечивала меньшее падение гемоглобина, чем стандартная ПНЛТ, однако частота отсутствия камней была незначительно ниже (ПНЛТ 97,1% против мПНЛТ 95,4%, p = 0,86), хотя разница не была существенной [260]. Gao и соавт. пришли к выводу, что при мПНЛТ частота обнаружения резидуальных фрагментов камней была выше, чем при РИРХ для лечения камней низкой плотности, тогда как при микро-ПНЛТ этого не было. Эти результаты свидетельствуют о том, что минимально инвазивная ПНЛТ с размером тракта ≤14 Fr затрудняла выведение камня [141].

В рандомизированных исследованиях оценивалось, является ли мПНЛТ или РИРХ более эффективной и безопасной при лечении камней > 1 см. После сравнения частоты отсутствия камней, снижения уровня гемоглобина, частоты переливаний, продолжительности пребывания в стационаре и осложнений между обоими подходами было установлено, что мПНЛТ немного более эффективен, но оба были одинаково безопасны [315]. По данным Adamou C. мПНЛТ показала меньшее падение уровня гемоглобина, но аналогичное время операции и SFR по сравнению с ПНЛТ [83].

Дальнейшее развитие ПНЛТ связано с совершенствованием техники чрескожного доступа, внедрением ультразвуковой навигации и уменьшением диаметра рабочего тракта. Использование УЗИ обеспечивает визуализацию почечной паренхимы и прилегающих структур в режиме реального времени, снижает лучевую нагрузку и способствует повышению безопасности вмешательства [253, 296, 330, 380]. мПНЛТ предполагает использование тракта менее 22 Fr [128]. Совершенствование инструментов, уменьшение диаметра эндоскопов, применение эффекта Бернулли для литоэкстракции, а также

возможность пошагового расширения доступа (техника Matrioska) существенно расширили возможности мПНЛТ и позволили использовать её при лечении не только небольших, но и крупных и сложных конкрементов почек [258]. При сравнении кровотечений в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании сообщалось, что при мПНЛТ уровень гематокрита снижался значительно меньше, чем при стандартной ПНЛТ (p = 0,02), и болевой синдром был меньше через 6 и 24 часа после операции [149].

Исследования в области новых технологий, направленные на улучшение исходов ПНЛТ, продолжают развиваться. Хотя мощные лазеры также можно использовать при чрескожных процедурах, были созданы другие литотриптеры, специфичные для этой операции. Проспективное сравнительное исследование мПНЛТ с использованием литотриптера с пневматическим воздействием с тулиевым лазером при камнях в почках со средним размером> 2 см показало, что пневматическая литотрипсия достигла значительно лучшей скорости фрагментации камня [70]. Выбор источника энергии для литотрипсии рассматривается как один из факторов, способных влиять на продолжительность вмешательства, полноту удаления конкрементов и частоту послеоперационных осложнений, что обусловливает дальнейший поиск оптимальных технологий интраренальной литотрипсии [71, 118, 129, 139, 209, 216]. Систематический обзор Европейского общества показал, что для отдельных пациентов стандартная ПНЛТ безопасна и эффективна с низким уровнем осложнений или повторных госпитализаций [329].

Целью исследования Chuanping Wan была оценка послеоперационных результатов мПНЛТ и стандартной ПНЛТ для определения оптимального варианта лечения пациентов с камнями в почках [119]. Результаты мета-анализа не показали различий в показателях отсутствия камней (SFR, p = 0,93), лихорадки (p = 0,83) и послеоперационной боли (ВАШ балл) (p = 0,21) между мПНЛТ и стандартной ПНЛТ. Пациенты в группе мПНЛТ имели более короткое пребывание в больнице (p <0,0001), меньшее снижение уровня гемоглобина (p <0,00001), меньшее

количество переливаний крови (p <0,00001) и меньшее количество осложнений, включая кровотечение (p = 0,01), перфорацию (p = 0,03) и экстравазацию (p = 0,01). По сравнению со стандартной ПНЛТ, время операции было больше в группе мПНЛТ (p = 0,0005) [119]. Таким образом, м-ПНЛТ обеспечивает сопоставимую со стандартной ПНЛТ эффективность удаления конкрементов при меньшей травматичности вмешательства и более низкой частоте ряда периоперационных осложнений. Вместе с тем ни одна из существующих модификаций ПНЛТ не позволяет полностью устранить риск послеоперационных осложнений, среди которых особое место занимают инфекционно-воспалительные осложнения. Это определяет необходимость дальнейшего изучения факторов риска, механизмов развития и путей профилактики осложнений после ПНЛТ.

1.3. Осложнения перкутанной нефролитотрипсии: структура, эпидемиология и патогенетические механизмы

ПНЛТ является высокоэффективным методом лечения крупных и сложных конкрементов почек, однако, несмотря на совершенствование техники и оборудования, остаётся инвазивным вмешательством, ассоциированным с рядом интра- и послеоперационных осложнений [36]. Осложнения ПНЛТ традиционно подразделяют на интраоперационные, ранние послеоперационные и поздние, что позволяет более полно оценить их клиническое значение и механизмы развития. Частота и спектр осложнений зависят от размеров и локализации камня, количества доступов, длительности операции, опыта хирурга, а также наличия сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний почек, включая пиелонефрит [352, 362].

Для стандартизированной оценки тяжести послеоперационных осложнений в современной урологии широко используется классификация Clavien-Dindo, основанная на объёме лечебных мероприятий, необходимых для коррекции возникшего осложнения [143, 351]. Согласно данной классификации, осложнения

I-II степени не требуют инвазивных вмешательств и обычно успешно купируются консервативной терапией, тогда как осложнения III-V степени ассоциированы с необходимостью хирургического, эндоскопического или рентгенэндоваскулярного вмешательства, развитием органной недостаточности либо летальным исходом. Применение классификации Clavien-Dindo позволило унифицировать оценку безопасности ПНЛТ и обеспечить сопоставимость результатов различных исследований [149, 223]. По данным крупных клинических серий и метаанализов, большинство осложнений после ПНЛТ относятся к I-II степени по Clavien-Dindo, тогда как тяжёлые осложнения III-V степени встречаются значительно реже и обычно не превышают 3-8% наблюдений [106, 110, 126, 393].

К наиболее значимым интраоперационным осложнениям ПНЛТ относится кровотечение, связанное с повреждением сегментарных или междольковых сосудов почки [187, 188, 284, 348, 397]. В большинстве случаев кровопотеря носит умеренный характер, однако в отдельных ситуациях может потребовать переливания компонентов крови или проведения селективной ангиоэмболизации. Риск кровотечения возрастает при множественных пункциях, супракостальном доступе и выраженных воспалительных изменениях паренхимы [188, 289, 290].

Геморрагические осложнения ПНЛТ имеют различную клиническую выраженность - от транзиторной макрогематурии и умеренного снижения уровня гемоглобина до клинически значимого кровотечения, требующего гемотрансфузии или эндоваскулярного вмешательства [9, 32]. Основным механизмом интраоперационного кровотечения является повреждение сосудов почечной паренхимы при пункции чашечно-лоханочной системы, формировании и дилатации перкутанного тракта, а также при манипуляциях нефроскопом в процессе литотрипсии и литоэкстракции. Выраженность кровопотери определяется не только диаметром перкутанного доступа, но и количеством сформированных трактов, локализацией пункции, продолжительностью вмешательства, объёмом и сложностью конкремента, а также состоянием почечной паренхимы [47].

Особое клиническое значение имеют сосудистые и сосудисто-чашечные повреждения, способные стать причиной выраженного или отсроченного кровотечения после ПНЛТ. К ним относятся повреждения ветвей почечной артерии с формированием псевдоаневризмы или артериовенозной фистулы, а также значительно более редко встречающиеся сообщения между чашечно-лоханочной и венозной системами почки -каликовенозные фистулы [19]. В отличие от диффузного паренхиматозного кровотечения, которое в большинстве случаев удаётся купировать консервативными мероприятиями, наличие сосудистого источника может обусловливать рецидивирующую макрогематурию, снижение уровня гемоглобина и необходимость выполнения ангиографического исследования. При подтверждении сосудистого повреждения селективная ангиоэмболизация рассматривается как эффективный органосохраняющий метод гемостаза, позволяющий в большинстве случаев избежать открытого хирургического вмешательства [45]. Согласно систематическому обзору и метаанализу L.A.H. Florencio и J.V.T. Prodigalidad (2026), объединённая частота сосудистых осложнений после ПНЛТ составила 3% (95% ДИ 2-4%). Наиболее часто выявлялись псевдоаневризмы и артериовенозные фистулы. Эффективность ангиоэмболизации достигала 92% (95% ДИ 84-98%), что подтверждает её ведущую роль в лечении клинически значимых сосудистых осложнений после ПНЛТ [189].

Таким образом, риск геморрагических осложнений определяется совокупностью анатомических, технических и клинических факторов. Уменьшение диаметра перкутанного тракта способствует снижению травматизации паренхимы и выраженности кровопотери, однако само по себе не исключает развитие сосудистых осложнений. Это определяет необходимость индивидуального планирования доступа, минимизации количества пункционных трактов и своевременного выявления признаков продолжающегося или отсроченного кровотечения [28, 48].

Современные метааналитические данные подтверждают многофакторный характер геморрагических осложнений ПНЛТ. По данным Y. Hu и соавт., при

анализе 22 исследований факторами риска тяжёлого кровотечения являлись множественные перкутанные доступы (OR=3,94; 95% ДИ 2,46-6,34), коралловидные конкременты (OR=2,73; 95% ДИ 2,15-3,47), инфекция мочевых путей (OR=1,91; 95% ДИ 1,30-2,81), аномалии почки (OR=3,99; 95% ДИ 2,22-7,16), множественные конкременты, увеличение их размеров и продолжительности оперативного вмешательства [320].

Отдельную группу осложнений ПНЛТ составляют повреждения смежных органов и анатомических структур. Их частота относительно невелика, однако потенциальная тяжесть определяет необходимость тщательного предоперационного планирования перкутанного доступа. Наибольшее клиническое значение имеют повреждения плевры и лёгкого, толстой кишки, печени и селезёнки [30, 32, 114, 124, 132, 280, 337, 364].

Плевральные осложнения преимущественно связаны с выполнением верхнеполюсного и супракостального доступа. При проведении пункционного тракта выше XII, а особенно выше XI ребра возрастает вероятность повреждения плевры с развитием гидроторакса, гемоторакса или пневмоторакса. Риск определяется уровнем пункции, фазой дыхательного цикла, индивидуальными анатомическими особенностями расположения плеврального синуса и траекторией пункционного канала [30, 32]. В связи с этим при планировании верхнеполюсного доступа особое значение имеют предварительная оценка данных компьютерной томографии и выбор безопасной траектории пункции [30].

Повреждение толстой кишки относится к редким, но потенциально тяжёлым осложнениям ПНЛТ. Одним из наиболее значимых анатомических факторов риска является ретроренальное расположение ободочной кишки, которое может быть выявлено при предоперационной компьютерной томографии [43]. Вероятность повреждения также может возрастать при атипичном расположении почки, особенностях топографо-анатомического взаимоотношения почки и ободочной кишки, а также ранее перенесённых оперативных вмешательствах [32, 43]. Клиническая значимость данного осложнения определяется риском формирования

патологического сообщения с мочевыводящими путями и развития инфекционно-воспалительных осложнений [30, 43].

Повреждения печени и селезёнки встречаются значительно реже и преимущественно связаны с особенностями траектории перкутанного доступа [30, 32]. Их профилактика основывается на анализе топографо-анатомических взаимоотношений почки и окружающих органов по данным предоперационной визуализации. Таким образом, компьютерно-томографическое планирование перкутанного доступа имеет значение не только для определения локализации, размеров и особенностей конкремента, но и для оценки взаимоотношений почки с плеврой, толстой кишкой, печенью и селезёнкой, что позволяет выбрать оптимальную траекторию пункции и минимизировать риск повреждения смежных структур [30, 43].

Несмотря на относительно низкую частоту подобных осложнений, их возникновение может существенно влиять на течение послеоперационного периода и требовать дополнительного лечения [290].

В раннем послеоперационном периоде наиболее часто регистрируются инфекционно-воспалительные осложнения, включая лихорадку, острый пиелонефрит, уросепсис и синдром системной воспалительной реакции [18, 46]. Наличие инфицированных или струвитных камней значительно повышает риск данных осложнений даже при проведении профилактической антибактериальной терапии [185, 194, 218].

К другим ранним осложнениям относятся гематурия, формирование перинефральных гематом, подтекание мочи по нефростомическому ходу и транзиторное снижение функции почки. В большинстве случаев данные осложнения носят обратимый характер, однако могут удлинять сроки госпитализации [257, 259].

Вопрос о влиянии ПНЛТ на отдалённое функциональное состояние почки имеет особое значение у пациентов с исходно сниженным функциональным резервом почечной паренхимы, повторными оперативными вмешательствами и

необходимостью формирования нескольких перкутанных доступов [1, 60, 343, 401]. Формирование перкутанного тракта сопровождается локальным повреждением почечной паренхимы и внутрипочечных сосудистых структур, что может приводить к изменениям почечной гемодинамики и маркеров почечного повреждения [12]. Вместе с тем в большинстве наблюдений ПНЛТ не приводит к клинически значимому стойкому ухудшению функции почки, а после устранения конкремента и восстановления уродинамики функциональное состояние почки может оставаться стабильным или улучшаться [80, 241, 254]. Потенциально большее значение для функционального состояния почки имеют множественные перкутанные доступы, продолжительность вмешательства, повторные операции на почке, исходное снижение почечной функции и сопутствующий инфекционный процесс [343, 401].

К поздним последствиям перкутанных вмешательств также относятся нарушения уродинамики, связанные с рубцовыми изменениями чашечно-лоханочной системы и зоны лоханочно-мочеточникового сегмента. Формирование клинически значимых стриктур наблюдается редко, однако может приводить к нарушению оттока мочи, рецидивированию инфекции и вторичному снижению функции почки [80, 241, 311]. Поэтому при наличии соответствующих клинических проявлений после ПНЛТ необходима оценка не только непосредственного stone-free результата, но и состояния уродинамики и функционального состояния оперированной почки.

Таким образом, оценка безопасности ПНЛТ не должна ограничиваться анализом раннего послеоперационного периода. Комплексная оценка результатов вмешательства предполагает учёт геморрагических и инфекционно-воспалительных осложнений, повреждений смежных органов, изменений внутрипочечной гемодинамики и уродинамики, а также возможных отдалённых структурно-функциональных изменений почечной ткани [80, 343, 401].

Современные подходы к снижению частоты осложнений ПНЛТ включают внедрение мПНЛТ, ограничение числа доступов, тщательную предоперационную

санацию инфекции, контроль ирригационного давления и индивидуализацию тактики вмешательства у пациентов высокого риска [148, 158, 226, 304, 390].

Инфекционные осложнения занимают одно из ведущих мест в структуре послеоперационной заболеваемости после ПНЛТ. Несмотря на совершенствование хирургической техники, анестезиологического обеспечения и антибактериальной профилактики, частота инфекционно-воспалительных осложнений остаётся клинически значимой и варьирует в широких пределах [154, 176, 292, 309, 319].

Наиболее распространённым инфекционным проявлением после ПНЛТ является послеоперационная лихорадка. По данным различных авторов, её частота колеблется от 10 до 35%, а в отдельных клинических сериях достигает 40% [322, 354]. Такой широкий диапазон объясняется различиями в критериях диагностики (температурный порог, длительность лихорадки), дизайне исследований, объёме операции и характеристиках пациентов. Систематический обзор и мета-анализ Falahatkar и соавт. показал, что средневзвешенная частота послеоперационной лихорадки после ПНЛТ составляет около 20-25%, при этом большинство эпизодов имеют транзиторный характер и не сопровождаются развитием системной инфекции [354].

Более тяжёлые инфекционные осложнения, включая синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и уросепсис, встречаются значительно реже, однако именно они определяют неблагоприятные исходы и летальность. Согласно данным литературы, частота ССВР после ПНЛТ составляет в среднем 5-15%, тогда как частота клинически манифестного уросепсиса обычно не превышает 1-3% [309, 358]. В исследовании Rashid и Fakhulddin развитие сепсиса было зафиксировано менее чем у 2% пациентов, однако именно эта группа характеризовалась наибольшей продолжительностью госпитализации и потребностью в интенсивной терапии [309]. Аналогичные данные приводятся и в других клинических сериях, подчёркивающих редкость, но высокую клиническую значимость данного осложнения [358].

Отмечено, что в центрах с большим объёмом выполняемых ПНЛТ и стандартизированными протоколами антибиотикопрофилактики частота тяжёлых инфекционных осложнений ниже, что указывает на влияние организационных и клинических факторов на эпидемиологию осложнений [176].

Многочисленные исследования демонстрируют тесную связь эпидемиологии инфекционных осложнений с морфологией камня и параметрами вмешательства. Коралловидные и струвитные конкременты ассоциированы с существенно более высокой частотой послеоперационной лихорадки и ССВР по сравнению с неинфицированными кальций-оксалатными камнями [177, 246, 318, 340, 354]. Кроме того, увеличение длительности операции, числа пункционных трактов и объёма ирригации достоверно коррелирует с ростом частоты инфекционных осложнений, что отражается в эпидемиологических данных крупных клинических серий [322, 358].

Несмотря на внедрение современных рекомендаций, за последние годы не отмечено значимого снижения общей частоты послеоперационной лихорадки после ПНЛТ. В то же время большинство авторов указывают на тенденцию к снижению частоты уросепсиса и летальных исходов, что связывают с улучшением ранней диагностики, активной тактикой дренирования и рациональной антибактериальной терапией [176].

Патогенез послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ представляет собой многоуровневый и многофакторный процесс, формирующийся в результате взаимодействия микробиологических, механических, уродинамических и иммуновоспалительных механизмов [78, 309, 358]. В клинической практике установлено, что большинство факторов риска инфекционных осложнений после ПНЛТ реализуют своё неблагоприятное влияние через ключевые звенья патогенеза, определяя вероятность развития воспалительного процесса и тяжесть его клинического течения [354].

Одним из ведущих патогенетических факторов является наличие инфицированного субстрата в мочевых путях. Положительный предоперационный

посев мочи, хронический пиелонефрит в анамнезе, а также длительное существование конкрементов в чашечно-лоханочной системе свидетельствуют о формировании устойчивого микробного резервуара [340]. При выполнении ПНЛТ происходит инструментальное воздействие на инфицированные ткани и конкременты, что сопровождается высвобождением микроорганизмов и их токсинов в лоханочную систему [150, 270]. Данный механизм лежит в основе раннего развития послеоперационного пиелонефрита даже при соблюдении стандартных схем антибактериальной профилактики [176].

Особую роль в патогенезе играют морфологические характеристики камня. Коралловидные и струвитные конкременты, как правило, ассоциированы с уреазопродуцирующими микроорганизмами и отличаются высокой бактериальной контаминацией [205, 313]. Такие камни представляют собой не только механическое препятствие для оттока мочи, но и источник постоянной микробной персистенции. Их фрагментация во время операции приводит к резкому увеличению бактериальной нагрузки и создаёт предпосылки для генерализации инфекционного процесса [358].

Значимым патогенетическим звеном является повышение внутрилоханочного давления во время оперативного вмешательства. Использование ирригационных растворов, длительность операции, а также необходимость многократных инструментальных манипуляций могут приводить к превышению физиологических значений давления в чашечно-лоханочной системе [321, 323]. В этих условиях активируются механизмы пиловенозного и пиелолимфатического рефлюкса, способствующие проникновению бактерий и эндотоксинов в системный кровоток и формированию синдрома системной воспалительной реакции. Следует отметить, что внутрилоханочное давление рассматривается не только как фактор реализации инфекционного процесса, но и как один из ключевых регуляторов микроциркуляторных нарушений в почечной ткани. Повышение давления в чашечно-лоханочной системе сопровождается ухудшением перфузии паренхимы, усилением интерстициального отёка и

нарушением тканевого метаболизма, что создаёт дополнительные условия для прогрессирования воспалительного процесса и повреждения почечной ткани.

Не менее важным компонентом патогенеза является нарушение уродинамики в послеоперационном периоде. Отёк паренхимы почки, наличие сгустков крови, остаточных фрагментов камня, а также дисфункция нефростомы или уретерального стента могут приводить к частичной или полной обструкции мочевых путей. Застой мочи создаёт благоприятные условия для интенсивной бактериальной репликации и быстрого прогрессирования воспалительного процесса, способствуя переходу локального пиелонефрита в генерализованную форму.

Иммуновоспалительный ответ организма является универсальным, но при этом вариабельным компонентом патогенеза. Высвобождение бактериальных антигенов активирует врождённые механизмы иммунитета, сопровождающиеся продукцией провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления [358]. При массивной антигенной нагрузке и снижении компенсаторных возможностей организма развивается дисрегуляция иммунного ответа, что клинически проявляется синдромом системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункцией [358].

Индивидуальные особенности пациента существенно модифицируют течение патогенетического процесса. Сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, пожилой возраст и состояния иммуносупрессии ассоциированы с нарушением микроциркуляции, снижением фагоцитарной активности и замедлением элиминации микроорганизмов [135, 195]. У данной категории пациентов даже умеренная бактериальная нагрузка может приводить к развитию тяжёлых инфекционных осложнений.

В совокупности представленные данные показывают, что факторы риска послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ следует рассматривать не как изолированные статистические предикторы, а как клиническое отражение отдельных патогенетических механизмов [65, 104, 196, 291]. Их сочетание

определяет вероятность развития инфекционно-воспалительного процесса и его перехода в системную форму. Комплексная оценка факторов риска с позиций патогенеза позволяет обосновать индивидуализированный подход к профилактике, ранней диагностике и лечению инфекционных осложнений после ПНЛТ, что имеет принципиальное значение для улучшения клинических результатов [176].

Таким образом, инфекционно-воспалительные осложнения после ПНЛТ являются результатом сложного взаимодействия микробиологических, уродинамических, гемодинамических и иммуновоспалительных факторов. Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых отдельным предикторам осложнений, до настоящего времени отсутствует единая интегративная модель, позволяющая комплексно оценивать риск их развития. Это определяет актуальность дальнейшего изучения патогенетических механизмов послеоперационного пиелонефрита и разработки многоуровневых подходов к прогнозированию осложнений после ПНЛТ.

1.4. Современные подходы к диагностике и прогнозированию послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии

Диагностика послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ основывается на комплексной оценке клинических, лабораторных и инструментальных данных [128, 240, 293, 294]. Особенностью данного состояния является возможность быстрого прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса и развития синдрома системной воспалительной реакции, что обуславливает необходимость раннего выявления и динамического наблюдения пациентов [176].

Клиническая диагностика включает оценку температурной реакции, болевого синдрома в поясничной области, признаков интоксикации и показателей жизненно важных функций. Важное значение имеет выявление критериев ССВР, позволяющих своевременно диагностировать генерализацию инфекции [354].

Лабораторная диагностика основана на данных общего анализа крови с оценкой лейкоцитоза и маркёров воспаления, а также биохимических показателях. Прокальцитонин рассматривается как информативный маркёр бактериальной инфекции и риска уросепсиса [302].

Микробиологическая диагностика включает бактериологический посев мочи и, при наличии признаков системной инфекции, посевы крови. Дополнительную диагностическую ценность имеют посевы камня и мочи из чашечно-лоханочной системы, позволяющие более точно идентифицировать возбудителя [3, 31, 288, 295].

Инструментальные методы диагностики, прежде всего ультразвуковое исследование и компьютерная томография, применяются для оценки состояния почки, выявления обструкции мочевых путей, остаточных фрагментов конкрементов и гнойно-воспалительных осложнений [176, 309].

В совокупности представленные данные показывают, что комплексный диагностический подход, основанный на сочетании клинических, лабораторных и инструментальных методов, является ключевым условием своевременного выявления и эффективного лечения послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ.

С целью повышения точности и раннего выявления пиелонефрита в послеоперационном периоде предложены дополнительные методы диагностики, включающие маркерную диагностику воспалительного процесса и электрохимический метод оценки воспалительных изменений мочи, в том числе джоульметрию [5, 14, 24]. Применение указанных подходов направлено на выявление субклинических форм воспаления и объективизацию степени выраженности инфекционно-воспалительного процесса, что позволяет оптимизировать диагностический алгоритм и повысить его информативность [13, 17, 63, 64, 66].

Послеоперационный пиелонефрит после ПНЛТ характеризуется сложным патогенезом, включающим хирургическую травму почечной паренхимы,

транзиторные нарушения уродинамики, высвобождение бактериальных эндотоксинов и активацию системного воспалительного ответа. В этих условиях стандартные клинико-лабораторные показатели не всегда позволяют на ранних этапах достоверно дифференцировать асептическую послеоперационную воспалительную реакцию от формирующегося инфекционно-воспалительного процесса [57, 307, 328, 335].

В последние годы всё большее внимание уделяется изучению молекулярных биомаркеров воспаления и повреждения почечной ткани. Было показано, что ряд белков и цитокинов, включая молекулу повреждения почек-1 (KIM-1), остеопонтин, уромодулин и ряд провоспалительных цитокинов, может отражать степень повреждения почечной ткани и участвовать в формировании воспалительного ответа [29, 303, 334, 395].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является маркёром эндотелиального повреждения и тканевой гипоксии. Повышение его концентрации в сыворотке крови и моче отражает степень интерстициального поражения почечной паренхимы и микроциркуляторных нарушений при пиелонефрите [4, 99, 158, 384, 398].

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) играет ключевую роль в рекрутировании моноцитов и макрофагов в очаг воспаления. Увеличение уровня MCP-1 в моче рассматривается как показатель локального почечного воспаления и может использоваться для ранней диагностики пиелонефрита после ПНЛТ [248, 281, 327, 328].

Интерлейкин-8 (IL-8) является одним из основных медиаторов нейтрофильного воспаления. Повышенные уровни IL-8 в сыворотке крови и моче ассоциированы с бактериальной природой воспалительного процесса и позволяют дифференцировать инфекционный пиелонефрит от асептической воспалительной реакции [11, 95, 109, 172, 221, 367].

Гранулоцитарный (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный (GM-CSF) колониестимулирующие факторы отражают степень системной активации

иммунного ответа. Их повышение может рассматриваться как прогностический признак риска генерализации инфекции и развития синдрома системной воспалительной реакции [102, 151, 208, 266, 307].

Комплексная оценка указанных маркеров в сыворотке крови и моче рассматривается как перспективное направление в диагностике послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ, дополняющее традиционные методы диагностики [33, 37, 38].

Помимо диагностической ценности, исследуемые биомаркеры рассматриваются как потенциальные предикторы развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. Повышение уровней провоспалительных цитокинов и факторов роста до клинической манифестации заболевания позволяет выделять пациентов группы высокого риска и осуществлять персонализированное послеоперационное наблюдение. В последние годы всё большее внимание уделяется разработке прогностических моделей, объединяющих клинические характеристики пациента, особенности конкремента, параметры оперативного вмешательства и молекулярно-биологические маркеры воспаления. Такой интегративный подход рассматривается как наиболее перспективное направление прогнозирования послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ.

1.5. Роль микробиома и уробиома в патогенезе послеоперационного пиелонефрита

В последние годы представления о патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений после эндоурологических вмешательств существенно расширились благодаря развитию концепции микробиома и уробиома. Традиционное представление о стерильности мочевых путей было пересмотрено после внедрения молекулярно-генетических методов, позволивших выявить разнообразные микробные сообщества в моче даже у клинически здоровых лиц. Установлено, что уробиом представляет собой динамичную экосистему, состояние которой зависит

от анатомических, метаболических и иммунологических факторов, а также от внешних воздействий, включая хирургические вмешательства [74, 100, 361, 388, 407].

Эндоурологические операции, в том числе ПНЛТ, сопровождаются механическим повреждением уротелия, изменением внутрипочечного давления, нарушением оттока мочи и эпизодами ишемии почечной ткани. Совокупность этих факторов создаёт условия для активации условно-патогенных микроорганизмов и нарушения микробного равновесия уробиома, что рассматривается как один из ключевых механизмов развития послеоперационного пиелонефрита [340].

Особую роль в патогенезе послеоперационного пиелонефрита играет биоплёночная форма существования микроорганизмов. Бактерии, ассоциированные с мочевыми камнями и поверхностью эндоурологических инструментов, способны формировать устойчивые биоплёнки, характеризующиеся высокой резистентностью к антибактериальной терапии и факторам врождённого иммунитета; разрушение конкрементов во время операции сопровождается высвобождением бактериальных компонентов и усилением воспалительного ответа [7, 25, 26, 181, 312]. Современные исследования также указывают на значимую роль кишечного микробиома в патогенезе мочекаменной болезни и инфекционно-воспалительных осложнений мочевых путей. Нарушение состава кишечной микробиоты сопровождается изменением метаболизма оксалатов, нарушением иммунной регуляции и усилением системного воспалительного ответа. Предполагается существование функциональной оси «кишечник-почка», посредством которой дисбиотические изменения способны влиять на течение урологических заболеваний и риск развития послеоперационных осложнений [211, 338, 381].

Важным аспектом является взаимодействие микробиома с иммунной системой хозяина [385]. Хроническая микробная стимуляция врождённого иммунитета способствует персистированию воспалительного ответа, повреждению канальцевого эпителия и активации фиброгенеза, что приводит к

формированию интерстициального фиброза и ухудшению функционального состояния почек в отдалённом послеоперационном периоде [79, 289, 308].

Недостаточная изученность роли микробиома после перкутанной нефролитотомии остаётся одной из ключевых проблем современной урологии. Несмотря на наличие данных о микробном составе почечных камней и мочевых путей, большинство исследований носят описательный характер и не позволяют установить причинно-следственные связи между дисбиотическими изменениями микробиома, выраженностью воспалительного ответа и риском развития послеоперационного пиелонефрита [360, 407].

Ограниченные возможности стандартных бактериологических методов диагностики и растущее число данных о наличии некультивируемых и полимикробных сообществ в мочевых путях подчёркивают необходимость комплексных исследований, сочетающих молекулярно-генетические методы анализа микробиома с клиническими и биохимическими маркерами воспаления для более точного прогнозирования и профилактики послеоперационного пиелонефрита [353].

1.5.1. Роль отдельных бактериальных таксонов в развитии послеоперационного пиелонефрита

Клинические и молекулярно-генетические исследования показали, что развитие послеоперационного пиелонефрита во многом определяется видовым составом микробиома.

Наиболее значимыми уропатогенами остаются Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis и Pseudomonas aeruginosa. Уропатогенные штаммы Escherichia coli обладают выраженными адгезивными свойствами и способностью инвазии уротелия, что способствует быстрому развитию воспалительного ответа после эндоурологических вмешательств [92, 142, 390, 406]. Proteus mirabilis характеризуется высокой уреазной активностью,

щелочным сдвигом pH мочи и способностью к формированию инфицированных струвитных камней. Высвобождение этих бактерий при литотрипсии сопровождается массивным поступлением бактериальных антигенов в полостную систему почки, что повышает риск тяжелого послеоперационного пиелонефрита [86, 121, 305, 333].

Помимо классических уропатогенов, всё больше данных свидетельствует о значимой роли других бактериальных таксонов в формировании послеоперационного пиелонефрита. Так, Klebsiella pneumoniae часто ассоциирована с госпитальными инфекциями и характеризуется выраженной капсульной защитой, способствующей уклонению от фагоцитоза и длительной персистенции в мочевых путях. Наличие Klebsiella в микробиоме лоханки или камня связано с более тяжёлым течением инфекционно-воспалительного процесса [81, 247, 278, 286, 394].

Представители рода Enterococcus, преимущественно Enterococcus faecalis и Enterococcus faecium, нередко выявляются у пациентов с рецидивным уролитиазом и повторными эндоурологическими вмешательствами. Энтерококки обладают способностью к формированию биоплёнок и множественной лекарственной устойчивости, что способствует развитию подострого и хронического пиелонефрита [85, 165, 166, 197, 261].

Pseudomonas aeruginosa имеет особую клиническую значимость у пациентов с нефростомами и мочеточниковыми стентами. Инфекции, вызванные данным микроорганизмом, часто сопровождаются тяжёлым системным воспалительным ответом и уросепсисом [163, 265, 267, 268, 306].

Роль анаэробных и трудно культивируемых микроорганизмов, включая Gardnerella, Prevotella, Corynebacterium, Ureaplasma и Mycoplasma, становится всё более очевидной благодаря применению секвенирования 16S рРНК. Эти микроорганизмы могут поддерживать хроническое воспаление и снижать порог клинической манифестации послеоперационного пиелонефрита [93, 179, 232, 391].

1.5.2. Компартментные особенности микробиома мочевых путей и почечных конкрементов при мочекаменной болезни

Полимикробные ассоциации, включающие грамположительные и грамотрицательные бактерии, усиливают вирулентность и устойчивость к антибактериальной терапии, что характерно для инфицированных почечных камней и микробиома лоханки [69, 214, 220, 360, 386]. Особое значение имеет микробиом почечной лоханки, который нередко отличается от микробиома мочевого пузыря. Исследования показали, что микроорганизмы, выявляемые в аспиратах из лоханки и в почечных камнях, часто не обнаруживаются в пузырной моче, что объясняет случаи послеоперационного пиелонефрита при отрицательных предоперационных посевах [144, 286, 295, 341]. Почечный камень рассматривается как самостоятельный микробный резервуар. Методы секвенирования 16S рРНК продемонстрировали присутствие бактериальной ДНК в большинстве конкрементов, включая метаболические камни. Разрушение камня во время операции приводит к высвобождению бактерий и компонентов биопленок, инициируя выраженный воспалительный ответ [113, 147, 181]. Микробиом мочевого пузыря также играет роль в патогенезе послеоперационного пиелонефрита, особенно при наличии катетеров, стентов и нарушений уродинамики. Изменение пузырного микробного равновесия может способствовать восходящей миграции микроорганизмов в верхние мочевые пути [287, 353]. Одним из наиболее значимых факторов риска развития инфекционных осложнений считается наличие бактериальной контаминации мочевых путей и конкрементов. Культуральное исследование конкрементов и лоханочной мочи обладает более высокой прогностической ценностью в отношении послеоперационных инфекционных осложнений по сравнению с традиционным посевом мочи из мочевого пузыря [74, 112, 182, 183, 318, 407].

1.5.3. Сравнение методов диагностики микробиома: бактериологический посев и секвенирование 16S рРНК

Применение методов секвенирования гена 16S рРНК позволило выявить широкий спектр микроорганизмов, не определяемых при традиционном культуральном исследовании, что существенно расширило представления о роли микробиоты в патогенезе урологических заболеваний, включая мочекаменную болезнь [74, 101, 357].

Традиционным методом диагностики инфекций мочевых путей остаётся бактериологический посев мочи, который позволяет выявлять клинически значимые микроорганизмы и определять их чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако данный метод обладает рядом ограничений, включая низкую чувствительность при наличии биоплёночных форм бактерий, невозможность выявления трудно культивируемых и анаэробных микроорганизмов, а также ограниченную информативность при анализе пузырной мочи у пациентов с инфекцией верхних мочевых путей. Методы молекулярной диагностики, в частности секвенирование гена 16S рРНК, существенно расширили возможности изучения микробиома мочевых путей. Использование данной технологии позволяет выявлять широкий спектр микроорганизмов, включая некультивируемые и условно-патогенные бактерии, а также оценивать структуру микробных сообществ в различных анатомических компартментах. Это особенно важно при исследовании микробиома почечной лоханки и камней, где стандартный посев часто даёт ложноотрицательные результаты [181]. Вместе с тем, секвенирование 16S рРНК не позволяет определить жизнеспособность выявленных микроорганизмов и их антибиотикочувствительность, что ограничивает его применение в рутинной клинической практике. В связи с этим в настоящее время наиболее перспективным считается комбинированный подход, сочетающий традиционный бактериологический посев с молекулярно-генетическими методами, что обеспечивает более полную оценку микробиома и позволяет

повысить точность прогнозирования риска послеоперационного пиелонефрита [407].

Таким образом, современные представления о микробиоме и уробиоме существенно расширяют понимание механизмов развития послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ. Наличие компартментных различий микробного состава мочевых путей, существование бактериальных биоплёнок и ограниченная информативность стандартных культуральных методов объясняют возможность развития инфекционно-воспалительных осложнений даже при отрицательных предоперационных посевах мочи. Использование молекулярно-генетических технологий, включая секвенирование 16S рРНК, открывает новые возможности для более точной диагностики микробной контаминации, прогнозирования риска послеоперационных осложнений и разработки персонализированных профилактических стратегий.

1.6. Молекулярно-генетические маркеры воспаления и повреждения почечной ткани в патогенезе послеоперационного пиелонефрита

Послеоперационный пиелонефрит остаётся одним из наиболее частых и клинически значимых инфекционно-воспалительных осложнений эндоурологических вмешательств, включая перкутанную нефролитотомию, ретроградную интраренальную хирургию и уретероскопию. Его развитие обусловлено не только микробной контаминацией мочевых путей, но и сочетанным воздействием хирургической травмы, ишемии почечной паренхимы, нарушений уродинамики и индивидуальных особенностей воспалительного ответа. В последние годы накоплены данные, свидетельствующие о том, что молекулярные маркеры повреждения, воспаления и ремоделирования ткани почки могут отражать предрасположенность к развитию послеоперационного пиелонефрита и определять особенности его течения [69, 158, 390].

Ген Hepatitis A virus cellular receptor 1 (HAVCR1) кодирует молекулу повреждения почек KIM-1, экспрессия которой в нормальных условиях минимальна, однако резко индуцируется при ишемическом, токсическом и воспалительном повреждении проксимальных канальцев. После хирургических вмешательств на почке активация транскрипции HAVCR1 рассматривается как отражение выраженного канальцевого стресса, связанного с механической травмой, повышенным внутриканальцевым давлением и нарушением микроциркуляции [97, 226, 227].

Повышение уровня KIM-1 в сыворотке крови и моче ассоциировано с нарушением барьерной функции канальцевого эпителия, что облегчает транслокацию бактериальных компонентов и поддерживает локальный воспалительный ответ. В клинических исследованиях показано, что высокие уровни KIM-1 коррелируют с тяжестью острого воспаления почек и неблагоприятным течением инфекционно-воспалительных осложнений, включая послеоперационный пиелонефрит [97, 227].

Ген Secreted Phosphoprotein 1 (SPP1) кодирует остеопонтин - плейотропный цитокин и матриксный белок, активно участвующий в регуляции воспаления, иммунного ответа и ремоделирования тканей. В почке остеопонтин экспрессируется эпителием канальцев и клетками интерстиция, а его продукция усиливается в ответ на механическое повреждение и бактериальную стимуляцию [84, 180, 225, 239, 274, 275].

Повышенный уровень остеопонтина в сыворотке крови после хирургических вмешательств ассоциирован с активацией макрофагов, усиленной инфильтрацией интерстиция и поддержанием воспалительного микроклимата. Эти эффекты рассматриваются как важные механизмы перехода острого послеоперационного воспаления в затяжной или хронический пиелонефрит, особенно у пациентов с исходным повреждением почечной ткани [239, 272, 274].

Uromodulin (UMOD) кодирует уромодулин - наиболее распространённый белок нормальной мочи, синтезируемый эпителием толстого восходящего отдела

петли Генле. Уромодулин обладает выраженными иммуномодулирующими и антиадгезивными свойствами, препятствуя прикреплению уропатогенных бактерий к эпителию мочевых путей [38, 115, 345, 346, 363].

После хирургической травмы и воспаления экспрессия UMOD снижается, что сопровождается уменьшением концентрации уромодулина в моче и сыворотке крови. Дефицит уромодулина рассматривается как фактор, ослабляющий врождённую защиту почек и повышающий восприимчивость к развитию послеоперационного пиелонефрита, особенно при наличии остаточной бактериурии или инфицированных конкрементов [115, 190, 239, 289, 370, 403].

Фибронектин, кодируемый геном Fibronectin 1 (FN1), является одним из ключевых компонентов внеклеточного матрикса и играет важную роль в процессах клеточной адгезии, миграции и репарации тканей. В ответ на хирургическое повреждение почки экспрессия FN1 возрастает, что отражает активацию репаративных процессов [159, 210].

Однако избыточная и длительная активация фибронектина способствует формированию интерстициального фиброза, нарушению микроархитектоники почечной ткани и ухудшению локальной иммунной защиты. Эти изменения создают условия для персистенции воспалительного процесса и рецидивирования пиелонефрита в послеоперационном периоде [62, 210].

Matrix Gla-Protein (MGP) является витамин K-зависимым белком, участвующим в регуляции кальцификации и поддержании сосудистого гомеостаза. Экспрессия MGP в почке и уровень его циркулирующих форм в крови изменяются при воспалительных и ишемических повреждениях [285, 336, 396].

Несмотря на ограниченное количество прямых исследований, предполагается, что дисрегуляция MGP отражает микрососудистые нарушения и ремоделирование интерстиция, что может способствовать ухудшению перфузии почечной ткани и поддержанию воспалительного процесса при послеоперационном пиелонефрите [285, 396, 399, 400].

Ген F2 (фактор II свертывания крови) кодирует протромбин - центральный компонент системы гемостаза. После хирургических вмешательств наблюдается активация коагуляционного каскада, сопровождающаяся образованием тромбина, обладающего выраженными провоспалительными и прооксидантными эффектами [136, 173, 235].

Микротромбозы и нарушения микроциркуляции, связанные с гиперкоагуляцией, усиливают ишемию почечной паренхимы и потенцируют повреждение канальцевого эпителия. Эти процессы рассматриваются как дополнительные факторы риска развития инфекционно-воспалительных осложнений, включая послеоперационный пиелонефрит [98, 131, 173, 235].

Совокупные изменения экспрессии HAVCR1, SPP1 и FN1 при одновременном снижении UMOD, а также дисрегуляции MGP и F2 отражают комплексное взаимодействие механизмов канальцевого повреждения, воспаления, микроциркуляторных расстройств и фибротического ремоделирования. Такая молекулярная сигнатура может определять индивидуальную предрасположенность к развитию послеоперационного пиелонефрита, его тяжесть и склонность к хронизации [139, 159, 180, 226, 363].

Представленные молекулярно-генетические маркеры отражают различные, но взаимосвязанные звенья патогенеза послеоперационного пиелонефрита: повреждение канальцевого эпителия, нарушения врождённой антибактериальной защиты, воспалительную активацию, микроциркуляторные расстройства и процессы тканевого ремоделирования [139, 180]. Комплексная оценка экспрессии данных генов позволяет более полно охарактеризовать индивидуальные особенности воспалительного ответа и потенциально может использоваться для стратификации риска инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ.

Таким образом, экспрессия генов MGP, F2, FN1, UMOD, SPP1 и HAVCR1, а также уровни соответствующих маркеров в моче и сыворотке крови, отражают ключевые патогенетические процессы, лежащие в основе развития послеоперационного пиелонефрита. Их комплексное изучение представляется

перспективным направлением для ранней стратификации риска, прогнозирования течения заболевания и разработки персонализированных профилактических и лечебных стратегий в урологической практике.

1.7. Патогенетические, диагностические и профилактические аспекты инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии

1.7.1. Роль повышения внутрилоханочного давления и нарушений микроциркуляции в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии

М-ПНЛТ быстро становится популярной из-за меньшего размера тракта, минимальной травматичности для пациента и уменьшения кровотечения [404]. Однако это связано с более высоким внутрилоханочным давлением (ВЛД) по сравнению со стандартным ПНЛТ [298]. Повышенное ВЛД во время чрескожных эндоскопических операций может привести к таким осложнениям, как пиеловенозный рефлюкс, интраоперационная бактериемия, сепсис и повреждение почек [23, 161, 323]. Известно, что превышение физиологического уровня давления в чашечно-лоханочной системе может приводить к формированию пиеловенозных и пиелолимфатических рефлюксов, способствующих проникновению бактерий и эндотоксинов в системный кровоток [51, 256, 298].

Степень повреждения напрямую связана с достигнутым ВЛД, продолжительностью его повышения и сопутствующей обструкцией [111, 233, 256, 297]. Alsyouf и соавт. в 2018 году продемонстрировали, что снижение ВЛД связано с уменьшением послеоперационной боли и сокращением времени пребывания в больнице. Это требует мониторинга и ограничения повышения ВЛД, особенно при использовании ирригационной системы с высоким потоком [164]. Wu C и соавт. изучили давление в почечных лоханках и частоту послеоперационной лихорадки у

пациентов, перенесших стандартную ПНЛТ и мПНЛТ (размер тракта 18 Fr), и пришли к выводу, что чем меньше размер тракта, тем выше ВЛД и вероятность послеоперационной лихорадки. Guo и соавт. в 2008 году сообщили, что повышение ВЛД более 30 мм рт. ст. во время мини-перкутанной нефролитотомии ассоциировано с увеличением частоты послеоперационной лихорадки и инфекционных осложнений [120]. Продолжительность повышения давления в почечной лоханке более 30 мм рт. ст. свыше 60 с является независимым предиктором развития послеоперационной лихорадки независимо от размера нефростомического тракта [146]. Исследования, посвящённые мини-перкутанной нефролитотомии, оценивали влияние повышения интраоперационного внутрилоханочного давления на почечный кровоток посредством динамического контраст-усиленного ультразвукового исследования. Повышение ВЛД выше 34 мм рт.ст. коррелировало с усилением рефлюкса контрастного вещества в тубулярную систему и значительным снижением показателей перфузии коры, что прямо указывает на снижение кровотока в ответ на рост ВЛД [160]. Кроме прямых измерений, развиваются методы визуализации и неинвазивной оценки, которые позволяют оценивать микроциркуляцию и её изменения при различных уровнях ВЛД, включая гиперспектральную визуализацию, допплеровское исследование и контрастные техники. Хотя многие такие подходы всё ещё находятся на стадии исследования, они способствуют более точному пониманию влияния давления на тканевую перфузию [212].

Одно из ключевых исследований продемонстрировало, что повышение ВЛД приводит к явным изменениям перфузии почечной коры. Lildal и соавт. визуализировали внутрипочечный рефлюкс и изменения перфузии с помощью гадолиниево-усиленной МРТ в модели, показывая, что ВЛД, повышенное до 40-50 мм рт.ст., приводит к визуально заметному проникновению контрастного агента в кортикальную ткань и изменению характеристик изображения, отражающих нарушение перфузии. Этот эффект наблюдался не только как функция давления,

но и как функция экспозиции во времени, указывая на зависимость изменений от продолжительности воздействия ВЛД на почку [193].

В экспериментальном исследовании на минипигах продемонстрировано снижение почечной перфузии при повышении ВЛД от 30 до 100 мм рт. ст. во время уретероскопии; отмечалось уменьшение кровотока на 10-20 %, что свидетельствует о давлении-зависимой регуляции перфузии [108].

Помимо уродинамических факторов, значительное значение в патогенезе осложнений после ПНЛТ имеют изменения внутрипочечной гемодинамики. Нарушения микроциркуляции почечной ткани могут способствовать развитию ишемических и воспалительных изменений паренхимы почки, влияя на течение послеоперационного периода [382].

Дисфункция эндотелия и нарушения микроциркуляции сопровождаются снижением перитубулярного капиллярного кровотока, ишемией тубулоинтерстиция и активацией процессов фиброгенеза. Современные данные рассматривают микроциркуляторные расстройства как важный фактор прогрессирования тубулоинтерстициального и клубочкового повреждения почек [107, 202].

Микроциркуляторное русло почки включает артериолы, капилляры и венулы, обеспечивающие перфузию нефрона. Нарушение микроциркуляции сопровождается снижением перитубулярного кровотока и развитием тубулоинтерстициальной ишемии [310, 412].

Многообразие механизмов микроциркуляторных нарушений определяет необходимость использования методов объективной оценки тканевого кровотока как для диагностики, так и для мониторинга эффективности лечебных мероприятий. Снижение почечной перфузии является одним из ключевых патофизиологических механизмов развития острого почечного повреждения, различного по выраженности и клинической значимости, что существенно утяжеляет течение послеоперационного периода, в том числе после литотрипсии. В обзоре Perioperative Acute Kidney Injury: Narrative Review (2025) обобщены

современные данные о патофизиологии, факторах риска, диагностике и профилактике периоперационного острого почечного повреждения с акцентом на роль гипоперфузии почки и процессов ишемии-реперфузии. Показано, что даже лёгкие формы острого почечного повреждения (ОПП) ассоциированы с ухудшением послеоперационных исходов и требуют раннего выявления и междисциплинарного подхода к ведению пациентов [301].

В этой связи особую актуальность приобретают методы диагностики, прогнозирования и профилактики почечного повреждения, в том числе у пациентов после перкутанных хирургических вмешательств. В клинической практике для оценки почечного кровотока наиболее широко применяется ультразвуковая допплерография с определением пульсационного индекса и индекса резистентности.

Для более детальной оценки кровотока в ткани почки и состояния микроциркуляторного русла перспективным является применение лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ). Метод основан на регистрации доплеровского смещения лазерного излучения, отражённого от движущихся эритроцитов, и позволяет количественно оценивать тканевую микроциркуляцию. Высокая корреляция результатов ЛДФ с другими методами исследования подтверждает её информативность при оценке почечного кровотока [6, 34, 61]. В клинической практике для оценки почечной гемодинамики широко используются показатели ультразвуковой допплерографии, включая индекс резистентности (RI) и пульсационный индекс (PI), позволяющие количественно характеризовать сосудистое сопротивление и кровоток в почке [204].

Снижение почечной перфузии неизбежно приводит к различному по выраженности острому почечному повреждению, что, несомненно, утяжеляет течение послеоперационного периода. Повышение давления в чашечно-лоханочной системе сопровождается нарушением внутрипочечной гемодинамики и может приводить к развитию острого почечного повреждения [59, 87, 174, 203, 231, 262, 263, 264, 405, 409].

Таким образом, повышение внутрилоханочного давления во время ПНЛТ сопровождается развитием пиеловенозных и пиелолимфатических рефлюксов, нарушением микроциркуляции и снижением почечной перфузии, что создаёт предпосылки для развития инфекционно-воспалительных осложнений и острого почечного повреждения. В связи с этим особую значимость приобретают методы интраоперационного контроля внутрилоханочного давления и оценки микроциркуляции, позволяющие прогнозировать риск неблагоприятного течения послеоперационного периода [203, 231, 409].

1.7.2. Джоульметрия как метод оценки воспалительных изменений почечной ткани после перкутанной нефролитотомии

Традиционные лабораторные методы исследования мочи, включая общий анализ мочи, микроскопию осадка и бактериологический посев, обладают высокой диагностической ценностью, однако характеризуются временными затратами и зависимостью от реагентов [20, 317]. В последние годы возрастает интерес к применению физико-диагностических методов, позволяющих получать объективные количественные показатели состояния биологических жидкостей без сложной пробоподготовки [8, 404]. Одним из таких методов является джоульметрия, основанная на измерении работы электрического тока, выделяемой при электрическом воздействии на исследуемую среду [206].

С биофизической точки зрения моча представляет собой сложную электролитную систему, электрофизические свойства которой зависят от ионного состава, концентрации органических соединений и наличия клеточных элементов [317]. Воспалительные процессы в органах мочевыделительной системы сопровождаются лейкоцитурией, бактериурией, протеинурией и накоплением продуктов тканевого распада, что приводит к изменению электропроводности и поляризационных характеристик мочи [20].

Джоульметрия основана на оценке энергетических характеристик биологических жидкостей при стандартизированном электрическом воздействии [83]. Получаемый показатель отражает совокупность процессов переноса заряда и поляризации в исследуемой среде [206]. Ранее было показано, что энергетические характеристики биологических сред могут использоваться в качестве диагностических признаков патологических состояний [94].

Метод джоульметрии реализуется путём подачи стандартизированного электрического воздействия на образец мочи, помещённый в измерительную ячейку с фиксированной геометрией межэлектродного пространства, с последующей регистрацией мгновенных значений тока и напряжения и расчётом работы электрического тока [206, 361]. Полученный энергетический показатель используется для оценки наличия и выраженности воспалительного процесса.

Ряд авторов указывает на перспективность применения электрических и биоимпедансных методов для экспресс-диагностики воспалительных изменений, что подтверждает целесообразность дальнейшего развития джоульметрического подхода в клинической практике [249, 404].

В совокупности представленные данные показывают, что анализ литературных данных свидетельствует о научной обоснованности применения джоульметрии для определения воспаления в моче и подтверждает актуальность разработки и внедрения данного метода в систему лабораторной диагностики.

Таким образом, джоульметрия представляет собой перспективный дополнительный метод функциональной оценки воспалительных изменений мочи, основанный на анализе её электрофизических свойств. В отличие от традиционных лабораторных методов, данный подход позволяет получать интегральную характеристику состояния мочи и потенциально выявлять ранние признаки инфекционно-воспалительного процесса. Использование джоульметрии в послеоперационном периоде после ПНЛТ может способствовать своевременному выявлению пациентов с повышенным риском развития послеоперационного

пиелонефрита и служить дополнительным инструментом динамического мониторинга эффективности лечения и дренирования верхних мочевых путей.

1.7.3. Дренирование верхних мочевых путей как фактор профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии

Дренирование верхних мочевых путей после перкутанной нефролитотрипсии является патогенетически обоснованным методом профилактики послеоперационного пиелонефрита, направленным на обеспечение адекватного оттока мочи и снижение внутрилоханочного давления. Поддержание свободного дренажа предотвращает застой инфицированной мочи и уменьшает риск пиеловенозного рефлюкса и транслокации бактерий в системный кровоток [340, 358]. Наибольшее профилактическое значение дренирование имеет у пациентов с инфицированными и коралловидными камнями, длительным оперативным вмешательством и выраженной травмой почечной паренхимы [354]. Отказ от дренирования допустим лишь у строго отобранных пациентов с низким инфекционным риском [176].

Тип нефростомической трубки является модифицируемым фактором, который потенциально может влиять на послеоперационную боль и падение гемоглобина. Su H и соавт. в 2015 [82] сравнили эффект нефростомических трубок с баллоном и без него после ПНЛТ. Они наблюдали значительно меньшее падение гемоглобина в нефростомической трубке с баллоном по сравнению с нефростомической трубкой без баллона через 72 часа после операции, однако не отметили разницы в частоте возникновения послеоперационной боли. Jiang H. и соавт., отметили, что типы дренажа после ПНЛТ с использованием нефростомической трубки, двойного J-образного стента или открытого мочеточникового катетера были одинаково безопасными и эффективными [215]. Они также заметили, что по сравнению с нефростомической трубкой или открытым

мочеточниковым катетером двойной J-образный стент отрицательно влияет на качество жизни пациентов. В систематическом обзоре недавних публикаций Lee JY и соавт. отметили, что при изменениях гемоглобина тотальная бескамерная процедура и чрескожное вмешательство более тонкого калибра лучше, чем другие методы [222].

Многочисленные исследования показали, что бескамерная ПНЛТ безопасна и выполнима для избранной группы пациентов. Однако завершение операции установкой нефростомы желательно при некоторых состояниях, таких как вероятность наличия резидуальных камней, более длительное время операции, более одного чрескожного доступа, значительная перфорация коллекторной системы и значительное кровотечение [238, 377]. Хорошо известно, что уменьшение размера нефростомической трубки может уменьшить послеоперационную боль [127, 234, 374, 279].

Неоспоримыми преимуществами бескамерной ПНЛТ являются меньшее время операции, более короткое пребывание в стационаре и меньшая частота послеоперационных мочевых свищей. Однако показатели боли, необходимость повторной госпитализации, использование анальгезии и частота осложнений не различались между группами [73, 122].

Во время ПНЛТ обычно рекомендуется установить нефростомическую трубку или стент с двойными завитками для обеспечения надлежащего дренажа мочи, облегчения отхождения остаточных камней и содействия компрессионному гемостазу [105, 134, 198, 331]. Тем не менее, внутренний двойной J-образный стент необходимо удалять с помощью цистоскопа в амбулаторной клинике, что увеличивает стоимость и боль пациента и повышает риск кровотечения, инфекции и повреждения уретры [103]. Нефростомическая трубка имеет несколько преимуществ: адекватный отток мочи и предотвращение возникновения мочевой экстравазации; оказание давления на нефростомический тракт для гемостаза при одновременном наблюдении за активным кровотечением; выполнение поэтапной операции из тракта по удалению остаточных камней [156, 244, 378].

Дренирование верхних мочевых путей после перкутанной нефролитотрипсии традиционно рассматривается как один из ключевых элементов завершения вмешательства. Нефростомический дренаж обеспечивает отток мочи из чашечно-лоханочной системы, возможность декомпрессии почки, контроль гемостаза и, при необходимости, повторный доступ к полостной системе для удаления резидуальных фрагментов [76, 125, 254]. В то же время современные представления о послеоперационном ведении пациентов после ПНЛТ существенно изменились: обязательное рутинное дренирование постепенно уступает место дифференцированному подходу, при котором необходимость, тип и продолжительность дренирования определяются интраоперационной ситуацией, инфекционным риском и вероятностью нарушения пассажа мочи [77, 176].

С позиции профилактики инфекционно-воспалительных осложнений значение нефростомического дренажа определяется прежде всего его способностью поддерживать низкое внутрилоханочное давление и обеспечивать свободную эвакуацию мочи, крови, мелких фрагментов конкремента и бактериально контаминированного содержимого чашечно-лоханочной системы. Повышение внутрилоханочного давления во время и после эндоурологического вмешательства рассматривается как один из патогенетических механизмов пиеловенозного и пиелолимфатического рефлюкса, бактериемии, системного воспалительного ответа и послеоперационного пиелонефрита [164, 373]. Поэтому у пациентов с инфицированными и коралловидными конкрементами, положительными посевами мочи или камня, длительным временем операции, выраженной травмой паренхимы и риском послеоперационной обструкции сохранение наружного дренирования имеет патогенетическое обоснование [309, 344].

Вместе с тем длительное нахождение нефростомического дренажа не является полностью нейтральным фактором. Нефростома представляет собой инородное тело, которое может поддерживать локальную воспалительную реакцию, способствовать бактериальной колонизации и формированию биопленок,

быть причиной болевого синдрома, подтекания мочи по нефростомическому ходу и увеличения продолжительности госпитализации [71, 77]. В связи с этим в последние десятилетия активно изучаются варианты уменьшения диаметра нефростомического дренажа, раннего удаления нефростомы, ПНЛТ без нефростомии [72, 376].

Результаты рандомизированных исследований и метаанализов показывают, что у тщательно отобранных пациентов с неосложненным течением операции безнефростомной ПНЛТ может выполняться безопасно и ассоциируется с уменьшением послеоперационной боли, снижением потребности в анальгетиках и сокращением сроков госпитализации без увеличения частоты тяжелых осложнений [72, 379]. В проспективном рандомизированном исследовании M. R. Desai и соавт. сравнивали крупнокалиберное, малокалиберное и безнефростомическое дренирование после ПНЛТ у пациентов с неосложненным вмешательством; полученные результаты стали одним из оснований для дальнейшего развития концепции без нефростомной ПНЛТ [376]. В последующих рандомизированных исследованиях и систематических обзорах было подтверждено, что отказ от нефростомы возможен только при строгом отборе больных: одиночный доступ, отсутствие значимого кровотечения, перфорации чашечно-лоханочной системы, выраженной инфекции и клинически значимых резидуальных фрагментов [122, 155, 376].

Согласно современным рекомендациям Европейской ассоциации урологов, безнефростомная ПНЛТ может выполняться в неосложненных случаях; при этом указывается, что посев мочи из почечной лоханки или культура камня более информативны в прогнозировании послеоперационного сепсиса, чем стандартный предоперационный посев средней порции мочи [373]. Данное положение принципиально важно для выбора послеоперационной тактики: у пациентов с высоким инфекционным риском отказ от нефростомы или чрезмерно раннее ее удаление могут быть небезопасны, если сохраняется вероятность функциональной обструкции, бактериальной транслокации или необходимости повторного доступа.

Вопрос о сроках удаления нефростомического дренажа после ПНЛТ остается менее стандартизированным, чем вопрос о самом факте установки дренажа. В клинической практике нефростому часто удаляют в течение первых 24-72 часов после операции при отсутствии макрогематурии, лихорадки, выраженного болевого синдрома, признаков обструкции и значимых резидуальных фрагментов [217, 224]. В отдельных клинических сериях сообщается об удалении нефростомического дренажа через 24-36 часов после вмешательства при благоприятном послеоперационном течении [217]. Однако в большинстве исследований сроки удаления дренажа определялись не на основании объективной оценки внутрилоханочного давления, а по совокупности клинических, лабораторных и визуализационных критериев.

Следует подчеркнуть, что существующие критерии удаления нефростомы имеют преимущественно косвенный характер. К ним относят отсутствие лихорадки, уменьшение гематурии, удовлетворительный диурез, отсутствие болевого синдрома при кламп-пробе, данные ультразвукового исследования и, при необходимости, антеградной пиелографии [125, 224]. Однако нормальная клиническая картина не всегда исключает субклиническую функциональную обструкцию, обусловленную отеком мочеточника, сгустками крови, миграцией мелких фрагментов конкремента или транзиторным нарушением уродинамики. В подобных ситуациях преждевременное удаление нефростомического дренажа может приводить к повышению внутрилоханочного давления, экстравазации мочи, уриноме, рецидиву болевого синдрома и активации инфекционно-воспалительного процесса.

Особую значимость данная проблема приобретает у пациентов с инфекционным субстратом. Положительная культура лоханочной мочи или конкремента, наличие коралловидных и инфицированных камней, сахарный диабет, длительность операции и высокий внутрилоханочный градиент повышают вероятность послеоперационной лихорадки и уросепсиса [344]. В этих условиях нефростомический дренаж выполняет не только механическую функцию

отведения мочи, но и профилактическую функцию поддержания низкого давления в чашечно-лоханочной системе. Сохранение адекватного дренажа позволяет уменьшить риск рефлюкса инфицированного содержимого и выиграть время для антибактериальной терапии и купирования послеоперационного отека.

С другой стороны, неоправданно длительное дренирование также не является оптимальной стратегией. Оно может увеличивать дискомфорт пациента, удлинять госпитализацию, способствовать подтеканию мочи и поддерживать риск катетер-ассоциированной бактериальной колонизации [71, 379]. Поэтому выбор сроков удаления нефростомы должен представлять собой баланс между двумя противоположными задачами: предотвращением преждевременного закрытия пути декомпрессии верхних мочевых путей и минимизацией дренаж-ассоциированной морбидности.

Таким образом, анализ литературы показывает, что дренирование после ПНЛТ следует рассматривать не только как технический этап завершения операции, но и как инструмент профилактики инфекционно-воспалительных осложнений за счет управления внутрилоханочным давлением, пассажа мочи и бактериальной нагрузкой. При этом сохраняется нерешенной проблема объективного определения момента безопасного удаления нефростомического дренажа. В опубликованных исследованиях сроки удаления нефростомы, как правило, определяются эмпирически и не основаны на прямой количественной оценке внутрилоханочного давления. Это обосновывает необходимость разработки функционального подхода к удалению нефростомического дренажа, основанного на контроле внутрилоханочного давления и оценке уродинамической готовности верхних мочевых путей, что может способствовать снижению частоты послеоперационного пиелонефрита, уриномы и других ранних осложнений после ПНЛТ.

Проведённый анализ литературы показывает, что инфекционно-воспалительные осложнения после ПНЛТ имеют многофакторную природу. Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых отдельным

факторам риска, до настоящего времени отсутствует единая патогенетическая модель, объединяющая микробиологические, уродинамические, гемодинамические и молекулярные механизмы развития послеоперационного пиелонефрита.

Большинство существующих прогностических подходов основано на изолированной оценке клинических или лабораторных показателей и не учитывает последовательность патофизиологических событий: наличие инфекционного субстрата, повышение внутрилоханочного давления, нарушение внутрипочечной микроциркуляции, канальцевое повреждение и активацию локального воспалительного ответа.

Недостаточно изучена прогностическая значимость микробной контаминации различных биотопов мочевых путей и конкрементов, роли внутрилоханочной гипертензии в реализации воспалительного процесса, а также молекулярных маркеров канальцевого повреждения и воспаления.

В связи с этим актуальным является комплексное исследование патогенетических механизмов ранних осложнений после ПНЛТ с последующей разработкой интегративной прогностической модели, позволяющей осуществлять персонализированную стратификацию риска и профилактику послеоперационного пиелонефрита. Анализ литературы показывает необходимость перехода от оценки отдельных факторов риска к построению многоуровневой патогенетической модели осложнений ПНЛТ, объединяющей инфекционные, уродинамические, гемодинамические и молекулярные механизмы.

1.8. Нерешённые вопросы и обоснование направления исследования

Несмотря на значительный прогресс в развитии эндоурологических технологий и совершенствование методов лечения мочекаменной болезни, проблема инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии остаётся далёкой от окончательного решения.

Анализ литературных данных показал, что большинство исследований посвящено изучению отдельных факторов риска послеоперационного пиелонефрита, тогда как комплексное представление о механизмах его развития до настоящего времени отсутствует. Существующие прогностические модели преимущественно основаны на клинических и лабораторных показателях и не учитывают современные представления о молекулярно-генетических механизмах воспаления, состоянии микробиома мочевых путей и особенностях внутрипочечной гемодинамики.

Одним из обсуждаемых вопросов остаётся роль внутрилоханочного давления в развитии инфекционно-воспалительных осложнений. Несмотря на наличие данных о связи внутрилоханочной гипертензии с формированием пиеловенозных и пиелолимфатических рефлюксов, нарушениями микроциркуляции и риском послеоперационной лихорадки, отсутствуют единые критерии оценки безопасного уровня давления и его влияния на течение послеоперационного периода.

Недостаточно изучены механизмы взаимосвязи между нарушениями микроциркуляции почечной ткани, развитием ишемического повреждения и последующим формированием воспалительного процесса. Перспективные методы оценки тканевой перфузии, включая лазерную допплеровскую флоуметрию, пока не получили достаточного распространения в клинической урологии и требуют дальнейшего изучения.

Сохраняются существенные пробелы в понимании роли микробиома мочевых путей и почечных конкрементов в патогенезе послеоперационного пиелонефрита. Большинство имеющихся данных носит описательный характер, а клиническое значение выявляемых микробных сообществ и их взаимодействия с иммуновоспалительными механизмами остаётся недостаточно определённым.

Особый интерес представляет изучение молекулярно-генетических маркеров повреждения и ремоделирования почечной ткани. Несмотря на наличие сведений о роли генов HAVCR1, SPP1, UMOD, FN1, MGP и F2 в процессах воспаления, ишемии, репарации и фиброзирования, их значение в прогнозировании

послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ изучено недостаточно. Отсутствуют данные о комплексной оценке данных маркеров в сочетании с клиническими, микробиологическими и функциональными показателями.

Требует дальнейшего изучения возможность применения новых диагностических технологий, в том числе джоульметрии, для раннего выявления воспалительных изменений мочи и объективизации течения послеоперационного периода. Потенциальные преимущества данного метода в диагностике субклинических форм воспаления и прогнозировании осложнений остаются недостаточно исследованными.

Таким образом, проведённый анализ литературы показал, что несмотря на значительные достижения современной эндоурологии, остаются недостаточно изученными механизмы развития послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ. Сохраняются пробелы в понимании роли внутрилоханочной гипертензии, микроциркуляторных нарушений, микробиома мочевых путей и молекулярно-генетических маркеров воспаления и повреждения почечной ткани. Отсутствуют интегральные прогностические модели, объединяющие клинические, микробиологические, гемодинамические и молекулярные показатели. Недостаточно определены возможности функциональных методов диагностики, включая джоульметрию, для раннего выявления послеоперационного воспаления. Указанные обстоятельства обусловили необходимость проведения настоящего исследования. Выявленные нерешённые вопросы определили цель, задачи, дизайн и методологию настоящего исследования, направленного на изучение патогенетических механизмов развития послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии и разработку подходов к его раннему прогнозированию и профилактике.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и клинический материал

Ретроспективная часть включала анализ результатов лечения пациентов, перенесших перкутанную нефролитотрипсию в клинике урологии ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России в период с 2008 по 2024 гг. За указанный период в клинике было выполнено 6309 перкутанных вмешательств. Проспективная часть исследования выполнена в период с 2020 по 2024 гг. и включала углублённое клинико-лабораторное, микробиологическое, гемодинамическое и молекулярно-генетическое обследование 1889 пациентов. В рамках исследования был выделен отдельный этап, направленный на оценку клинической эффективности разработанной прогностической модели. В анализ включено 623 пациента, перенёсших перкутанную нефролитотрипсию в период с 2024 по 2025 гг.

Дополнительно для сравнительного анализа микробиома мочевых путей была сформирована контрольная группа из 20 практически здоровых добровольцев, не имеющих признаков мочекаменной болезни и воспалительных заболеваний мочевыделительной системы и для проведения молекулярно-генетического исследования контрольная группа из 30 человек.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России (Протокол № 2 от 6.10.2020г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования предусматривал последовательное выполнение нескольких этапов, направленных на изучение различных аспектов патогенеза осложнений после перкутанной нефролитотрипсии и разработку интегративной прогностической модели.

Дизайн-схема представлена на рисунке 2.1

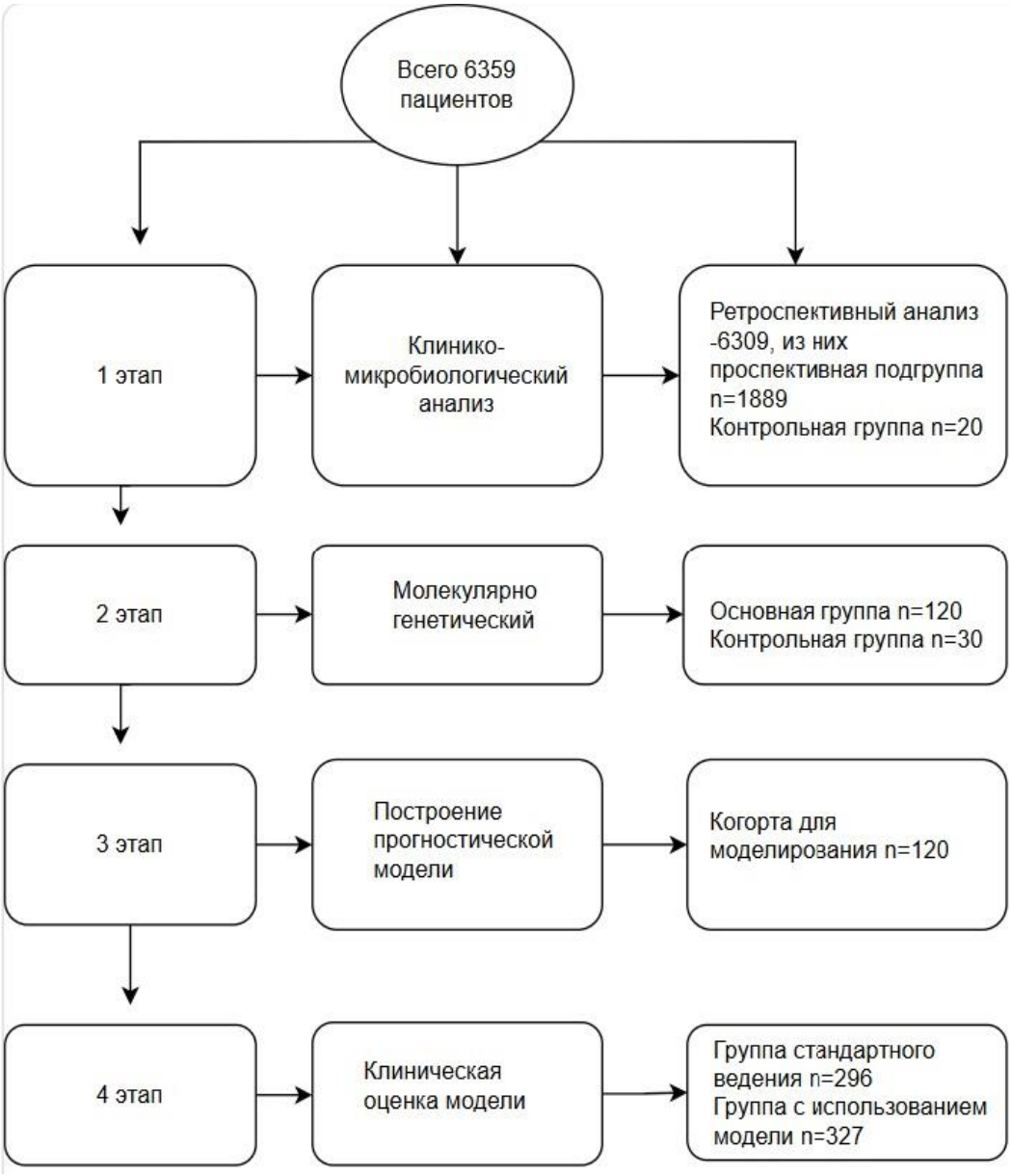


Рисунок 2.1 - Схема дизайна исследования

На первом этапе анализировались клинические, микробиологические, уродинамические и гемодинамические показатели у пациентов, перенёсших ПНЛТ. Целью данного этапа являлось выявление факторов риска развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений и определение показателей, обладающих потенциальной прогностической значимостью.

Для разработки интегративной модели индивидуального прогнозирования послеоперационного пиелонефрита была сформирована аналитическая выборка из 120 пациентов, обследованных по единому исследовательскому протоколу. У всех

пациентов данной выборки проводилась комплексная оценка клинических, микробиологических, молекулярных, уродинамических и гемодинамических показателей, включая бактериологическое исследование мочи и конкрементов, определение уровня IL-8 в моче, исследование предоперационной экспрессии гена HAVCR1, интраоперационный мониторинг внутрилоханочного давления и оценку индекса резистентности почечного кровотока.

Первоначальное обследование пациентов осуществлялось последовательно. При формировании окончательной аналитической выборки учитывалось наличие или отсутствие послеоперационного пиелонефрита с целью обеспечения достаточной представленности обоих вариантов исхода. В результате были сформированы сопоставимые по численности группы пациентов с осложнённым и неосложнённым течением послеоперационного периода. Доля пациентов с послеоперационным пиелонефритом составила около 54%, что отражало особенности формирования модельной выборки и не характеризовало частоту данного осложнения в общей хирургической популяции.

С целью оценки клинической эффективности разработанной интегративной прогностической модели проведён сравнительный анализ результатов лечения пациентов, перенёсших перкутанную нефролитотрипсию в период с 2024 по 2025 гг (623 пациента).

2.1.1. Половозрастная характеристика клинических групп исследования

С учётом многоэтапного дизайна исследования половозрастная характеристика пациентов представлена в настоящем подразделе, тогда как подробные клинико-анатомические и инструментальные характеристики отдельных аналитических выборок приведены в соответствующих подразделах главы в зависимости от задач каждого этапа исследования.

Половозрастная характеристика пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Характеристика пациентов, включенных в 1 этап исследования

Наименование группы	Количество	Возраст, лет M±SD / Me	Пол	
			Мужской Абс. (%)	Женский Абс. (%)
Группа сравнения методов лечения	250	49,8± 9,2	155(62)	95(38)
Группа изучения микробиома	324	54,2 ± 5,2	221(68,2)	103(31,8)
Группа применения метода ЛДФ при обструкции	355	50,3 ±8,9	179(50,4)	176(49,6)
Группа применения ЛДФ и измерения ВЛД	210	48,8 ± 10,6	122(58,1)	88(41,9)
Группа применения джоульметрии	250	53,6 ± 10,1	156(62,4)	94(37,6)
Группа проведения кламп-пробы	500	47,9 ±11,2	234(46,8)	266(53,2)
Группа контроля	20	48 ± 5,6	9(45)	11(55)

Для сравнительного анализа результатов стандартной ПНЛТ и мПНЛТ проведён ретроспективный анализ лечения 250 пациентов с конкрементами размерами 20-30 мм, локализованными в лоханке и/или нижней чашке, плотностью 750-1100 HU. Литотрипсия во всех случаях выполнялась пневматическим литотриптером, доступ осуществлялся через нижнюю чашечку. В группу стандартной ПНЛТ вошли 120 пациентов, в группу мПНЛТ - 130 пациентов. Нефростомический дренаж устанавливался всем пациентам. В данной группе проводилась сравнительная оценка продолжительности операции, частоты формирования резидуальных фрагментов, степени снижения уровня гемоглобина, а также частоты развития воспалительно-инфекционных осложнений.

Половозрастная характеристика пациентов, включённых во 2 и 3 этап исследования, представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Характеристика пациентов, включённых во 2 и 3 этап исследования

Наименование группы	Количество	Возраст, лет M±SD / Me	Пол	
			Мужской Абс. (%)	Женский Абс. (%)
Группа прогностической модели	120	41,3 ± 15,8	53 (44,2)	67 (55,8)
Контрольная	30	48,2 ± 7,6	13(43,3)	17(56,7)

Половозрастная характеристика пациентов, включённых в 4 этап исследования, представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Половозрастная характеристика пациентов, включённых в 4 этап исследования

Наименование группы	Количество	Возраст, лет M±SD / Me	Пол	
			Мужской Абс. (%)	Женский Абс. (%)
Группа стандартного лечения	296	43,3 ± 14,8	153 (51,7)	143 (48,3)
Группа с использованием прогностической модели	327	44,2 ± 11,6	172(52,6)	155(47,4)

Формирование аналитических подгрупп осуществлялось в соответствии с задачами отдельных этапов исследования. Подгруппы пациентов формировались независимо; один и тот же пациент включался только в одну аналитическую группу в рамках конкретного этапа исследования. Пересечение групп не допускалось.

В рамках ретроспективного этапа исследования проведён анализ 6309 перкутанных нефролитотрипсий, выполненных по поводу нефролитиаза в период с 2008 по 2024 гг. В зависимости от применённой хирургической технологии вмешательства были разделены на стандартную перкутанную нефролитотрипсию (n=4224) и мини-перкутанную нефролитотрипсию (n=2085).

Половозрастная характеристика клинических групп представлена выше. Для более полной характеристики ретроспективного клинического материала дополнительно оценивали максимальный размер и расчётный объём конкрементов, их рентгеновскую плотность, сторону оперативного вмешательства, локализацию конкрементов в чашечно-лоханочной системе, а также количество сформированных перкутанных доступов. Для оценки распространённости коралловидных конкрементов в чашечно-лоханочной системе использовали классификацию коралловидного нефролитиаза Э. К. Яненко и соавт. с выделением четырёх степеней (К1-К4) [68]. К1 соответствовал конкременту, занимающему лоханку с отрогом в одну чашечку; при К2 конкремент занимал лоханку и две и более чашечки, составляя около 40-60% объёма чашечно-лоханочной системы; при К3 конкремент занимал лоханку с отрогами во все группы чашечек, составляя 60-80% объёма чашечно-лоханочной системы; К4 характеризовался заполнением более 80% объёма чашечно-лоханочной системы. Классификацию определяли по данным компьютерной томографии [68]. Клинико-анатомическая характеристика конкрементов в зависимости от типа перкутанного вмешательства представлена в таблице 2.4. Представленные данные характеризуют клинико-анатомическую неоднородность ретроспективного материала и особенности применения различных вариантов перкутанного доступа. Стандартная ПНЛТ чаще применялась при конкрементах большего размера и объёма, тогда как распределение вмешательств также различалось в зависимости от локализации конкрементов и количества сформированных перкутанных доступов. Значительную долю клинического материала в обеих группах составляли случаи коралловидного нефролитиаза.

Таблица 2.4 - Клинико-анатомическая характеристика конкрементов в зависимости от типа перкутанного вмешательства

Показатель	Стандартная ПНЛТ (n=4224)	Мини-ПНЛТ (n=2085)	p
Максимальный размер конкремента, мм	29,0 [19,8; 49,5]	19,0 [14,2; 27,3]	0,007
Расчётный объём конкремента, мм³	5021,9 [1471,8; 20476,5]	1405,8 [699,7; 2978,7]	0,002
Плотность конкремента, HU	1111 [537; 1115]	1247,5 [562,5; 1400]	0,019
Сторона операции, n (%)			<0,001
Правая почка	2801 (66,3)	1230 (59,0)	—
Левая почка	1423 (33,7)	855 (41,0)	—
Локализация конкремента, n (%)			<0,001
Лоханка	718 (17,0)	375 (18,0)	—
Нижняя группа чашечек	338 (8,0)	271 (13,0)	—
Средняя группа чашечек	169 (4,0)	63 (3,0)	—
Верхняя группа чашечек	127 (3,0)	83 (4,0)	—
Показатель	Стандартная ПНЛТ (n=4224)	Мини-ПНЛТ (n=2085)	p
Коралловидный нефролитиаз, n (%)	2872 (68,0)	1293 (62,0)	—
К1	1774 (42,0)	792 (38,0)	—
К2	507 (12,0)	167 (8,0)	—
К3	211 (5,0)	150 (7,2)	—
К4	380 (9,0)	184 (8,8)	—
Количество перкутанных доступов, n (%)			<0,001
Один доступ	4039 (95,6)	1759 (84,4)	—
Два и более доступа	185 (4,4)	326 (15,6)	—
Примечание: данные представлены как Me [Q1; Q3] или n (%). Значения p для категориальных показателей рассчитаны для общего распределения соответствующего признака между группами.			

2.1.2. Клинико-микробиологическое исследование

В рамках первого этапа исследования также был проведён анализ микробного пейзажа мочи, полученной из различных отделов мочевыделительной системы, а также материала конкрементов с целью оценки взаимосвязи между

особенностями микробного пейзажа и развитием калькулёзного пиелонефрита в послеоперационном периоде.

Анализ включал результаты культурального исследования мочи пациентов с мочекаменной болезнью, поступивших в клинику урологии СГМУ в период с 2021 по 2024 гг. Для углублённого исследования микрофлоры из общей проспективной когорты была сформирована подгруппа из 324 пациентов, которым выполнялась мини-перкутанная нефролитотрипсия. В исследование включались пациенты с односторонними конкрементами почек размерами 2,0-3,0 см.

Оценка воспалительного статуса проводилась на основании клинических данных (гипертермия), лабораторных показателей (лейкоцитоз, лейкоцитурия), а также результатов инструментальных методов исследования. С целью оценки влияния микробиологического статуса мочевых путей и конкрементов на течение послеоперационного периода анализировались клинико-лабораторные показатели, включая выраженность воспалительной реакции (лейкоцитоз и его динамику), изменение расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), степень послеоперационной анемии, наличие и длительность гипертермии, а также общая частота послеоперационных осложнений.

В зависимости от результатов культурального исследования 324 пациента были распределены на две основные группы. В первую группу вошли 172 пациента с положительными результатами посевов хотя бы из одного биотопа. Во вторую группу включены 152 пациента, у которых все исследованные посевы были отрицательными.

Для более детального анализа первая группа была дополнительно разделена на подгруппы в зависимости от локализации выявленного возбудителя: лоханочная моча, конкремент и мочевой пузырь.

С целью изучения особенностей микрофлоры мочевых путей у лиц без мочекаменной болезни в исследование была включена контрольная группа, представленная 20 практически здоровыми добровольцами (11 женщин и 9 мужчин). Средний возраст в контрольной группе составил 48 ± 5,6 года.

Формирование указанных групп позволило провести сравнительный анализ послеоперационных исходов в зависимости от наличия и локализации бактериального агента.

2.1.3. Исследование внутрипочечной гемодинамики и внутрилоханочного давления

С целью оценки изменений внутрипочечной гемодинамики при мочекаменной болезни проведено исследование почечного кровотока с использованием ультразвуковой допплерографии и лазерной доплеровской флоуметрии. Для оценки изменений почечного кровотока при обструктивном синдроме были обследованы две группы пациентов с мочекаменной болезнью, которым выполнялась перкутанная нефролитотрипсия. В первую группу были включены 168 пациентов с камнями лоханки почки без клинико-инструментальных признаков обструкции. Вторую группу составили 187 пациентов с камнями лоханки, наличием периодически возникающего болевого синдрома, но без выраженной ретенции мочевых путей. По основным клиническим и демографическим характеристикам группы были сопоставимы. В первой группе доля мужчин составила 54% (n = 91), во второй - 47% (n = 88). С учётом возможного влияния атеросклеротических изменений на показатели почечного кровотока пациенты старше 65 лет в исследование не включались. Средний возраст пациентов первой группы составил 48 ± 9 лет, второй группы - 52 ± 8 лет. В исследование включались только пациенты с односторонним нефролитиазом. Максимальный размер конкрементов не превышал 20 мм. Площадь камня рассчитывалась по формуле площади эллипса: $S = L \times W \times 0{,}785$, где S - площадь камня (мм²), L - максимальная длина конкремента, W - максимальная ширина. Среднее значение площади конкрементов составляло 295-310 мм². Сформированные группы пациентов были сопоставимы по основным клинико-анатомическим характеристикам, которые потенциально могли оказывать влияние на показатели

внутрипочечной гемодинамики. Для подтверждения сопоставимости групп была выполнена сравнительная оценка анатомических характеристик почки и конкремента по данным инструментальных методов исследования: размеры чашечно-лоханочной системы и толщина функционирующей паренхимы оценивались при ультразвуковом исследовании, площадь конкремента - по данным мультиспиральной компьютерной томографии (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Исходные клинико-анатомические характеристики пациентов групп

Показатель	МКБ без обструкции (n = 168)	МКБ с обструкцией (n = 187)	p
Размер лоханки, см	1,6-1,8	1,9-2,3	<0,05
Площадь конкремента, мм²	275 ± 20	285 ± 25	>0,05
Толщина функционирующей паренхимы, см	1,8-2,0	1,8-2,0	>0,05
Примечание: различия между группами по размеру почечной лоханки статистически значимы (p<0,05); по площади конкремента и толщине функционирующей паренхимы статистически значимых различий не выявлено (p>0,05).			

Для определения диагностической ценности предлагаемой методики оценки почечного кровотока в исследовании применялась ЛДФ в сочетании с УЗДГ.

В исследование были включены 210 пациентов, которым выполнялась перкутанная нефролитотрипсия. Исследование проводилось с целью диагностики изменений внутрипочечной гемодинамики с использованием лазерной доплеровской флоуметрии в сочетании с оценкой интраоперационного внутрилоханочного давления. В исследование включались пациенты с конкрементами почек размером до 2,5 см без признаков обструкции по данным дооперационного обследования. Всем пациентам выполнялась перкутанная нефролитотрипсия из стандартного доступа диаметром 30 Ch. Плотность конкрементов составляла 800-1600 HU, площадь - 350-440 мм².

Мониторирование внутрилоханочного давления проводилось с использованием датчика, установленного непосредственно в полостную систему почки по предложенному ранее методу [39].

По результатам интраоперационного мониторинга внутрилоханочного давления пациенты были распределены на две группы. В первую группу (n = 110) вошли пациенты, у которых повышения внутрилоханочного давления выше пороговых значений не регистрировалось. Во вторую группу были включены пациенты (n = 100), у которых интраоперационно отмечалось повышение внутрилоханочного давления выше 40 см вод. ст. суммарной продолжительностью более 20 секунд.

Измерения показателей кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии и ультразвукового дуплексного исследования выполнялись дважды в ходе оперативного вмешательства: после формирования доступа и в процессе выполнения литотрипсии.

2.1.4. Электрохимическая диагностика воспалительного процесса (джоульметрия)

Для оценки диагностической значимости электрохимических методов мониторинга воспалительного процесса в исследование были включены 250 пациентов с мочекаменной болезнью, которым в клинике урологии СГМУ в период с 2021 по 2023 гг. выполнена мини-перкутанная нефролитотрипсия. Размер конкрементов составлял 2,0-2,5 см. В качестве основного критерия включения пациентов в исследование принималось отсутствие выраженных воспалительных изменений в моче: количество лейкоцитов в общем анализе мочи ≤10 в поле зрения и ≤4000 в 1 мл по Нечипоренко. Всем пациентам выполнялась мини-перкутанная нефролитотрипсия с размером доступа 17 Ch с интраоперационной установкой нефростомического дренажа.

2.1.5. Послеоперационный мониторинг внутрилоханочного давления

Для оценки эффективности измерения внутрилоханочного давления перед удалением нефростомического дренажа после ПНЛТ в исследование были включены 500 пациентов, которым выполнялась перкутанная или мини-перкутанная нефролитотрипсия из одного доступа с обязательной установкой нефростомического дренажа на завершающем этапе оперативного вмешательства.

Пациенты были распределены на две сопоставимые группы по 250 человек. В основную группу вошли пациенты, у которых в послеоперационном периоде проводилось измерение внутрилоханочного давления. Контрольную группу составили пациенты, сопоставимые по размеру конкремента, типу доступа и характеру оперативного вмешательства, у которых измерение внутрилоханочного давления не выполнялось.

Распределение пациентов по группам осуществлялось методом простой рандомизации. Тактика ведения пациентов контрольной группы отличалась только отсутствием измерения внутрилоханочного давления; по характеру клинического, лабораторного и инструментального мониторинга группы были идентичны. Размеры конкрементов в обеих группах составляли от 1,8 до 2,5 см, площадь конкремента не превышала 4,5 см². По данным контрольной компьютерной томографии размер резидуальных фрагментов не превышал 3 мм. В основной и контрольной группах классическая ПНЛТ с размером доступа 30-32 Ch была выполнена у 113 и 127 пациентов соответственно, мини-ПНЛТ с диаметром доступа 16 Ch - у 137 и 123 пациентов. На заключительном этапе оперативного вмешательства всем пациентам устанавливался нефростомический дренаж и выполнялась антеградная пиелоуретерография для оценки пассажа мочи. Перед принятием решения об удалении нефростомического дренажа у всех пациентов учитывались клинические и лабораторные показатели, включая наличие выраженной гематурии и признаки активности пиелонефрита по данным клинико-лабораторного обследования.

2.2. Критерии включения и исключения

Критерии включения:

• наличие мочекаменной болезни, требующей выполнения перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ);

• возраст пациентов старше 18 лет;

• наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

• септические осложнения до оперативного вмешательства;

• хроническая болезнь почек IV-V стадии;

• декомпенсированные соматические заболевания;

• рецидивный нефролитиаз;

• аномалии развития верхних мочевых путей;

• сахарный диабет

Критерии установки диагноза послеоперационного пиелонефрита:

• наличие боли в поясничной области и костовертебральном углу, сопровождающейся, как правило, лихорадкой, и дизурии,

• данные лабораторных обследований (изменения общего анализа мочи с преобладанием лейкоцитурии, и бактериурии,

• данные инструментальных обследований (специфические изменения почек при ультразвуковом исследовании почек

2.3. Особенности выполнения перкутанной нефролитотрипсии

Оперативное вмешательство выполнялось под эпидуральной анестезией.

На первом этапе в положении пациента на спине выполнялись видеоцистоскопия, катетеризация мочеточника оперируемой стороны и

ретроградная уретеропиелография. После установки мочеточникового катетера осуществлялась катетеризация мочевого пузыря.

Далее пациента укладывали в положение на животе (prone position). Под ультразвуковым и рентгенологическим контролем выполнялась пункция чашки почки, соответствующей архитектонике конкремента. После подтверждения правильности положения пункционной иглы выполнялась контрольная пиелография.

Через просвет иглы проводилась струна-проводник. При необходимости устанавливалась дополнительная страховая струна с использованием двойной иглы или бужа. В зависимости от используемого нефроскопа выполнялось одношаговое бужирование пункционного хода до диаметра рабочего канала 18,5 Ch или 30 Ch.

Фрагментация конкрементов выполнялась с использованием тулиевого лазера Urolas U2 мощностью 40 Вт в различных режимах, а также пневматического или ультразвукового литотриптера Lithoclast Master EMS при максимальных настройках мощности. Удаление фрагментов конкрементов осуществлялось с использованием эффекта Бернулли или при помощи эндоскопических щипцов. При необходимости формировались дополнительные перкутанные доступы.

После завершения литотрипсии выполнялся визуальный и рентгенологический контроль на предмет наличия резидуальных фрагментов. По завершении операции устанавливался нефростомический дренаж по струне-проводнику. Мочеточниковый катетер удалялся.

2.4. Методы клинико-лабораторной диагностики

При госпитализации всем пациентам выполнялся комплекс диагностических мероприятий в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению мочекаменной болезни. Обследование включало сбор анамнеза, физикальное обследование и проведение следующих лабораторных и инструментальных исследований. Лабораторные методы исследования: общий

анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование реологических свойств крови, определение маркеров вирусных инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция), серологическое исследование на сифилис (ИФА). Перед оперативным вмешательством выполнялось бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. При положительном результате посева выбор антибактериального препарата осуществлялся с учётом антибиотикограммы. Решение о выполнении перкутанной нефролитотрипсии принималось с учётом клинического состояния пациента и наличия признаков активного инфекционно-воспалительного процесса. Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, дуплексное сканирование почечных сосудов (по показаниям), обзорная и экскреторная урография, мультиспиральная компьютерная томография органов забрюшинного пространства, при необходимости - с внутривенным контрастированием, динамическая нефросцинтиграфия. Кроме того, всем пациентам проводился осмотр терапевта. При наличии показаний выполнялась консультация кардиолога с регистрацией электрокардиограммы. Функциональное состояние почек оценивалось на основании уровня сывороточного креатинина. Расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле CKD-EPI. Оценка структурно-функционального состояния почечной паренхимы выполнялась с использованием ультразвукового исследования (ультразвуковой сканер MyLab, Esaote, Италия).

В ходе исследования оценивались: размеры и форма почек, локализация и размеры конкрементов, наличие ретенционных изменений чашечно-лоханочной системы, состояние почечной паренхимы. Для оценки почечного кровотока применялось цветное допплеровское картирование. Исследования выполнялись на ультразвуковой системе Pro Focus (BK Medical, Дания). Обзорная и экскреторная урография выполнялись на стационарном рентгенодиагностическом комплексе «Медикс-Р-Амико» (Россия-Италия) с использованием контрастных препаратов

Омнипак-350 и Оптирей. Мультиспиральная компьютерная томография проводилась на компьютерном томографе Aquilion Prime SP (Canon Medical Systems, США).

2.5. Методы микробиологического исследования

Анализу подвергались результаты культурального исследования мочи, полученной при поступлении пациентов в стационар до назначения антибактериальной терапии и выполнения оперативного вмешательства. Перед сбором материала проводился тщательный туалет наружных половых органов. Для исследования отбиралась средняя порция утренней мочи объёмом 10 мл в стерильный контейнер с последующей доставкой в бактериологическую лабораторию в течение 2 часов. Проводилось стандартное культуральное исследование с определением видовой принадлежности микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Анализ полученных результатов позволил оценить частоту выявления и спектр микроорганизмов у пациентов с мочекаменной болезнью. Особое внимание уделялось анализу антибиотикочувствительности наиболее часто выявляемых возбудителей: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa.* Микробиологическое исследование проводилось комплексно с забором биологического материала из различных анатомических отделов мочевых путей.

В исследование включались следующие биотопы: моча, полученная из мочевого пузыря; моча из чашечно-лоханочной системы почки; фрагменты конкрементов, извлечённые в ходе оперативного вмешательства. Забор материала из лоханки почки и фрагментов конкрементов выполнялся интраоперационно с соблюдением строгих асептических условий, что позволяло минимизировать риск контаминации и обеспечить сопоставимость полученных данных.

В дополнение к культуральному исследованию применялось секвенирование гена 16S рРНК. Молекулярно-генетический анализ выполнялся только в тех

случаях, когда результаты стандартного культурального исследования, проведённого при поступлении пациента, были отрицательными.

Изначально целью исследования не являлось сравнение диагностической эффективности культурального метода и секвенирования 16S рРНК. Известно, что молекулярно-генетические методы обладают более высокой чувствительностью, однако характеризуются большей стоимостью и ограниченной доступностью в рутинной клинической практике. Основной задачей являлась оценка целесообразности использования секвенирования 16S рРНК в качестве дополнительного диагностического инструмента при отрицательных результатах стандартного посева. С учётом того, что исследование мочи из мочевого пузыря может отражать широкий спектр сопутствующей микрофлоры, для молекулярно-генетического анализа были отобраны образцы лоханочной мочи, полученные интраоперационно, а также фрагменты конкрементов. Секвенированию подвергались только образцы пациентов с отрицательными результатами культурального исследования. Всего было выполнено секвенирование 222 образцов биологического материала.

Для проведения исследования использовались образцы тотальной ДНК, выделенные из мочи и уролитов.

Экстракция ДНК выполнялась с использованием набора GeneJET™ Total DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific). Амплификация гена 16S рРНК проводилась с применением набора реагентов 16S Barcoding Kit 1-24 (Oxford Nanopore) и ДНК-полимеразы LongAmp™ Taq (New England Biolabs). Полученные ампликоны очищались с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter), после чего формировалась ДНК-библиотека для метабаркодирования по гену 16S рРНК. Секвенирование выполнялось методом нанопорового секвенирования с использованием секвенатора MinION (Oxford Nanopore). В результате биоинформатической обработки получены данные о видовом составе и относительной представленности бактериальной микрофлоры в исследуемых

образцах мочи и уролитов, ранее не давших роста микроорганизмов при стандартном культуральном анализе.

Химический состав конкрементов определяли методом поляризационной микроскопии с идентификацией основных минеральных компонентов. Конкременты, представленные преимущественно одним минеральным типом, относили к соответствующей группе (оксалатной, фосфатной или солей мочевой кислоты). При выявлении сочетания двух и более минеральных компонентов конкременты классифицировали как смешанные. Равное количественное содержание отдельных компонентов не являлось обязательным критерием отнесения конкремента к смешанному типу.

Использованный дизайн исследования позволил сопоставить информативность различных методов микробиологической диагностики и оценить роль микробиома различных биотопов мочевых путей в развитии и течении калькулёзного пиелонефрита. С целью повышения репрезентативности выборки и уточнения данных о микробной контаминации уролитов в зависимости от их химического состава в исследование было включено сопоставимое количество конкрементов различного минерального строения.

2.6. Методы определения молекулярных биомаркеров (иммуноферментный анализ)

Для оценки уровней молекулярных биомаркеров воспаления, фиброза, ремоделирования и повреждения почечной ткани использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА). Забор венозной крови проводился в утренние часы натощак. Для получения сыворотки использовались вакуумные пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем. После центрифугирования сыворотку отбирали и распределяли по аликвотам. Для исследования мочевых биомаркеров использовали первую утреннюю среднюю порцию мочи. Образцы

мочи и сыворотки помещались в микропробирки типа «Eppendorf» и хранились до момента исследования при температуре -25 °С.

Количественное определение молекулярных биомаркеров выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов реагентов. Определялись следующие маркеры: молекула повреждения почек-1 (KIM-1 / TIM-1), протромбин, фибронектин, остеопонтин, матриксный Gla-белок (MGP), уромодулин, интерлейкин-8 (IL-8), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), моноцитарный хемоаттрактантный пептид-1 (MCP-1), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Анализ проводился в соответствии с инструкциями производителей наборов реагентов. Измерение оптической плотности образцов выполняли на планшетном фотометре. Количественные значения концентраций исследуемых маркеров рассчитывались по калибровочным кривым, построенным на основании стандартных образцов, входящих в состав наборов реагентов.

2.7. Методы молекулярно-генетического исследования

Забор периферической венозной крови осуществлялся однократно в день оперативного вмешательства до его начала в стандартизированных условиях. Такой подход позволил оценить исходный транскрипционный профиль пациентов и определить его возможную прогностическую значимость в отношении развития послеоперационного пиелонефрита. После забора крови проводили выделение тотальной РНК с последующим синтезом комплементарной ДНК (кДНК). Относительный уровень транскрипционной активности генов MGP, F2, FN1, UMOD, SPP1 и HAVCR1 определяли методом двухстадийной обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Реакции амплификации проводили с использованием специфических праймеров для исследуемых генов. Нормализация уровня

экспрессии выполнялась с использованием референсного гена β-актина (ACTB). Количественную оценку относительного уровня экспрессии исследуемых генов проводили методом ΔΔCt с последующим расчётом относительной экспрессии по формуле $2^{-}\Delta\Delta Ct$. Полученные значения выражали в условных единицах относительной экспрессии. Увеличение числового значения данного показателя соответствовало повышению относительной экспрессии исследуемого гена. Рассчитанные показатели использовали для последующего анализа взаимосвязи молекулярно-генетических характеристик с риском развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

2.8. Методы оценки внутрилоханочного давления (интраоперационно)

Интраоперационное измерение внутрилоханочного давления проводилось в ходе выполнения перкутанной нефролитотрипсии с использованием оптического датчика давления. На первом этапе выполнялась цистоскопия с визуализацией устья мочеточника оперируемой стороны. Далее проводилась катетеризация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) по струне-проводнику. Использовался мочеточниковый катетер диаметром 5-7 Ch в зависимости от анатомических особенностей пациента. Правильность положения катетера контролировалась рентгеноскопически. Почечный конец катетера по возможности позиционировался в полости лоханки. Положение пациента (на спине или на животе) выбиралось в зависимости от планируемого доступа и техники выполнения перкутанной нефролитотрипсии. При необходимости пациент переводился в положение на животе. Под рентгенологическим и ультразвуковым контролем выполнялась пункция чашки почки, выбранной с учётом архитектоники конкремента. Через пункционную иглу проводилась жёсткая струна-проводник, после чего устанавливалась расширяющая канюля для проведения второй струны. После удаления стилета в кожух устанавливались страховая струна и датчик для мониторинга внутрилоханочного давления. В качестве измерительного устройства

использовался оптический датчик давления (Fiber Optic Pressure sensor, FOP-MIV, FISO Technologies, Канада), представляющий собой гибкий проводник диаметром 550 мкм, помещённый в нейлоновую оболочку диаметром 0,9 мм. Диапазон измерений датчика составлял от -300 до +400 мм рт. ст., точность измерения - 0,3 мм рт. ст. После установки датчика кожух удалялся, а по основной жёсткой струне выполнялось бужирование пункционного хода до необходимого диаметра. Конец датчика позиционировался в чашечно-лоханочной системе на уровне почечного конца кожуха. Такое расположение позволяло избежать повреждения датчика при тракции крупных фрагментов конкремента и при необходимости обеспечивало возможность изменения его положения в процессе литотрипсии. Датчик соединялся с блоком обработки сигнала, подключённым к персональному компьютеру, что обеспечивало непрерывную регистрацию внутрилоханочного давления в режиме реального времени (Рисунок 2.2).

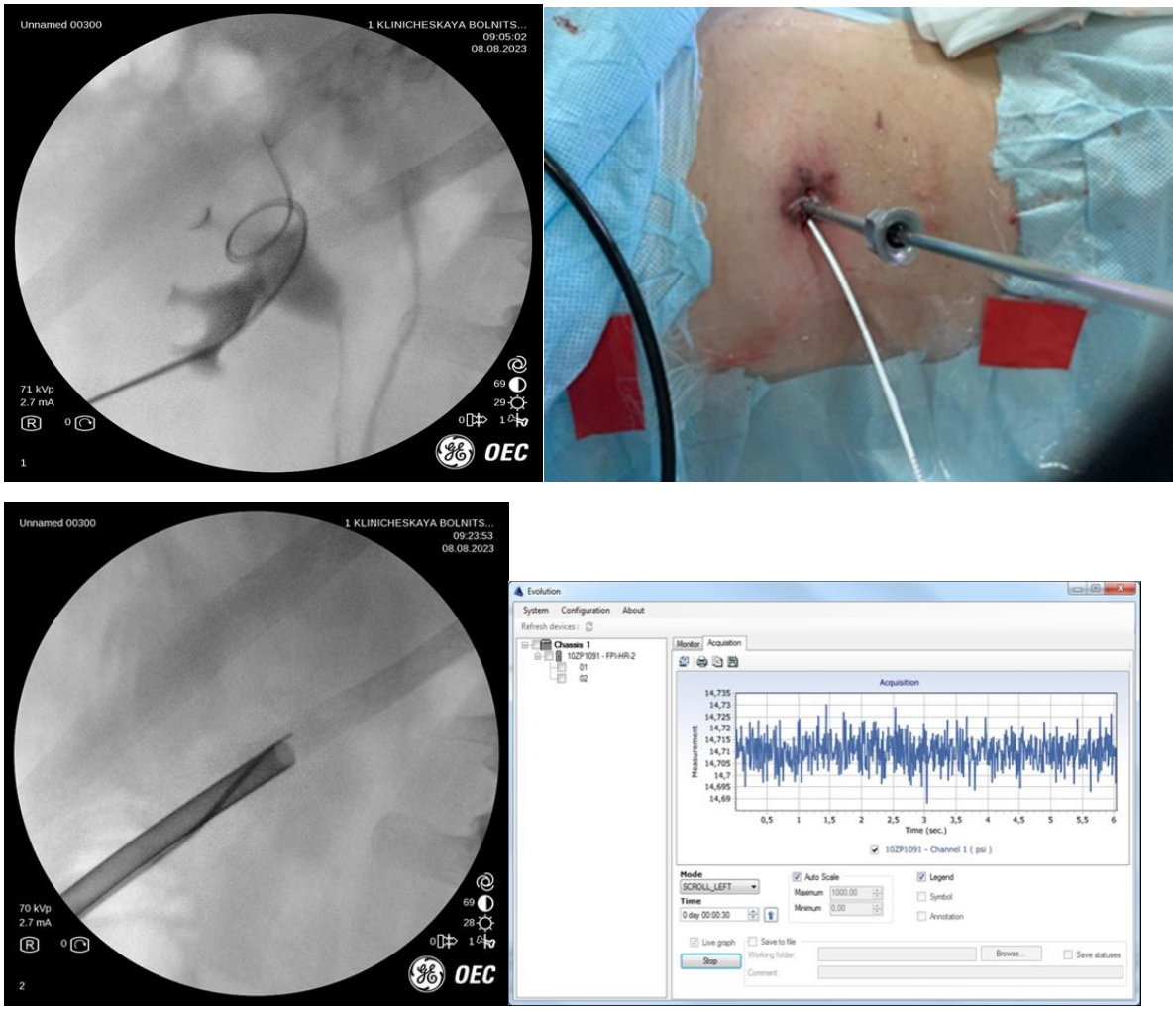


Рисунок 2.2 - Методика проведения интраоперационного мониторинга внутрилоханочного давления при выполнении ПНЛТ

Интраоперационный мониторинг внутрилоханочного давления проводился на всех этапах оперативного вмешательства с целью своевременного выявления эпизодов повышения давления и предупреждения формирования пиловенозных и пиелолимфатических рефлюксов, которые могут приводить к развитию инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. В ходе операции регистрировались следующие параметры внутрилоханочного давления: исходный уровень давления после установки датчика, изменение давления при введении инструментов в полостную систему почки, колебания давления в процессе литотрипсии, изменения давления при тракции и удалении фрагментов конкремента, колебания давления при занятом и свободном инструментальном

канале нефроскопа, изменения давления при возможных интраоперационных осложнениях (кровотечение, потеря рабочего хода, перфорация, тампонада полостной системы). Фиксировались минимальные и максимальные значения внутрилоханочного давления, достигнутые в ходе операции, продолжительность эпизодов повышения давления выше 40 см вод. ст., а также этапы оперативного вмешательства, во время которых регистрировались данные изменения. Полученные данные сопоставлялись с особенностями течения послеоперационного периода и частотой развития инфекционно-воспалительных осложнений.

2.9 . Методы гемодинамического исследования

Оценка внутрипочечной гемодинамики проводилась с использованием ультразвуковой допплерографии и лазерной доплеровской флоуметрии. В предоперационном периоде всем пациентам выполнялась ультразвуковая допплерография с оценкой линейной скорости кровотока по магистральным почечным сосудам. Интраоперационно, после установки нефростомического дренажа проводилось повторное допплерографическое исследование внутрипочечных артерий. В качестве контрольного объекта использовалась контралатеральная интактная почка. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса с использованием конвексного датчика. В ходе ультразвукового исследования оценивались: толщина функционирующей паренхимы почки, наличие дилатации чашечно-лоханочной системы, локализация конкремента. Основное внимание уделялось допплерографической оценке кровотока на уровне сегментарных артерий. Для каждой почки рассчитывали среднее значение индекса резистентности (RI). Дополнительно определялась разница индексов резистентности между поражённой и контралатеральной почками - дельта индекс резистентности (ΔRI). Расчёт выполнялся по формуле:

ΔRI = RI поражённой почки-RI контралатеральной почки.

Для оценки микроциркуляции почечной паренхимы применялась лазерная допплеровская флоуметрия с использованием мобильных лазерных флоуметров «ЛАЗМА-ПФ» (Россия). Метод основан на регистрации допплеровского сдвига частоты лазерного излучения, рассеянного форменными элементами крови, что позволяет количественно оценивать микроциркуляторный кровоток в зоне зондирования. Основным регистрируемым параметром являлся показатель микроциркуляции (ПМ), выражаемый в относительных перфузионных единицах и отражающий совокупный вклад скорости движения и концентрации эритроцитов.

Для проведения интраоперационных измерений использовалась модифицированная конструкция лазерного датчика. В качестве удлиняющего элемента применялся корпус нитиноловой корзинки для перкутанной нефролитотрипсии, что позволило обеспечить герметичность конструкции и возможность её стерилизации. В результате длина датчика составляла 38 см, наружный диаметр - 10 Ch, что обеспечивало возможность его проведения через рабочий канал нефроскопа при стандартной перкутанной нефролитотрипсии либо позиционирования по ходу Amplatz-проводника при мини-перкутанной нефролитотрипсии под рентгенологическим контролем (Рисунок 2.3)

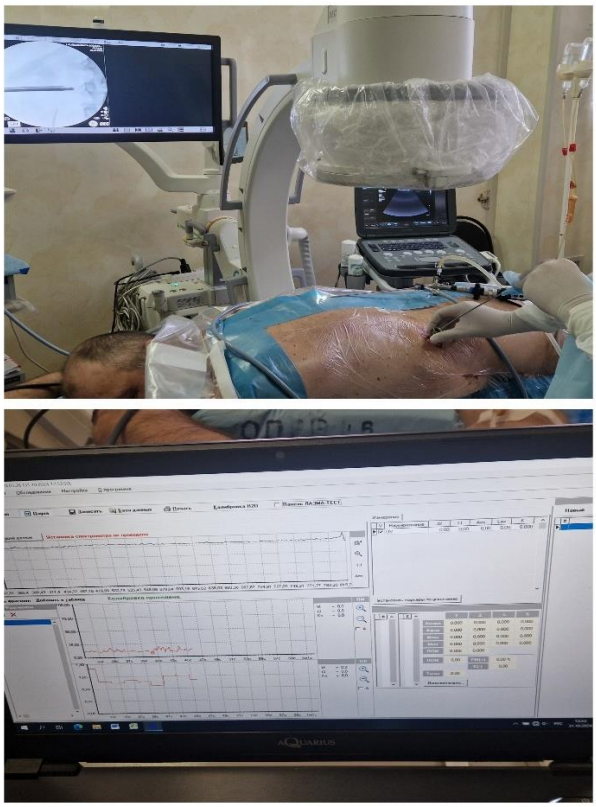


Рисунок 2.3 - Проведение лазерной допплеровской флоуметрии во время ПНЛТ

В ходе оперативного вмешательства измерительный датчик располагался на поверхности уротелия чашечно-лоханочной системы почки. При доступе через нижнюю чашечку целевой зоной позиционирования являлся форникс верхней чашечки.

После стабилизации положения датчика проводилась регистрация показателей микроциркуляции. Регистрация параметров лазерной доплеровской флоуметрии выполнялась в течение 4 минут. Измерения выполнялись: интраоперационно сразу после формирования рабочего доступа, перед установкой нефростомического дренажа, в послеоперационном периоде через нефростомический дренаж.

При одновременной регистрации внутрилоханочного давления и показателей микроциркуляции использовали два измерительных датчика. Датчик для регистрации внутрилоханочного давления проводили параллельно кожуху Amplatz

по его наружной поверхности. Измерение микроциркуляции методом лазерной допплеровской флоуметрии выполняли оптическим зондом, проводимым через рабочий канал нефроскопа или просвет кожуха Amplatz. Такое расположение датчиков обеспечивало возможность одновременной регистрации ВЛД и показателей микроциркуляции и не препятствовало выполнению основных этапов перкутанного вмешательства.

В послеоперационном периоде зонд лазерного флоуметра вводился через нефростомический дренаж под рентгенологическим контролем после выполнения ультразвукового дуплексного исследования. Дополнительно интраоперационно выполнялась ультразвуковая допплерография с определением индекса резистентности кровотока в зоне установки лазерного датчика.

2.10. Методика джоульметрии

Для оценки динамики воспалительного процесса в послеоперационном периоде применялся электрохимический метод анализа мочи, основанный на определении работы электрического тока при прохождении через исследуемый образец. Исследуемый образец мочи объёмом 1 мл вводился в межэлектродное пространство жидкостного проточного датчика. На образец воздействовали электрическим током амплитудой 0,02 мА в течение 5 секунд, после чего регистрировали зависимость работы тока от времени.

Работа электрического тока, действующего на исследуемый образец, рассчитывалась по формуле: $A = \int_0^t U(t) \cdot I(t)\, dt$

где: A - работа электрического тока, Дж (мкДж); U(t) - напряжение между электродами, В; I(t) - сила тока, А; t - время воздействия электрического тока, с. При постоянных значениях силы тока и напряжения формула принимает вид: $A = U \cdot I \cdot t$, где I = 0,02 мА, t = 5 с.

Изменение работы тока относительно исходного значения (0 сутки) рассчитывают по формуле: $\Delta A = A_t - A_0$, где: ΔA - динамика работы электрического

тока, мкДж, A_t - работа тока в исследуемый момент времени, A_0 - работа тока, измеренная у пациента на 0 сутки. Относительное изменение рассчитывали по формуле: $\Delta A\% = (A_t - A_0) / A_0 \times 100\%$

Показатель ΔA% отражает процентное изменение работы электрического тока по сравнению с исходным уровнем и использовался для оценки динамики воспалительного процесса.

Образец мочи пациента объёмом 1 мл вводили в жидкостный проточный датчик. В течение 5 секунд на образец воздействовали электрическим током силой 0,02 мА, после чего регистрировали зависимость изменения потенциала во времени и рассчитывали работу тока.

Исследование выполнялось с использованием диагностического комплекса IPC 2000, включающего:1 - шприц для введения исследуемого образца, 2 - жидкостный проточный датчик, 3 - прибор IPC 2000, 4 - персональный компьютер с программным обеспечением для обработки данных.

В программном обеспечении комплекса IPC 2000 анализировались полученные зависимости, представляющие собой кривые изменения потенциала во времени. Забор мочи осуществлялся: из нефростомического дренажа в послеоперационном периоде (с 0 по 3-5 сутки в зависимости от сроков нахождения дренажа в чашечно-лоханочной системе); из мочевого пузыря - из средней порции мочи при самостоятельном мочеиспускании. Полученные значения сравнивались с исходными показателями, зарегистрированными у пациента на 0 сутки (до оперативного вмешательства), что позволяло оценивать динамику воспалительного процесса в послеоперационном периоде.

Схема прибора представлена на рисунке 2.4.

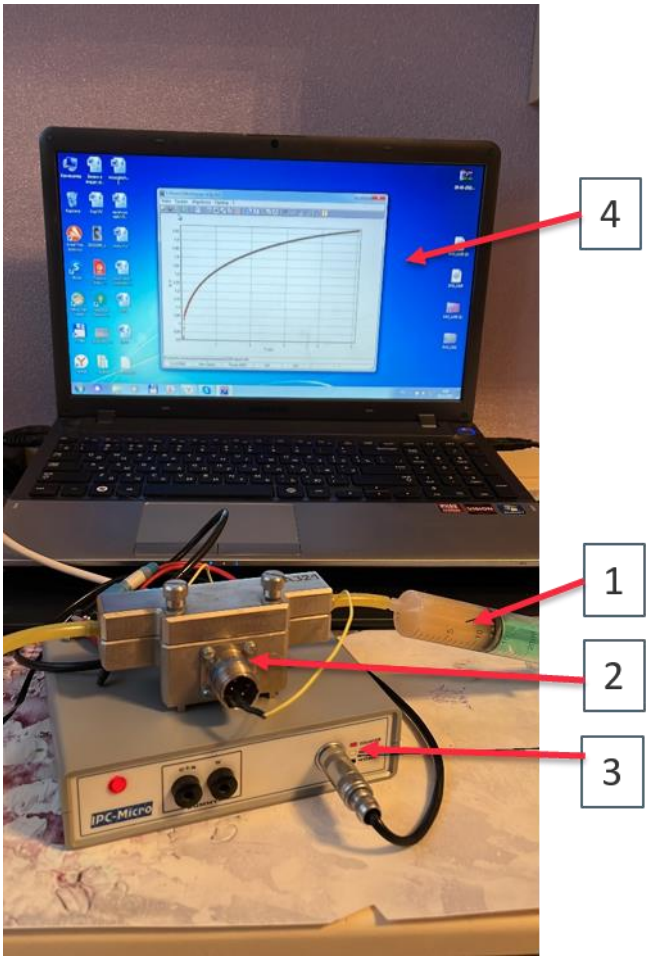


Рисунок 2.4 - Схема прибора для проведения джоульметрии (1- шприц для нагнетания мочи, 2 - жидкостной проточный датчик, 3 - прибор IPC 2000, 4 - компьютер с программной реализацией джоульметрического метода)

2.11. Методика измерения внутрилоханочного давления в послеоперационном периоде

Перед принятием решения об удалении нефростомического дренажа у всех пациентов оценивались клинические и лабораторные показатели, включая выраженность гематурии и признаки активности воспалительного процесса по данным клинико-лабораторного обследования. Функциональная оценка пассажа мочи выполнялась методом пережатия нефростомического дренажа с одновременным измерением внутрилоханочного давления. Пережатие нефростомы проводилось на 2-4-е сутки после операции в зависимости от особенностей течения послеоперационного периода. Измерение внутрилоханочного давления

выполнялось при пережатом нефростомическом дренаже через 1, 2, 4, 6, 12 и 24 часа. К наружному концу нефростомического дренажа присоединяли трёхходовой кран, обеспечивающий возможность герметичного пережатия дренажа и подключения измерительного устройства. Один порт крана соединяли с мочеприёмником, второй - с прибором для измерения давления. Во время проведения измерений нефростомический дренаж не сообщался с внешней средой. При интерпретации полученных результатов учитывали, что физиологическое давление в почечной лоханке составляет 10-12 см вод. ст.

Для комплексной оценки функционального состояния почки дополнительно выполняли ультразвуковое исследование почек и дуплексное сканирование почечных сосудов с определением индекса резистентности (RI). Контрольные исследования проводились через 6, 12 и 24 часа при пережатой нефростоме. Это позволяло сопоставить значения внутрилоханочного давления со степенью дилатации чашечно-лоханочной системы и изменениями внутрипочечной гемодинамики.

Дополнительно анализировалась динамика внутрилоханочного давления в зависимости от типа оперативного вмешательства (ПНЛТ и мини-ПНЛТ) и диаметра установленного нефростомического дренажа. При стандартной перкутанной нефролитотрипсии использовались нефростомические дренажи диаметром 24 Ch или 10 Ch, при мини-перкутанной нефролитотрипсии - 10 Ch.

В основной группе решение об удалении нефростомического дренажа принималось с учётом результатов измерения внутрилоханочного давления.

Выбор порогового значения ВЛД был основан на результатах проведённого исследования функционального состояния верхних мочевых путей при пробном пережатии нефростомического дренажа. Установлено, что повышение ВЛД более 20 см вод. ст. свидетельствовало о нарушении адекватного оттока мочи и требовало сохранения дренирования. Значения ВЛД в диапазоне 15-20 см вод. ст. расценивали как пограничные и оценивали индивидуально с учётом клинических и инструментальных данных.

При ВЛД <15 см вод. ст. и отсутствии клинических и инструментальных признаков нарушения оттока мочи нефростомический дренаж удаляли. При ВЛД 15-20 см вод. ст. решение принимали индивидуально; при необходимости дренирование продлевали с последующей повторной функциональной оценкой. При повышении ВЛД >20 см вод. ст. нефростомический дренаж сохраняли до восстановления адекватного пассажа мочи.

. В контрольной группе удаление нефростомического дренажа выполнялось на основании совокупности стандартных клинических, лабораторных и инструментальных критериев без учёта показателей внутрилоханочного давления.

2.12. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel для Microsoft 365 (Microsoft Corporation, США) и Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Для общих обзорных статистических целей при помощи критерия ШапироУилка был проведен анализ нормальности распределения данных, по результатам которого было установлено, что распределение полученных данных не соответствует нормальному. Исходя из этого, при расчете описательных характеристик рядов данных и описания групп, выделенных в исследовании, были рассчитаны следующие параметры: медианы (Me), 25-й и 75-й процентили (Q1 и Q3), а также максимумы (max) и минимумы (min). Для выявления статистически значимых отличий рассчитывали непараметрические критерии.

При нормальном распределении данных для сравнения количественных показателей между независимыми группами применяли t-критерий Стьюдента.

В случае распределения, отличного от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для выявления независимых факторов риска развития послеоперационного пиелонефрита проводился многофакторный анализ методом бинарной

логистической регрессии с расчётом отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Диагностическая и прогностическая ценность полученной модели оценивалась методом ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с определением площади под ROC-кривой (AUC). Перед построением многофакторной модели проводилась оценка мультиколлинеарности предикторов с использованием коэффициента вариации инфляции дисперсии (VIF). В модель включались переменные, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе ($p < 0,1$).

Для оценки клинической эффективности разработанной прогностической модели проводился сравнительный анализ частоты послеоперационного пиелонефрита между группами стандартного ведения и ведения с использованием модели. Рассчитывались абсолютное снижение риска (ARR), относительный риск (RR), относительное снижение риска (RRR), отношение шансов (OR), а также показатель NNT (number needed to treat). Для сравнения долей использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оптимальное пороговое значение (cut-off) для прогностической модели определяли с использованием индекса Юдена. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Для построения прогностической модели использовался метод бинарной логистической регрессии. Вероятность развития послеоперационного пиелонефрита рассчитывалась по логистической функции:

$$P = 1 / (1 + e^{-(\beta 0 + \beta 1 X1 + \beta 2 X2 + \ldots + \beta n Xn)}),$$

где P - вероятность развития осложнения, β0 - свободный член, β1-βn - коэффициенты регрессии, X1-Xn - значения предикторов.

Окончательный состав модели и значения коэффициентов представлены в главе результатов исследования.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРКУТАННЫХ НЕФРОЛИТОТРИПСИЙ И СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

3.1. Общая характеристика перкутанных нефролитотрипсий и эволюция методики

3.1.1. Количество и структура оперативных вмешательств

В период с 2008 по 2024 гг. в клинике урологии выполнено 6309 ПНЛТ. За указанный период отмечен устойчивый рост общего числа вмешательств, а также последовательная эволюция методики в сторону минимизации пункционного доступа и расширения показаний к применению мПНЛТ.

Ретроспективный анализ структуры выполненных операций показал, что начиная с 2015 года наблюдается значительное увеличение доли мПНЛТ, что связано как с техническим совершенствованием оборудования, так и с накоплением клинического опыта. К 2023-2024гг. мПНЛТ составила большинство выполняемых перкутанных вмешательств.

Анализ динамики выполнения перкутанных нефролитотрипсий за период с 2008 по 2024 гг. демонстрирует устойчивый рост объёма вмешательств с одновременной эволюцией хирургической тактики. Начиная с 2017 года отмечается активное внедрение мини-перкутанной нефролитотрипсии, доля которой к 2024 году достигла 87,6% от общего числа вмешательств. Частота выполнения мультидоступных операций при стандартной ПНЛТ имела тенденцию к снижению, в то время как в группе мПНЛТ наблюдался рост числа мультидоступных вмешательств, что отражает расширение показаний к активной хирургической тактике при сложных формах нефролитиаза (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Динамика выполнения перкутанных нефролитотрипсий (2008-2024 гг.)

Год	Кол-во ПНЛТ	Из них мПНЛТ	Мультидоступ ПНЛТ	Мультидоступ мПНЛТ
2008	28	-	-	-
2009	61	-	-	-
2010	142	-	5	-
2011	267	-	11	-
2012	360	-	16	-
2013	427	-	21	-
2014	451	-	20	-
2015	461	-	23	-
2016	463	-	36	-
2017	420	45	24	5
2018	423	101	11	18
2019	501	255	6	54
2020	275	190	5	36
2021	382	287	4	41
2022	560	356	1	56
2023	561	389	1	60
2024	527	462	1	56
Всего	6309	2085	185	326

Таким образом, внедрение мини-ПНЛТ позволило перераспределить мультидоступные вмешательства в сторону менее травматичных доступов при сохранении высокой эффективности лечения.

3.1.2. Количество и локализация перкутанных доступов при перкутанной нефролитотрипсии

Анализ количества доступов показал, что мультидоступ применялся в 8,22% случаев от общего числа вмешательств. Наиболее часто необходимость в выполнении нескольких доступов возникала при коралловидных камнях, занимающих лоханку и более одной группы чашечек - 95% наблюдений. В остальных случаях причиной выполнения дополнительной пункции являлась интраоперационная миграция фрагментов конкремента. Максимальное количество

доступов при стандартной ПНЛТ составляло 3 за одну процедуру. В группе мПНЛТ максимальное число доступов достигало 5, что наблюдалось в 1,1% случаев. Внедрение мПНЛТ позволило расширить показания к мультидоступным вмешательствам за счёт снижения травматичности и уменьшения риска геморрагических осложнений.

В большинстве случаев первичный доступ осуществлялся через нижнюю чашечку (80%), что обеспечивало возможность воздействия на конкременты нижней чашечки, лоханки и, при благоприятной анатомии, шейки верхнейчашечки. Пункция верхней чашечки выполнялась в 14% случаев и обеспечивала доступ к верхней чашечке и лоханке. Средняя группа чашечек использовалась реже - в 6% наблюдений, преимущественно при изолированном расположении конкрементов. Выбор чашечки для пункции определялся анатомическими особенностями чашечно-лоханочной системы, локализацией и структурой конкремента, а также эргономикой предполагаемого вмешательства. Универсального доступа выявлено не было.

3.1.3. Сравнительная оценка стандартной перкутанной нефролитотрипсии и миниперкутанной нефролитотрипсии

Средняя продолжительность операции при мПНЛТ была достоверно выше по сравнению со стандартной ПНЛТ (61±9 мин против 45±8 мин). При этом снижение уровня гемоглобина как по окончании операции, так и через 24 часа после вмешательства было достоверно меньшим в группе мПНЛТ (Таблица 3.2).

Частота резидуальных фрагментов размером более 3 мм статистически значимо не различалась между группами. Инфекционно-воспалительные осложнения были представлены послеоперационным пиелонефритом, течение которого соответствовало I-II степени тяжести по классификации Clavien-Dindo. Послеоперационный пиелонефрит зарегистрирован у 23 (19,2%) пациентов после

стандартной ПНЛТ и у 28 (21,5%) пациентов после мини-ПНЛТ; статистически значимых различий между группами не выявлено (p > 0,05).

Таблица 3.2 - Сравнительная характеристика стандартной ПНЛТ и мини-ПНЛТ

Показатель	ПНЛТ (n=120)	Мини-ПНЛТ (n=130)	P
Время операции, мин	45 ± 8	61 ± 9	<0,001
Снижение Hb по окончании операции, г/л	4,2 ± 3,1	2,3 ± 2,2	<0,001
Снижение Hb через 24 ч после операции, г/л	5,1 ± 2,8	2,5 ± 1,7	<0,001
Резидуальные фрагменты > 3 мм	4 (3,3%)	4 (3,0%)	>0,05
Послеоперационный пиелонефрит (Clavien-Dindo I-II)	23 (19,2%)	28 (21,5%)	>0,05
Примечание: количественные показатели представлены в виде M ± SD. Для сравнения количественных переменных использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок, для качественных - критерий χ^2. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.			

3.1.4. Методы литотрипсии при перкутанной нефролитотрипсии и мини перкутанной нефролитотрипсии

В ходе исследования оценена эффективность различных методов воздействия на конкремент: пневматической, ультразвуковой и лазерной (гольмиевой и тулиевой) литотрипсии. Анализ данных проводился ретроспективно, было отобрано по 30 пациентов с каждым из видов воздействия. При стандартной ПНЛТ наиболее короткое время вмешательства при плотности конкрементов ≥800 HU отмечено при использовании пневматической литотрипсии. Лазерные методы демонстрировали сопоставимые показатели эффективности при камнях плотностью до 800 HU. Ультразвуковая литотрипсия характеризовалась

наибольшей продолжительностью вмешательства и более высокой частотой резидуальных фрагментов, что ограничивало её применение (Таблица 3.3.)

Таблица 3.3 - Сравнительная характеристика методов литотрипсии при стандартной ПНЛТ в зависимости от плотности конкремента

Метод литотрипсии	n	Продолжительность операции, мин				Резидуальные фрагменты, %	Послеоперационные осложнения, %	p
		400 - 600 HU	601 - 800 HU	801-1100 HU	≥1101 HU			
Пневматическая	30	58	59	53	55	3,0	14,0	<0,05
Ультразвуковая	30	61	65	71	85	11,0	15,0	<0,05
Гольмиевый лазер	30	56	57	59	60	2,5	8,0	<0,05
Тулиевый волоконный лазер	30	55	57	60	65	2,8	9,0	<0,05
Примечание: p* - межгрупповые различия продолжительности оперативного вмешательства между методами литотрипсии при одинаковой плотности конкремента (дисперсионный анализ, ANOVA), $p < 0,05$.								

Анализ стандартной ПНЛТ показал, что пневматическая литотрипсия обеспечивает наименьшее время вмешательства при плотных конкрементах, однако сопровождается более высокой частотой осложнений. Ультразвуковая литотрипсия характеризуется наибольшей продолжительностью операции и максимальной долей резидуальных фрагментов. Лазерные методы (гольмиевый и тулиевый) демонстрируют стабильные показатели времени вмешательства и наилучший профиль безопасности.

При мПНЛТ ультразвуковое воздействие не применялось. Использование пневматической и лазерной литотрипсии сопровождалось увеличением продолжительности операции по сравнению со стандартной ПНЛТ, однако отмечалось снижение частоты осложнений и резидуальных фрагментов (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Сравнительная характеристика методов литотрипсии при мини-ПНЛТ

Метод литотрипсии	n	Продолжительность операции, мин				Резидуальные фрагменты, %	Послеоперационные осложнения, %	p*
		400-600 HU	601-800 HU	801-1100 HU	≥1101 HU			
Пневматическая	30	68	70	72	74	2,0	12	<0,05
Гольмиевый лазер	30	66	68	67	69	1,8	6	<0,05
Тулиевый волоконный лазер	35	65	67	67	71	1,5	6	<0,05
Примечание: p* - межгрупповые различия продолжительности оперативного вмешательства между методами литотрипсии при одинаковой плотности конкремента (дисперсионный анализ, ANOVA), $p < 0,05$. Показатели резидуальных фрагментов и послеоперационных осложнений приведены в описательном виде.								

При мПНЛТ различия между методами литотрипсии сглаживаются, однако лазерные методы демонстрируют более благоприятный профиль безопасности. Пневматическая литотрипсия сохраняет эффективность при плотных камнях, но сопровождается большей продолжительностью операции и более высокой частотой осложнений. Тулиевая лазерная литотрипсия показала наименьшую частоту резидуальных фрагментов.

3.2. Осложнения при перкутанной нефролитотрипсии и способы их коррекции

3.2.1. Общая характеристика осложнений

Анализ осложнений перкутанной нефролитотрипсии проводили с учётом характера клинических проявлений, времени их возникновения, необходимости лечебных мероприятий и степени тяжести по классификации Clavien-Dindo [351]. В структуре осложнений выделяли геморрагические и инфекционно-воспалительные осложнения, а также учитывали осложнения, связанные непосредственно с формированием перкутанного доступа и повреждением анатомических структур.

Геморрагические осложнения включали различную степень кровопотери, послеоперационную макрогематурию, снижение уровня гемоглобина, формирование забрюшинных гематом, необходимость гемотрансфузии, а в наиболее тяжёлых случаях - выполнение хирургического или эндоваскулярного гемостаза. Инфекционно-воспалительные осложнения проявлялись преимущественно температурной реакцией и послеоперационным пиелонефритом; при тяжёлом течении инфекционного процесса потенциально возможно развитие системной воспалительной реакции и септических состояний.

Для объективизации тяжести осложнений использовали классификацию Clavien-Dindo, в соответствии с которой учитывали не только наличие осложнения, но и объём лечебных мероприятий, потребовавшихся для его коррекции. Такой подход позволял разграничить осложнения, не требовавшие специфического лечения, состояния, при которых применялась медикаментозная или трансфузионная терапия, и осложнения, потребовавшие эндоскопического, эндоваскулярного или открытого хирургического вмешательства. Применение стандартизированной классификации повышает сопоставимость полученных результатов с данными других исследований ПНЛТ.

В анализируемой серии из 6309 выполненных перкутанных нефролитотрипсий геморрагические осложнения зарегистрированы в 332 случаях, что составило 5,3%. При этом подавляющее большинство геморрагических проявлений имело контролируемое течение и не требовало выполнения органоуносящих операций. Клинически значимые кровотечения, напротив, сопровождались более выраженным снижением гемоглобина и в отдельных случаях требовали гемотрансфузии, эндоваскулярного или хирургического гемостаза.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости рассматривать безопасность ПНЛТ как совокупность нескольких взаимосвязанных компонентов: характера перкутанного доступа, выраженности кровопотери, инфекционно-воспалительного статуса пациента, особенностей конкремента и необходимости дополнительных лечебных вмешательств. Особое значение при этом имеют количество перкутанных доступов, сложность и плотность конкремента, наличие нарушения оттока мочи и воспалительных изменений почки.

3.2.2. Геморрагические осложнения при перкутанной нефролитотрипсии

Геморрагические осложнения являются одним из клинически значимых нежелательных последствий перкутанных вмешательств на почке. Их развитие связано как с непосредственной травматизацией паренхимы и сосудистых структур при формировании перкутанного доступа, так и с особенностями выполнения основного этапа вмешательства. Клинические проявления кровотечения могут варьировать от умеренного бессимптомного снижения уровня гемоглобина до повреждения сегментарных ветвей почечной артерии с формированием артериовенозной фистулы и других сосудистых повреждений, требующих эндоваскулярного либо хирургического гемостаза.

В общей анализируемой выборке, включавшей 6309 перкутанных вмешательств, геморрагические осложнения зарегистрированы у 332 пациентов, что составило 5,3% наблюдений. В большинстве случаев они носили умеренный

характер и не сопровождались признаками гемодинамической нестабильности или тканевой гипоксии (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Структура и тяжесть геморрагических осложнений после перкутанной нефролитотрипсии

Вариант осложнения / метод коррекции	n	% от 6309	Clavien-Dindo	Клиническая характеристика
Геморрагические осложнения, всего	332	5,3	I-IIIb*	Общая группа зарегистрированных геморрагических осложнений
Кровотечение после удаления нефростомического дренажа	114	1,8	I-III*	В большинстве случаев после стандартной ПНЛТ
Забрюшинная гематома	189	3,0	I-IIIa*	Преимущественно ≤8 см; обычно консервативное ведение
в том числе выявленная после удаления нефростомы	56	0,9	-	Подгруппа пациентов с забрюшинной гематомой
Пункционное дренирование забрюшинной гематомы	2	0,03	IIIa	Инвазивная коррекция потребовалась в единичных случаях
Только гемотрансфузия	73	1,2	II	Без последующей эндоваскулярной или открытой хирургической коррекции
Селективная эмболизация ветвей почечной артерии	43	0,7	IIIa	Основной органосохраняющий метод при клинически значимом артериальном кровотечении
Ушивание дефекта почки	9	0,14	IIIb	Открытая хирургическая коррекция
Нефрэктомия	14	0,22	IIIb*	Органоуносящее вмешательство при неконтролируемом кровотечении

Примечание: отдельные клинические формы и методы коррекции могли сочетаться у одного пациента. Проценты рассчитаны от общего числа 6309 вмешательств. * Степень по Clavien-Dindo зависела от клинической выраженности осложнения и объёма потребовавшейся коррекции.

Как видно из таблицы 3.5, основную долю зарегистрированных геморрагических проявлений составляли состояния, не требовавшие открытого хирургического гемостаза. Наиболее частыми были забрюшинные гематомы и кровотечения после удаления нефростомического дренажа, тогда как необходимость селективной эмболизации, ушивания дефекта почки или нефрэктомии возникала значительно реже.

Анализ 332 наблюдений показал высокую распространённость сложных характеристик конкрементов и перкутанного доступа. Рентгенологическая плотность конкремента ≥900 HU отмечена у 265 (79,8%) пациентов. Сложные конкременты, соответствовавшие 3-4 баллам по шкале Guy's stone score, выявлены у 249 (75,0%) пациентов. Признаки воспалительного процесса и/или нарушения уродинамики до вмешательства отмечались у 318 (95,8%) пациентов; к ним относились лейкоцитурия, нарушение оттока мочи и структурные изменения почечной паренхимы. Множественный перкутанный доступ применялся у 101 (30,4%) пациента, доступ через верхнюю чашечку - у 79 (23,8%).

Полученные данные приобретают дополнительное значение при сопоставлении с результатами анализа инфекционно-воспалительных осложнений. В настоящем исследовании более выраженное снижение уровня гемоглобина отмечалось у пациентов с микробной контаминацией мочи почечной лоханки и конкремента. Это указывает на возможную ассоциацию активности локального инфекционно-воспалительного процесса с выраженностью кровопотери при перкутанном вмешательстве.

С патогенетической точки зрения данная взаимосвязь может быть обусловлена тем, что воспалительно изменённая и находящаяся в условиях нарушенной уродинамики почечная паренхима становится более уязвимой к механической травме при пункции, дилатации нефростомического хода и выполнении литотрипсии. Одновременно сложность конкремента, необходимость нескольких перкутанных доступов и увеличение продолжительности вмешательства способны повышать как инфекционно-воспалительную, так и

геморрагическую нагрузку. Поэтому эти осложнения целесообразно рассматривать не как полностью независимые события, а как частично взаимосвязанные варианты неблагоприятного послеоперационного течения, имеющие общие предрасполагающие факторы.

В контексте разработанной прогностической концепции инфекционно-воспалительное состояние почки формирует исходный биологический субстрат, на который во время ПНЛТ накладываются механические и гемодинамические воздействия. Повышение внутрилоханочного давления, нарушение почечной перфузии и микроциркуляции, отражаемое изменением ΔRI, участвуют в формировании воспалительного ответа и риска послеоперационного пиелонефрита; параллельно воспалительно изменённая паренхима при механической травме перкутанного доступа может характеризоваться большей склонностью к кровоточивости. Таким образом, инфекционные и геморрагические осложнения объединяются в рамках общей концепции через сочетание исходного воспалительного субстрата, нарушений микроциркуляции и интраоперационной травмы.

Следует подчеркнуть, что приведённые показатели характеризуют распространённость соответствующих признаков среди пациентов с развившимися геморрагическими осложнениями. В отсутствие сопоставительного анализа со всей группой пациентов без кровотечения они не могут рассматриваться как доказательство независимого прогностического значения каждого фактора. Вместе с тем высокая частота сочетания сложного нефролитиаза, воспалительно-обструктивных изменений и технически сложного перкутанного доступа определяет необходимость их учёта при предоперационной оценке геморрагического риска.

Отдельного внимания заслуживало сочетание нефролитиаза с нарушением уродинамики и воспалительными изменениями. При наличии клинически значимой обструкции использовали этапный подход с предварительным дренированием верхних мочевых путей. Предоперационное дренирование

выполнено у 347 (5,5%) пациентов общей выборки. Показаниями являлись нарушение оттока мочи вследствие обструкции конкрементом или стриктуры мочевых путей, выраженная дилатация чашечно-лоханочной системы, замедление или отсутствие экскреторной функции почки, длительно существующая обструкция, а также снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации до 30-60 мл/мин/1,73 м².

Нефростомию выполняли под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. При выборе чашечки для пункции учитывали не только необходимость адекватного дренирования полостной системы почки, но и возможность последующего использования сформированного хода при выполнении ПНЛТ. Такой подход позволял рассматривать предварительное дренирование как элемент этапной тактики у пациентов с осложнённым течением нефролитиаза.

Одним из важных технических параметров, определяющих выраженность повреждения почечной паренхимы, являлась характеристика перкутанного доступа. В сравнительном анализе стандартной и мини-перкутанной нефролитотрипсии снижение Hb непосредственно после операции составляло соответственно 4,2±3,1 и 2,3±2,2 г/л ($p<0,001$), а через 24 часа - 5,1±2,8 и 2,5±1,7 г/л ($p<0,001$). Таким образом, использование миниатюризированного доступа сопровождалось статистически значимо меньшим снижением уровня гемоглобина.

Особенно выраженное снижение гемоглобина наблюдалось при использовании нескольких перкутанных доступов. У пациентов, которым выполнялись два и более доступа, снижение Hb достигало в среднем 23 г/л непосредственно после завершения операции и до 28 г/л в первые сутки. Необходимость мультидоступа определяется анатомией чашечно-лоханочной системы и распространённостью конкремента, поэтому полностью отказаться от нескольких доступов при сложном нефролитиазе невозможно. В подобных ситуациях уменьшение диаметра отдельных перкутанных трактов и обоснованное применение этапной тактики могут способствовать уменьшению суммарной травмы почечной паренхимы.

Наиболее частым лабораторным проявлением геморрагических осложнений являлось снижение уровня гемоглобина. В группе пациентов с зарегистрированными геморрагическими осложнениями его снижение непосредственно после завершения операции составляло в среднем около 14 г/л относительно исходного уровня; в течение первых суток наблюдалось дополнительное уменьшение показателя в среднем на 2-3 г/л. При отсутствии гемодинамических нарушений и необходимости специфической коррекции подобные изменения требовали динамического клинико-лабораторного наблюдения.

Принципиальное значение имело разграничение лабораторного снижения гемоглобина и клинически значимого кровотечения. Необходимость гемотрансфузии соответствовала как минимум II степени осложнений по классификации Clavien-Dindo, тогда как проведение эндоваскулярного или хирургического вмешательства свидетельствовало о развитии осложнений III степени и выше. При интерпретации результатов отдельно учитывали случаи, в которых гемотрансфузия являлась единственным методом коррекции, и случаи, когда переливание компонентов крови сопровождало эндоваскулярное или хирургическое лечение.

Кровотечение после удаления нефростомического дренажа зарегистрировано у 114 пациентов, что составило 1,8% общей выборки. Наиболее часто оно наблюдалось после стандартной ПНЛТ при использовании перкутанных кожухов диаметром 28-32 Ch и нефростомических дренажей 24 Ch. В 10 наблюдениях кровотечение развилось после стандартного перкутанного доступа при использовании нефростомических дренажей диаметром 10-12 Ch. После мини-ПНЛТ с установкой дренажа 10 Ch подобное осложнение зарегистрировано только в 4 случаях. Зависимости частоты данного осложнения от выбора чашечки для пункции выявлено не было.

Развитие кровотечения после удаления нефростомы может быть связано не только с диаметром дренажа, но и с повреждением сосудов во время формирования

доступа. Удаление дренажа в подобных ситуациях способно устранять механическую тампонаду перкутанного канала и приводить к клинической манифестации ранее компенсированного кровотечения.

Забрюшинные гематомы после перкутанных вмешательств диагностированы у 189 (3,0%) пациентов. В большинстве наблюдений их размеры не превышали 8 см, а клиническое течение не требовало инвазивной коррекции. Пункционное дренирование потребовалось только в двух случаях. У 56 пациентов гематомы были выявлены после удаления нефростомического дренажа, что подтверждает целесообразность контрольного ультразвукового исследования почки и забрюшинного пространства после удаления нефростомы и перед выпиской, особенно при снижении уровня гемоглобина, появлении боли в поясничной области или макрогематурии.

Наиболее тяжёлую группу составляли кровотечения, обусловленные повреждением ветвей почечной артерии и требовавшие инвазивного гемостаза. Тактика лечения таких пациентов существенно изменилась в течение периода наблюдения 2008-2024 гг. На ранних этапах освоения ПНЛТ при продолжающемся клинически значимом кровотечении применялись открытые хирургические вмешательства, включая ушивание дефекта почки и нефрэктомию. За весь анализируемый период выполнено 14 нефрэктомий и 9 открытых вмешательств с ушиванием дефекта почки. По мере накопления опыта и развития рентгенэндоваскулярной хирургии основным органосохраняющим методом лечения сосудистых осложнений стала селективная эмболизация ветвей почечной артерии.

Всего за анализируемый период выполнено 43 селективные эмболизации. Начиная с 2013-2014 гг. отмечалось последовательное увеличение роли эндоваскулярного гемостаза одновременно со снижением необходимости выполнения открытых и органоуносящих вмешательств. В двух наблюдениях селективная эмболизация потребовалась после ранее выполненной люмботомии и

ушивания дефекта почки вследствие сохранения кровотока по артериовенозной фистуле, выявленной при ангиографическом исследовании (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Хирургическая коррекция геморрагических осложнений после перкутанной нефролитотрипсии в динамике (2008-2024 гг.)

Год	Количество операций	Нефр-эктомия	Ушивание дефекта почки	Селективная эмболизация	Только гемотрансфузия
2008	28	-	1	-	1
2009	61	1	2	-	2
2010	142	2	2	-	3
2011	267	3	-	2	3
2012	360	2	1	2	4
2013	427	2	1	3	4
2014	451	1	1	4	6
2015	461	1	-	5	7
2016	463	-	1	5	6
2017	420	1	-	4	6
2018	423	-	1	3	5
2019	501	-	-	3	7
2020	275	-	-	1	2
2021	382	-	-	2	4
2022	560	-	-	3	4
2023	561	1	-	3	5
2024	527	-	-	3	4
Всего	6309	14	9	43	73

Селективная эмболизация выполнялась через лучевой или бедренный артериальный доступ. После селективной катетеризации почечной артерии проводилась ангиография с определением локализации патологического кровотока, после чего выполнялась суперселективная окклюзия повреждённой сегментарной или более дистальной ветви. Основным эмболизирующим материалом являлись металлические спирали; в отдельных клинических ситуациях они применялись в сочетании с частицами PVA либо использовались другие варианты эмболизирующего материала. Принципиальным преимуществом суперселективного эндоваскулярного гемостаза являлась возможность

выключения из кровотока непосредственно повреждённой сосудистой ветви при сохранении перфузии большей части функционирующей почечной паренхимы. Как представлено на рисунке 3.1, селективная эмболизация сегментарных ветвей почечной артерии позволяет эффективно контролировать источник кровотечения при геморрагических осложнениях после ПНЛТ, сохраняя при этом функционирующую паренхиму почки.

Рисунок 3.1 - Селективная ангиография почечной артерии: эндоваскулярная эмболизация сегментарной ветви почечной артерии гемостатическими спиралями по поводу геморрагического осложнения после перкутанной нефролитотрипсии

В отдалённом периоде обследованы 32 пациента, перенёсших селективную эмболизацию сегментарных ветвей почечной артерии. Продолжительность наблюдения достигала 3 лет. Средняя расчётная СКФ через 1 месяц составляла 81,3

мл/мин/1,73 м², через 3 месяца - 83,5, через 6 месяцев - 84,4, через 1 год - 84,8 и через 3 года - 84,6 мл/мин/1,73 м². Средний размер почки в соответствующие сроки составлял 112, 110, 109, 110 и 110 мм. В наблюдаемой группе после селективной эмболизации не отмечалось прогрессирующего снижения расчётной СКФ или уменьшения размеров почки в течение трёхлетнего периода наблюдения (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Показатели расчётной скорости клубочковой фильтрации и размеров почки после эмболизации сегментарных ветвей почечной артерии

1 месяц	3 месяца	6 мясяцев	1 год	3 года	
СКФ средняя рассчетная	81,3	83,5	84,4	84,8	84,6
Размер почки (среднее) (мм)	112	110	109	110	110

Проведённый анализ позволяет рассматривать геморрагические осложнения ПНЛТ как неоднородную группу состояний, различающихся по механизму развития, тяжести и необходимому объёму лечения. Большинство геморрагических проявлений характеризовалось умеренным снижением уровня гемоглобина и не требовало инвазивной коррекции. Более выраженная кровопотеря наблюдалась при формировании нескольких перкутанных трактов, тогда как использование миниатюризированного доступа сопровождалось меньшим снижением Hb.

При развитии клинически значимого артериального кровотечения селективная ангиография с последующей суперселективной эмболизацией являлась органосохраняющим методом гемостаза. Переход к преимущественному использованию эндоваскулярных вмешательств в анализируемом периоде сопровождался уменьшением необходимости открытой хирургической коррекции и нефрэктомии.

Таким образом, снижение тяжести геморрагических осложнений при ПНЛТ определяется комплексным подходом, включающим рациональный выбор перкутанного доступа, использование миниатюризированных трактов при наличии технической возможности, обоснованное ограничение числа доступов, этапную тактику при сложных вмешательствах, динамический контроль уровня гемоглобина и своевременное применение рентгенэндоваскулярных методов гемостаза.

3.2.3. Воспалительные осложнения (гипертермия, обострение калькулёзного пиелонефрита)

Воспалительные осложнения являлись одними из наиболее часто регистрируемых в послеоперационном периоде.

При детальном анализе воспалительных осложнений установлено, что наиболее частым проявлением в раннем послеоперационном периоде было обострение пиелонефрита, регистрируемое в 13% случаев (820 пациентов) и соответствующее I-II классу по классификации Clavien-Dindo.

В большинстве случаев визуализировались признаки серозного воспаления, проявлявшиеся отёком паренхимы почки. Деструктивные формы пиелонефрита выявлены лишь у 0,1% пациентов.

Следует подчеркнуть, что ни в одном наблюдении развитие воспалительных осложнений не потребовало выполнения дополнительных инвазивных вмешательств, включая пункционное дренирование или декапсуляцию почки. У пациентов с послеоперационными инфекционно-воспалительными осложнениями проводилась антибактериальная терапия, начатая в предоперационном периоде либо назначенная в связи с развитием послеоперационного пиелонефрита. При необходимости осуществлялась коррекция антибактериальной терапии с учётом клинической картины и результатов бактериологического исследования. Дополнительных инвазивных вмешательств, включая пункционное дренирование

или декапсуляцию почки, не потребовалось. Проводились динамическое наблюдение и симптоматическая терапия. По классификации Clavien–Dindo зарегистрированные воспалительные осложнения соответствовали I–II степени тяжести.

3.2.4. Повреждение смежных органов при перкутанной нефролитотрипсии

Повреждение смежных органов относится к редким, но потенциально клинически значимым осложнениям перкутанной нефролитотрипсии. Возможность его развития определяется анатомической близостью почки к плевральной полости, толстой кишке, печени и селезёнке, а также направлением и уровнем формирования пункционного доступа. В анализируемой серии из 6309 перкутанных вмешательств повреждения смежных органов зарегистрированы в 26 наблюдениях, что составило 0,41%.

Наиболее часто отмечалось повреждение плевры - 20 случаев (0,32% от общего числа вмешательств). Повреждение толстой кишки зарегистрировано у 4 пациентов (0,06%). Повреждения селезёнки и печени наблюдались по одному разу - по 0,02% соответственно. Таким образом, абсолютное большинство осложнений данной группы было связано с плевральной полостью (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Структура повреждений смежных органов при перкутанной нефролитотрипсии

Вид повреждения	n	% от 6309	Доля среди повреждений смежных органов, %
Плевра	20	0,32	76,9
Толстая кишка	4	0,06	15,4
Селезёнка	1	0,02	3,8
Печень	1	0,02	3,8
Всего	26	0,41	100,0

Повреждения плевры представляют наиболее ожидаемую разновидность экстраренальных осложнений ПНЛТ с учётом анатомического расположения верхнего полюса почки и плеврального синуса. Наибольшее значение при их профилактике имеет планирование траектории пункции с учётом уровня XII ребра, положения диафрагмы и предполагаемого верхнечашечного доступа. Выявление плеврального осложнения в послеоперационном периоде требует оценки клинических проявлений и данных лучевых методов исследования с последующим выбором объёма коррекции в зависимости от его выраженности.

Повреждение толстой кишки зарегистрировано в 4 наблюдениях и относилось к значительно более редким осложнениям. Риск такого повреждения связан прежде всего с индивидуальными топографо-анатомическими особенностями расположения ободочной кишки относительно почки. Это подчёркивает значение предоперационной оценки данных компьютерной томографии не только с точки зрения размеров и локализации конкремента, но и для планирования безопасной траектории перкутанного доступа.

Повреждения селезёнки и печени являлись казуистически редкими и были зарегистрированы по одному наблюдению. Их возникновение также следует рассматривать преимущественно в контексте особенностей направления пункционного канала и взаимоотношения почки с соседними паренхиматозными органами.

В целом повреждения смежных органов составили 0,41% всех перкутанных вмешательств, что подтверждает их редкий характер. Вместе с тем потенциальная тяжесть подобных осложнений требует обязательной предоперационной оценки топографической анатомии по данным компьютерной томографии, рационального выбора чашечки и направления пункционного хода, а при верхнеполюсном и супракостальном доступе - особого контроля взаимоотношений пункционного тракта с плевральной полостью.

Полученные результаты дополняют общую оценку безопасности ПНЛТ в настоящем исследовании. В отличие от инфекционно-воспалительных и

геморрагических осложнений, развитие которых связано с сочетанием характеристик конкремента, состояния почечной паренхимы, микробной контаминации, внутрилоханочного давления и особенностей вмешательства, повреждение смежных органов в большей степени определяется топографо-анатомическими условиями и траекторией перкутанного доступа. Поэтому данный тип осложнений представляет самостоятельное направление профилактики в общей системе прогнозирования и предупреждения неблагоприятных исходов ПНЛТ.

3.3. Многоэтапные перкутанные вмешательства

При лечении пациентов со сложными по структуре конкрементами, в частности при коралловидном нефролитиазе К3-К4, нередко возникает необходимость выполнения многоэтапных перкутанных вмешательств. В случаях сохранения резидуальных фрагментов размером 4 мм и более по данным контрольного обследования после первичного вмешательства применялась staged-тактика лечения.

В группу повторных вмешательств ретроспективно включены 250 пациентов, у которых первым этапом выполнялась перкутанная нефролитотрипсия.

Наиболее часто выполняемым этапом лечения после первичной ПНЛТ являлось повторное перкутанное вмешательство, которое было выполнено у 65% пациентов данной группы. Выбор повторной ПНЛТ был обусловлен необходимостью прекращения первичного вмешательства при длительном времени операции, снижении качества визуализации, необходимости выполнения нескольких дополнительных доступов, а также при повышенном риске манифестации калькулёзного пиелонефрита. В подобных клинических ситуациях запланированный перерыв рассматривался как элемент стратегии, направленной на повышение безопасности пациента.

Эффективность повторных перкутанных вмешательств была высокой и достигала 93% случаев.

В 5% наблюдений в качестве второго этапа лечения применялась дистанционная ударно-волновая литотрипсия. Данный метод использовался при наличии резидуальных фрагментов размером от 4 до 10 мм. Эффективность первого сеанса ДУВЛТ в данной группе составила до 90%, при этом необходимость в проведении повторных сеансов возникала лишь у 10% пациентов.

Фиброкаликолитотрипсия являлась относительно новым методом воздействия на конкремент и, в связи с этим, применялась реже по сравнению с вышеописанными методиками. Тем не менее данный подход продемонстрировал высокую эффективность при наличии резидуальных фрагментов размером до 15 мм и в большинстве случаев позволял достичь клинически значимого эффекта без необходимости выполнения повторных перкутанных вмешательств.

3.4. Итоги клинического анализа результатов перкутанной нефролитотрипсии

Проведённый анализ результатов лечения 6309 пациентов, перенёсших перкутанную нефролитотрипсию в период с 2008 по 2024 гг., позволил проследить эволюцию перкутанных технологий и сформировать комплексный, клинически обоснованный подход к лечению сложных форм нефролитиаза.

Внедрение мини-перкутанных доступов привело к перераспределению сложных вмешательств в сторону менее травматичных технологий, что позволило безопасно выполнять мультидоступные операции при сохранении высокой эффективности лечения.

Выбор метода литотрипсии оказывает существенное влияние на продолжительность вмешательства, частоту резидуальных фрагментов и профиль послеоперационных осложнений. Пневматическая литотрипсия сохраняет высокую эффективность при плотных конкрементах, однако сопровождается более

выраженными геморрагическими проявлениями. Лазерные методы (гольмиевая и тулиевая литотрипсия) демонстрируют стабильные показатели эффективности и более благоприятный профиль безопасности, особенно при использовании мини-перкутанных доступов.

Анализ осложнений показал, что большинство из них относится к I-II классу по классификации Clavien-Dindo и успешно купируется консервативной терапией. Геморрагические осложнения в большинстве случаев носили управляемый характер. Ключевыми факторами риска их развития являлись воспалительные изменения, обструкция мочевых путей, высокая плотность и сложная конфигурация конкрементов, а также необходимость выполнения мультидоступных вмешательств. Внедрение staged-тактики с предварительным дренированием полостной системы почки позволило снизить риск геморрагических и воспалительных осложнений у пациентов со сложными формами нефролитиаза. Применение многоэтапных перкутанных вмешательств обеспечивало высокую эффективность лечения при одновременном повышении безопасности, особенно в условиях длительных и технически сложных операций.

Особое значение в коррекции геморрагических осложнений приобрели рентгенэндоваскулярные методы гемостаза. Селективная эмболизация почечных сосудов позволила существенно сократить частоту органоуносящих операций и сохранить функцию почки у подавляющего большинства пациентов, что отражает эволюцию тактики лечения в сторону органосохраняющих и минимально инвазивных подходов.

Сопоставление геморрагических и инфекционно-воспалительных осложнений показало наличие общих клинико-патогенетических предпосылок их развития. Микробная контаминация и воспалительные изменения почки в сочетании с нарушением уродинамики и микроциркуляции формируют неблагоприятный фон, на котором интраоперационная механическая травма может сопровождаться более выраженной кровопотерей, а повышение внутрилоханочного давления - реализацией инфекционно-воспалительного ответа.

Это позволяет рассматривать оба типа осложнений в рамках единой прогностической концепции, не отождествляя их механизмы и не предполагая прямой причинной зависимости между ними.

Таким образом, результаты собственных исследований подтверждают, что индивидуализированный выбор доступа, метода литотрипсии и тактики вмешательства, основанный на характеристиках конкремента и клиническом состоянии пациента, является ключевым фактором повышения эффективности и безопасности перкутанных вмешательств при нефролитиазе.

Несмотря на эволюцию перкутанных технологий, снижение травматичности вмешательств и существенное уменьшение тяжёлых геморрагических осложнений, частота воспалительных осложнений остаётся клинически значимой и составляет 13% (820 пациентов) от общего числа выполненных вмешательств.

Следует подчеркнуть, что именно обострение калькулёзного пиелонефрита рассматривалось в настоящем исследовании как конечная точка, отражающая развитие клинически значимого инфекционно-воспалительного осложнения в послеоперационном периоде.

Анализ динамики хирургической тактики показал, что совершенствование техники доступа, внедрение мини-перкутанных технологий, снижение частоты мультидоступных вмешательств и активное применение эндоваскулярных методов гемостаза не сопровождались пропорциональным снижением частоты воспалительных осложнений.

Данное обстоятельство свидетельствует о том, что патогенез послеоперационного пиелонефрита определяется не только техническими аспектами вмешательства, но и более сложным взаимодействием инфекционного субстрата, уродинамических нарушений и внутрипочечных гемодинамических изменений.

Таким образом, выявленная сохраняющаяся частота воспалительных осложнений обосновывает необходимость углублённого анализа

микробиологических, уродинамических и гемодинамических факторов риска и послужила основанием для последующих этапов настоящего исследования.

При этом клинические проявления воспалительного процесса не всегда коррелируют с традиционными микробиологическими данными, а стандартные подходы к антибактериальной профилактике и терапии не во всех случаях позволяют достичь прогнозируемого эффекта. Данное обстоятельство указывает на необходимость более глубокого анализа микробного фактора в патогенезе воспалительных осложнений после перкутанных вмешательств.

В связи с этим следующим этапом исследования явилось изучение микробиома мочевых путей у пациентов с нефролитиазом и калькулёзным пиелонефритом, а также его роли в развитии и течении воспалительных осложнений в периоперационном периоде.

ГЛАВА 4. РОЛЬ МИКРОБИОМА В РАЗВИТИИ КАЛЬКУЛЁЗНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

4.1. Теоретическое обоснование исследования микробиома

Несмотря на совершенствование хирургических технологий и тактики перкутанных вмешательств, воспалительные осложнения остаются одной из наиболее частых проблем при лечении пациентов с нефролитиазом. Клинические проявления калькулёзного пиелонефрита, включая гипертермию и лабораторные признаки воспаления, нередко сохраняются или манифестируют в послеоперационном периоде даже при адекватном восстановлении оттока мочи и отсутствии выраженных интраоперационных осложнений.

Традиционный подход к диагностике инфекции мочевых путей основан на культуральном исследовании мочи, полученной из мочевого пузыря. Однако клинический опыт показывает, что результаты стандартных посевов не всегда коррелируют с выраженностью воспалительной реакции и тяжестью течения пиелонефрита, особенно у пациентов с нефролитиазом и длительно существующей обструкцией мочевых путей.

В последние годы внимание исследователей привлекает роль микробиома мочевых путей, рассматриваемого не только как совокупность потенциальных патогенов, но и как сложная микробная экосистема, способная поддерживать хроническое воспаление и влиять на клиническое течение заболевания. Особый интерес представляет изучение микробного состава не только мочи, но и лоханочного содержимого, а также поверхности и структуры конкрементов, которые могут служить резервуаром микробных сообществ.

В этой связи представляется актуальным комплексное микробиологическое исследование различных биотопов мочевых путей у пациентов с нефролитиазом, включающее как традиционные культуральные методы, так и молекулярно-

генетические подходы. Такой подход позволяет более полно оценить роль микробного фактора в развитии калькулёзного пиелонефрита и воспалительных осложнений в периоперационном периоде.

4.2. Анализ микробной флоры у пациентов с конкрементами почек

В 2021 году, с учётом временного перепрофилирования урологических отделений для оказания помощи пациентам с COVID-19 и периодических карантинных ограничений, было выполнено 2563 бактериологических исследования. В последующие годы объём исследований соответствовал стандартной нагрузке стационара и составил 3386 исследований в 2022 г., 3894 - в 2023 г. и 3614 - в 2024 г.

Следует отметить, что в клинику урологии госпитализируются пациенты из различных регионов Российской Федерации, значительная часть которых ранее перенесли оперативные вмешательства и получала антибактериальную терапию на амбулаторном этапе, что могло оказывать влияние на микробиологические показатели.

Частота положительных результатов культурального исследования мочи в исследуемый период представлена в таблицах А1 - А4 (Приложение А). В 2021 году положительные посевы зарегистрированы у 889 пациентов, что составило 34,7% от общего числа исследований. В 2022 году положительные результаты выявлены в 1071 случае (31,6%), в 2023 году - в 1186 случаях (30,5%), в 2024 году - в 1224 случаях (33,9%).

Соотношение положительных и отрицательных результатов культурального исследования мочи у пациентов с мочекаменной болезнью в 2021-2024 гг. представлено на рисунке 4.1.

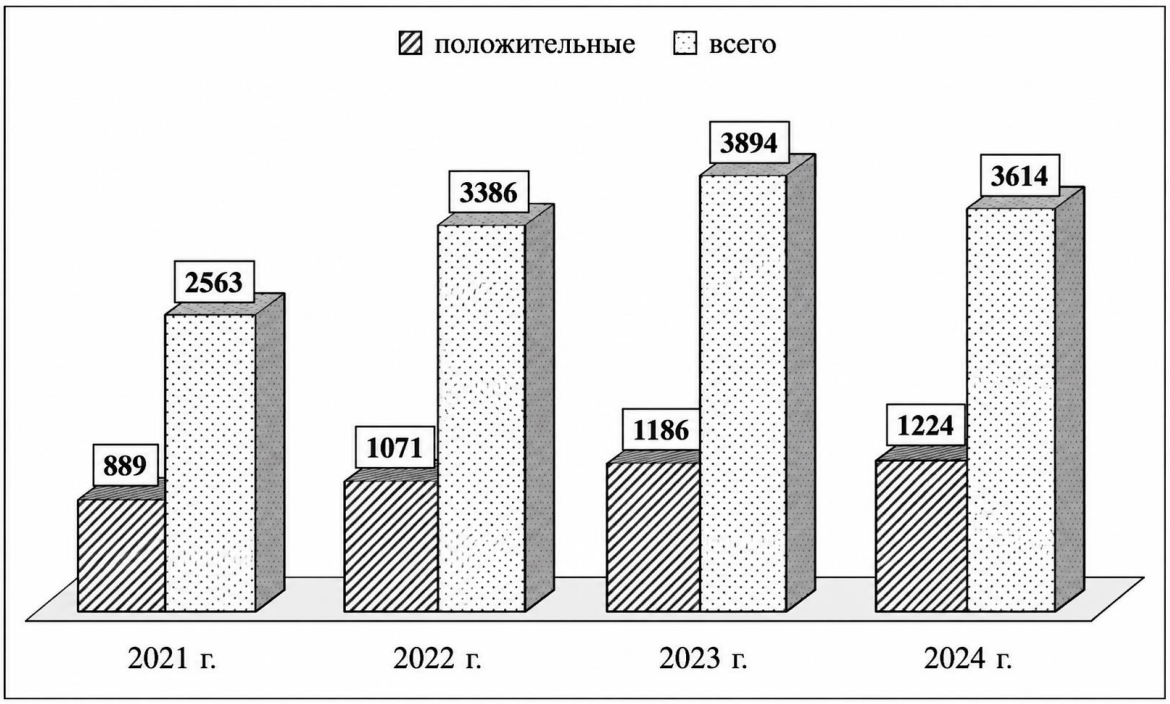


Рисунок 4.1 - Соотношение положительных результатов к общему количеству выполненных посевов у пациентов с мочекаменной болезнью в 2021-2024гг

Анализ спектра выявляемых возбудителей показал, что ведущую роль в микробном пейзаже пациентов с мочекаменной болезнью занимала Escherichia coli, которая определялась в 43% случаев. Второе место по частоте выявления занимал Enterococcus faecalis (21%), третье - Klebsiella pneumoniae (15%). Pseudomonas aeruginosa выявлялась в 5% случаев. Остальные микроорганизмы встречались значительно реже и представлены на диаграмме (Рисунок 4.2).

Учитывая, что пациенты клиники урологии поступают из различных регионов Российской Федерации, был выполнен анализ региональных особенностей микробного пейзажа. Основную часть обследованных составили жители Саратовской, Пензенской и Волгоградской областей. При сопоставлении данных установлено, что при сохранении общего спектра ведущих возбудителей имелись определённые региональные различия. Так, у пациентов из Пензенской области реже выявлялся Enterococcus faecalis, при этом чаще регистрировались Klebsiella pneumoniae и Escherichia coli. У пациентов из Саратовской области,

напротив, отмечалась более высокая частота выявления Enterococcus faecalis по сравнению со средними показателями.

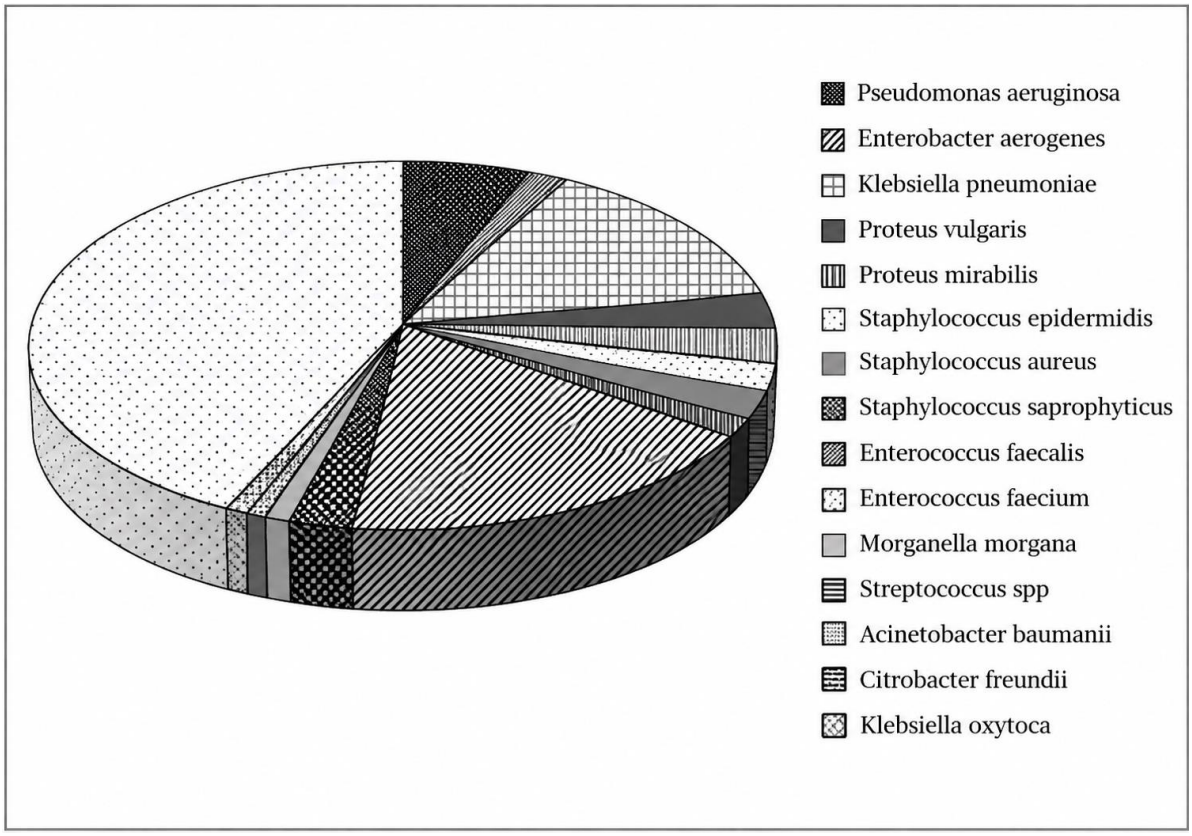


Рисунок 4.2 - Структура микробного пейзажа мочевых путей у пациентов с мочекаменной болезнью по данным культурального исследования мочи (2021-2024 гг.)

В целом за исследуемый период структура микробного пейзажа у пациентов с мочекаменной болезнью оставалась относительно стабильной. Для наглядности динамика выявления четырёх основных микроорганизмов представлена на соответствующих рисунках 4.3(а-г).

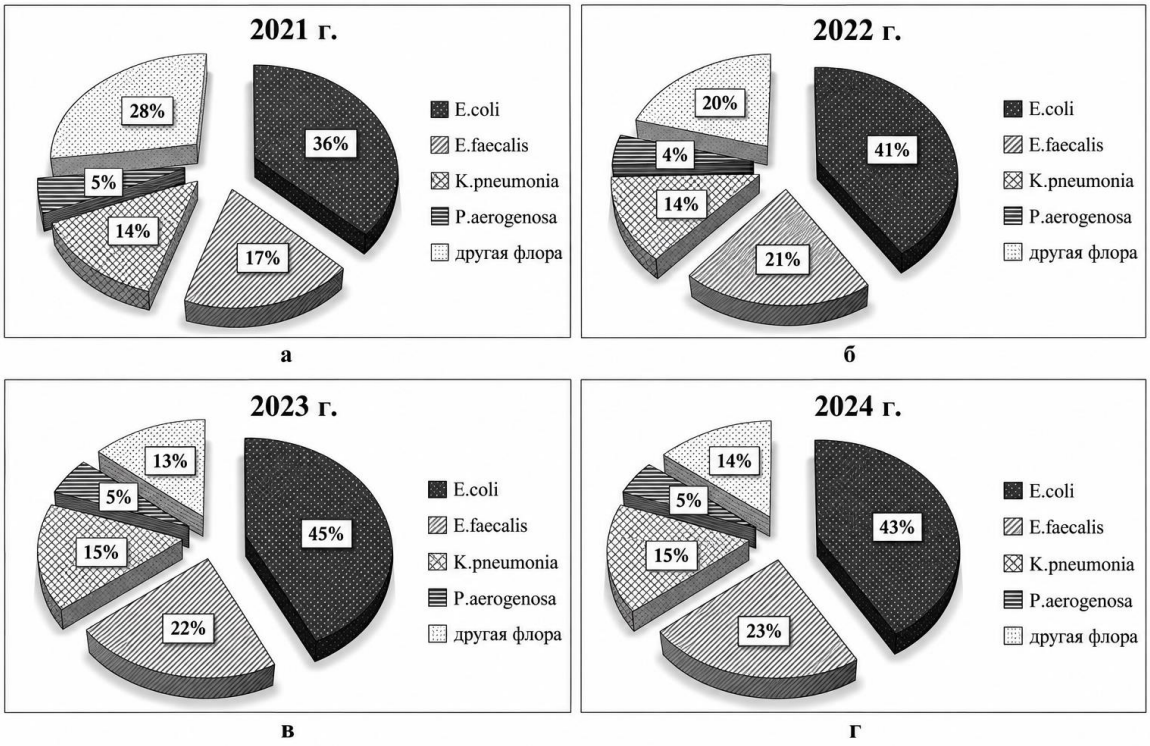


Рисунок 4.3- Структура микробного пейзажа мочевых путей у пациентов с мочекаменной болезнью по данным культурального исследования мочи в 2021-2024 (а-г)

4.3. Антибиотикорезистентность возбудителей при мочекаменной болезни

Антибиотикорезистентность является одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины и в последние годы приобретает всё большее значение в урологической практике. Массовое и нередко нерациональное применение антибактериальных препаратов, особенно в период пандемии COVID-19, привело к изменению микробного пейзажа и росту устойчивости возбудителей инфекций мочевых путей, в том числе у пациентов с мочекаменной болезнью.

Данные по устойчивости указанных микроорганизмов к основным группам антимикробных препаратов в динамике представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Антибактериальная резистентность (%) наиболее часто высеваемых микроорганизмов у пациентов с мочекаменной болезнью к основным антимикробным препаратам (2021-2024 гг.)

	Год	Ципрофлоксацин	Амикацин	Цефтазидим	Левофлоксацин	Цефтриаксон	Гентамицин	Ампициллин	Нитрофурантоин
E.coli	2021	41,9	3	66,1	22,3	59,1			12,1
	2024	50,6	11,7	64,8	47,7	59,2			16,5
E.faecalis	2021	71,8					57,1	88,2	4,1
	2024	71,8					48,2	96,8	7,1
Klebsiella pneumoniae	2021	67,8	21,2	87	41,8				50,7
	2024	67,5	9,8	73,2	66,5				56,5
Pseudomonas aeruginosa	2021	47,1	13,7	90,2					
	2024	48,3	10	92,3					

Анализ суммарных данных показал, что за период 2021-2024 гг. общее число положительных культуральных исследований составило 4370, что соответствует 32,5% от общего количества выполненных посевов. Анализ антибиотикорезистентности основных уропатогенов выявил неоднородную динамику устойчивости к различным антимикробным препаратам.

Наиболее неблагоприятная ситуация отмечена в отношении фторхинолонов. При применении ципрофлоксацина резистентность выявлена у 1363 из 3144 протестированных изолятов, что составило 43,4%. Наиболее высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину зарегистрирован у Enterococcus faecalis (69,5%) и Klebsiella pneumoniae (64,8%). У Escherichia coli резистентность к данному препарату составила 44%. В то же время у Staphylococcus aureus, Staphylococcus saprophyticus и Staphylococcus epidermidis устойчивость к ципрофлоксацину не

выявлялась, что, однако, имеет ограниченное клиническое значение в связи с относительно низкой частотой их обнаружения.

Аналогичный профиль устойчивости отмечен и для левофлоксацина, при котором суммарная резистентность по всем микроорганизмам составила 29,1%. Наиболее выраженная устойчивость зарегистрирована у Klebsiella pneumoniae (59,2%) и Escherichia coli (39,9%), тогда как у стафилококков и стрептококков резистентность отсутствовала. В отличие от ципрофлоксацина, Enterococcus faecalis сохранял чувствительность к левофлоксацину. К норфлоксацину наибольшая устойчивость отмечена у Enterococcus faecalis (71,3%) и Enterococcus faecium (71,6%).

При анализе группы цефалоспоринов III поколения (цефтазидим и цефтриаксон) установлено, что устойчивость к цефтриаксону в целом составила 41,5%. Наиболее низкая активность препарата отмечена в отношении Escherichia coli, резистентность которой составила 56,3%. У Klebsiella pneumoniae устойчивость достигала 57,1%.

Следует отметить, что рекомендации Европейской ассоциации урологов предусматривают ограничения эмпирического применения фторхинолонов при инфекциях мочевых путей с учётом клинической формы заболевания, предшествующей антибактериальной терапии и локальных показателей антибиотикорезистентности. В частности, фторхинолоны не рекомендуются для эмпирического лечения системных инфекций мочевых путей у пациентов урологических отделений, а также у лиц, получавших препараты данной группы в течение предшествующих 6 месяцев [158]. Установленные в настоящем исследовании высокие показатели резистентности ведущих уропатогенов к фторхинолонам дополнительно ограничивают возможности их эмпирического применения у пациентов с мочекаменной болезнью.

4.4. Диагностическая ценность посевов мочи из различных отделов мочевой системы и конкрементов

Одним из ключевых вопросов настоящего исследования являлась оценка диагностической значимости культурального исследования мочи, полученной из различных отделов мочевыделительной системы и фрагментов конкрементов. В клинической практике наиболее часто используется посев мочи, собранной пациентом из мочевого пузыря, однако известно, что микробный спектр и титр микроорганизмов в пузырной моче не всегда отражают истинную микробиологическую ситуацию в почке и структуре конкремента.

Снижение концентрации микроорганизмов в пузырной моче может быть обусловлено разбавлением за счёт продукции мочи контралатеральной почкой, а также частичным вымыванием бактериальной флоры, что потенциально приводит к занижению диагностической значимости данного метода и, как следствие, к некорректному выбору антибактериальной терапии.

Анализ результатов культуральных исследований показал наличие закономерных различий в частоте выявления микроорганизмов в зависимости от источника забора материала. Всего было проанализировано 972 образца биологического материала, из которых положительными оказались 372 (38,3%) посева. При этом число пациентов, у которых хотя бы один из трёх образцов был положительным, составило 172 (53,1%), что достоверно превышает частоту положительных результатов при исследовании исключительно пузырной мочи, где данный показатель за 2021-2024 гг. варьировал от 30,46% до 34,7% ($p < 0,05$).

Следует отметить, что у отдельных пациентов положительные результаты выявлялись одновременно в нескольких биотопах - мочевом пузыре, лоханке почки и конкременте.

Распределение положительных культуральных результатов зависело от источника биологического материала. При исследовании мочи из мочевого пузыря

положительные посевы зарегистрированы в 103 (31,8%) случаях, лоханочной мочи - в 121 (37,3%) случае, конкрементов - в 148 (45,7%) случаях.

Таким образом, наибольшая частота выявления микроорганизмов отмечена при культуральном исследовании конкрементов, промежуточная - при исследовании лоханочной мочи, наименьшая - при исследовании пузырной мочи. Полученные результаты свидетельствуют о дополнительной информативности исследования материала из верхних мочевых путей и конкрементов при комплексной микробиологической оценке пациентов с нефролитиазом.

Доля положительных результатов культурального исследования в зависимости от источника биологического материала представлена на рисунке 4.4.

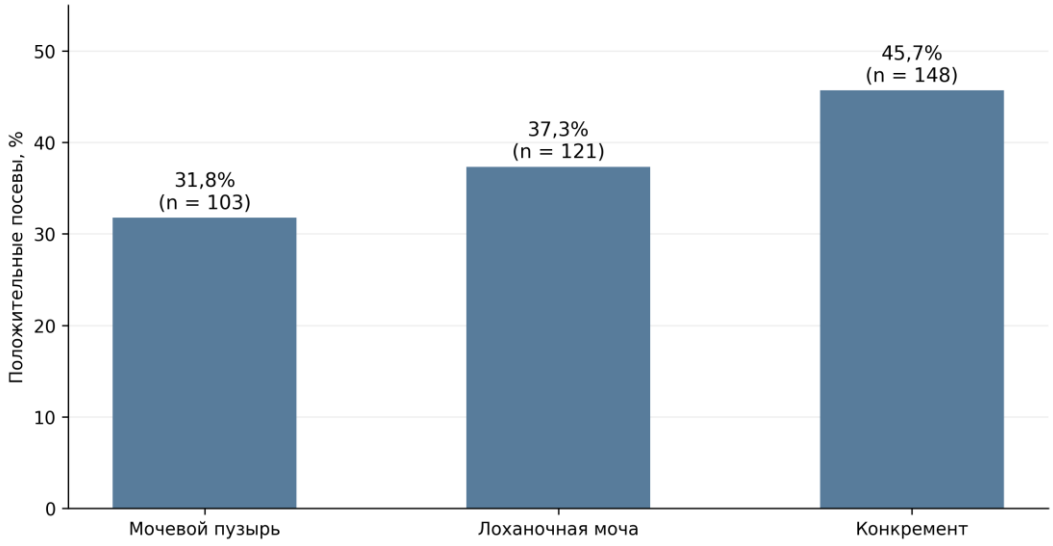


Рисунок 4.4 - Доля положительных результатов культурального исследования в зависимости от источника биологического материала у пациентов с мочекаменной болезнью

По данным литературы, наибольшая частота выявления микроорганизмов, как правило, регистрируется при посевах лоханочной мочи (40-60%), несколько реже - при исследовании мочи из мочевого пузыря (30-50%), и наименьшая - при посевах конкрементов (20-30%), что, вероятно, связано с техническими сложностями выделения микрофлоры из структуры камня.

В отличие от опубликованных данных, в настоящем исследовании выявлена более высокая диагностическая ценность посевов лоханочной мочи и, особенно,

конкрементов по сравнению с пузырной мочой. Данное расхождение, вероятно, обусловлено строгими критериями включения и исключения пациентов, а также особенностями методики забора и обработки биологического материала.

В отдельных случаях (11 наблюдений; 3,4%) отмечено наличие положительного посева мочи при отрицательных результатах исследования конкремента у одного и того же пациента. Указанные наблюдения не оказали существенного влияния на общую статистику и, вероятно, могут быть связаны с техническими особенностями транспортировки, подготовки образцов или условий роста микроорганизмов.

Химический состав конкрементов оценивали с учётом преобладающего минерального компонента. В зависимости от компонента, составлявшего наибольшую долю минерального состава уролита, выделены три группы: конкременты с преобладанием оксалатов кальция - 189 (58,3%) образцов; конкременты с преобладанием мочевой кислоты - 90 (27,8%) образцов; конкременты с преобладанием карбонат-апатита - 45 (13,9%) образцов. Всего исследовано 324 конкремента.

При анализе результатов культурального исследования фрагментов конкрементов положительный рост микроорганизмов был получен в 148 (45,7%) случаях, отрицательный - в 176 (54,3%).

Распределение положительных посевов в зависимости от химического состава конкрементов представлено в таблице 4.2

Таблица 4.2 - Частота положительных посевов конкрементов в зависимости от их химического состава

Химический состав	Положительные посевы
Оксалат кальция (n = 189)	73 (38,6%)
Соли мочевой кислоты (n = 90)	30 (33,3%)
Карбонапатиты (n = 45)	45 (100%)

Полученные данные свидетельствуют о том, что значительная доля положительных культуральных результатов выявляется в группе оксалатных

конкрементов, которые традиционно относятся к «неинфекционным» камням. Аналогичная тенденция отмечена и в группе конкрементов, состоящих из солей мочевой кислоты. В группе конкрементов, ассоциированных с инфекцией, положительный рост микроорганизмов был получен во всех наблюдениях [27].

Таким образом, стандартное культуральное исследование мочи, собранной из мочевого пузыря, не позволяет в полной мере оценить наличие и активность инфекционного процесса в мочевой системе. Целенаправленный забор мочи из лоханки почки повышает диагностическую ценность исследования, однако наибольшую информативность демонстрирует микробиологическое исследование удалённого конкремента.

На следующем этапе исследования был проанализирован спектр микроорганизмов, выявляемых при культуральном исследовании фрагментов конкрементов. По частоте выявления микробный пейзаж конкрементов в целом соответствовал спектру микроорганизмов, определяемых при исследовании мочи, однако имел ряд принципиальных отличий.

Наиболее часто при культуральном исследовании конкрементов выявлялись Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa и Streptococcus haemolyticus. В отдельных образцах регистрировался рост нескольких видов микроорганизмов.

Частота выявления основных возбудителей в абсолютных значениях представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Частота выявления микроорганизмов при культуральном исследовании конкрементов

Возбудитель	Частота выявления
Enterococcus faecalis	48 (29,1%)
Streptococcus haemolyticus	30 (18,2%)
Pseudomonas aeruginosa	36 (21,8%)
Klebsiella pneumoniae	24 (14,5%)
Proteus mirabilis	15 (9,1%)
Escherichia coli	12 (7,3%)
Примечание: Процент рассчитан от общего числа выделенных микроорганизмов (n = 165). При культуральном исследовании 148 конкрементов с положительным результатом в отдельных образцах выявлялось более одного вида микроорганизмов	

Наиболее часто выявляемым микроорганизмом в структуре конкрементов оказался Enterococcus faecalis, тогда как Escherichia coli, доминирующая при исследовании пузырной мочи, при анализе конкрементов диагностировалась значительно реже.

Полученные данные подтверждают принципиальное различие микробного пейзажа мочи и конкрементов и указывают на роль уролитов как резервуара микробных сообществ, способствующих персистированию инфекции и развитию воспалительных осложнений у пациентов с мочекаменной болезнью.

4.5. Результаты секвенирования гена 16S рРНК

Ограниченная частота успешной амплификации гена 16S рРНК обусловлена низкой микробной биомассой в образцах с отрицательным культуральным результатом, в связи с этим секвенирование было выполнено не во всех собранных образцах.

Для молекулярно-генетического исследования были отобраны 222 образца биологического материала с отрицательными результатами культурального исследования.

Успешная амплификация гена 16S рРНК была достигнута в 27 образцах, что составило 12,2% от общего числа исследованных проб. Следует подчеркнуть, что секвенированию подвергались исключительно образцы с отрицательным культуральным анализом, что принципиально ограничивало микробную биомассу и изначально снижало вероятность успешной амплификации.

Полученные данные свидетельствуют о том, что даже при отрицательных результатах стандартного культурального анализа в ряде случаев сохраняется бактериальная ДНК, выявляемая методом секвенирования, что отражает более высокую аналитическую чувствительность молекулярно-генетического подхода при сопоставимой пробоподготовке.

Анализ источников биологического материала показал, что положительные результаты секвенирования гена 16S рРНК наиболее часто выявлялись в образцах конкрементов - в 14 случаях. Положительные результаты секвенирования лоханочной мочи зарегистрированы в 8 случаях, мочи из мочевого пузыря - в 5 случаях.

При анализе суммарного количества положительных проб и общего числа полученных считываний в зависимости от химического состава конкрементов установлено, что наибольшая микробная нагрузка регистрировалась в оксалатных конкрементах. Минимальное количество бактериальной ДНК выявлялось в уратных камнях.

Таким образом, с учётом данных секвенирования гена 16S рРНК, оксалатные конкременты характеризуются более высокой степенью микробной контаминации по сравнению с уратными, даже при отсутствии роста микроорганизмов при стандартном культуральном исследовании.

4.6. Влияние микробиома мочи/конкремента на риск послеоперационных осложнений

Для углублённого исследования микрофлоры была выделена подгруппа из 324 пациентов, которым была выполнена мини-перкутанная нефролитотрипсия. По результатам культурального исследования у 172 (53,1%) пациентов выявлен положительный рост микроорганизмов хотя бы в одном из трёх исследованных биотопов, тогда как у 152 (46,9%) пациентов все три посева были отрицательными. Положительный рост микроорганизмов из конкремента оперируемой почки выявлен у 148 пациентов, из лоханки - у 121, из мочи, собранной из мочевого пузыря, - у 103 пациентов. Следует отметить, что у одного и того же пациента положительные результаты могли быть получены одновременно из нескольких источников. Сравнительная характеристика послеоперационных показателей представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4 - Послеоперационные клинико-лабораторные показатели в зависимости от выявления микроорганизмов в различных биотопах мочевых путей

Группа	n	Гипертермия, n (%)	Лейкоциты,1-е сутки, ×10⁹/л	Лейкоциты,3-и сутки, ×10⁹/л	Лейкоциты,6-е сутки, ×10⁹/л	ΔHb, г/л	ΔСКФ*	ПН, n (%)
Лоханочная моча +	121	101 (83,5%)	12,8 ± 4,1	11,2 ± 3,3	8,3 ± 2,2	−15	−5	85 (70,2 %)
Конкремент +	148	121 (81,8%)	12,3 ± 3,7	10,9 ± 3,6	7,9 ± 2,4	−12	−5	117 (79,1 %)
Пузырная моча +	103	74 (71,8%)	10,4 ± 4,1	9,1 ± 3,2	6,5 ± 2,9	−10	−3	60 (58,3 %)
Все три посева отрицательные	152	54 (35,5%)	9,2 ± 2,1	8,3 ± 1,7	6,3 ± 0,9	−6	−3	54 (35,5 %)

Примечание: Группы с положительными посевами не являются взаимоисключающими: у одного пациента положительные результаты могли выявляться в нескольких биотопах. Процентные значения рассчитаны от числа пациентов в соответствующей строке. ПН - послеоперационный пиелонефрит; Hb -гемоглобин; СКФ -расчётная скорость клубочковой фильтрации

Анализ температурной реакции в послеоперационном периоде показал, что наибольшая частота гипертермии отмечалась у пациентов с положительными посевами из конкремента и лоханки - 81,7% и 83,5% соответственно. В группе с положительным посевом мочи из мочевого пузыря гипертермия регистрировалась значительно реже (71,8%), тогда как у пациентов со стерильными посевами данный показатель составил 35,5%. Полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте послеоперационной гипертермии у пациентов с микробной контаминацией верхних мочевых путей и конкрементов.

Выраженность лейкоцитоза в раннем послеоперационном периоде также зависела от локализации инфекционного очага. Наиболее высокие значения уровня лейкоцитов крови на 1-е сутки после операции отмечались у пациентов с положительными посевами из лоханки и конкремента. Анализ динамики

лейкоцитоза на 3-и и 6-е сутки показал более медленное снижение показателей при наличии инфекции в почке и структуре камня по сравнению с пациентами, у которых инфекция ограничивалась мочевым пузырём, а также с группой со стерильными посевами ($p < 0,05$).

Снижение уровня гемоглобина в послеоперационном периоде было более выраженным у пациентов с положительными посевами из лоханки и конкремента по сравнению с другими группами.

Изменения расчётной скорости клубочковой фильтрации, определяемой по формуле CKD-EPI, также имели статистически значимые различия в зависимости от локализации микробной контаминации. Наибольшее снижение СКФ отмечалось у пациентов с положительными посевами из лоханки и конкремента, тогда как при инфекции, ограниченной мочевым пузырём, а также при стерильных посевах, изменения носили менее выраженный характер.

Таким образом, положительные результаты культурального исследования лоханочной мочи и конкрементов сопровождались более высокой частотой послеоперационного пиелонефрита и гипертермии, более выраженными изменениями лабораторных показателей воспаления, а также большим снижением уровня гемоглобина и расчётной скорости клубочковой фильтрации по сравнению с пациентами с отрицательными результатами всех трёх посевов. Полученные данные указывают на клиническую значимость микробной контаминации верхних мочевых путей и конкрементов при оценке риска послеоперационных осложнений перкутанной нефролитотрипсии.

4.7. Клиническое значение микробиологических факторов и их роль в прогнозировании послеоперационного пиелонефрита

Проведённое исследование позволило установить клиническую значимость микробиологических особенностей различных биотопов мочевых путей в оценке риска развития послеоперационного пиелонефрита у пациентов с нефролитиазом

Показано, что стандартное культуральное исследование мочи из мочевого пузыря не в полной мере отражает истинную микробиологическую ситуацию в почке и структуре конкремента. Частота выявления микроорганизмов достоверно выше при исследовании конкремента и лоханочной мочи (45,7% и 37,3% соответственно против 31,8% для пузырной мочи; $p < 0,05$).

Установлено, что микробная контаминация конкрементов выявляется не только при инфекционно-ассоциированных камнях (карбонапатитах), но и при оксалатных уролитах и уролитах, состоящих из солей мочевой кислоты, что свидетельствует о роли камня как биологического субстрата для персистенции микробных сообществ.

Анализ послеоперационных исходов показал, что наиболее высокая частота послеоперационного пиелонефрита отмечалась у пациентов с положительными посевами конкремента (79,1%) и лоханочной мочи (70,2%), тогда как при отрицательных результатах всех трёх посевов данный показатель составил 35,5%. Полученные данные свидетельствуют о необходимости учитывать не только факт выявления микроорганизмов, но и биотоп, в котором они обнаружены, при оценке риска послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений

Таким образом, при оценке риска развития послеоперационного пиелонефрита наряду с фактом микробной контаминации необходимо учитывать её анатомическую локализацию, особенно выявление микроорганизмов в лоханочной моче и конкрементах

Полученные данные послужили основанием для выделения микробиологических факторов, характеризующих наличие и сочетания положительных результатов культурального исследования лоханочной мочи и конкремента, с целью последующего включения в многофакторную прогностическую модель послеоперационного пиелонефрита. Результаты главы 4 послужили основой для включения микробиологических факторов в структуру многофакторной прогностической модели, представленной в главе 10.

ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

5.1. Обоснование и дизайн исследования

Исследование выполнено на самостоятельной проспективной когорте пациентов с мочекаменной болезнью, перенёсших перкутанную нефролитотрипсию в клинике урологии СГМУ в период с 2020 по 2023 годы.

В рамках исследования определялись уровни молекулы повреждения почек-1 (TIM-1), протромбина, фибронектина, остеопонтина, матриксного Gla-белка, уромодулина, интерлейкина-8 (IL-8), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного пептида-1 (MCP-1), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF).

Исходные уровни биомаркеров определялись до оперативного вмешательства, а также в динамике послеоперационного периода - на 7-е и 30-е сутки. Для анализа использовались образцы сыворотки крови и мочи.

5.2. Исходные уровни биомаркеров воспаления, повреждения и ремоделирования почечной ткани

Пациенты основной группы были распределены на две подгруппы в зависимости от вида оперативного вмешательства: перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ) и мини-перкутанная нефролитотрипсия (мПНЛТ), по 60 пациентов в каждой. Выделенные группы были сопоставимы по исходным уровням исследуемых биомаркеров воспаления, фиброза, почечного ремоделирования и повреждения ($p > 0,05$), что позволило использовать их для последующего сравнительного анализа динамики показателей.

Исходные уровни биомаркеров сыворотки крови представлены в таблице 5.1, мочевые в таблице 5.2.

Таблица 5.1 - Уровни маркеров сыворотки крови до оперативного вмешательства, Me [25%,75%]

Биомаркер	Группа ПНЛТ (1)	Группа мПНЛТ (2)	Контрольная группа (3)	p
Уромодулин, пг/мл	2077,51 [2028,88-2091,19]	2080 [2031-2092]	2134 [2078-2200]	p1-2=0,644; p1-3=0,0008; p2-3=0,0009
GLA-белок, нг/мл	3,64 [2,52-8,72]	3,6 [2,5-8]	1,3 [1,12-1,65]	p1-2=0,7686; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
Протромбин, нг/мл	41,52 [24,11-58,08]	42 [30,2-46,11]	2,3 [1,35-3,1]	p1-2=0,475; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
Остеопонтин, пг/мл	18156,2 [14929,6-27945,2]	18564 [15678,2-23124,4]	3754 [2399,5-4686]	p1-2=0,585; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
Fn, нг/мл	179,1 [148,4-187,9]	178 [171-383]	112 [103,5-125]	p1-2=0,6582; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
TIM-1, пг/мл	472,37 [285,46-1370,82]	476 [287-1370]	178 [145,5-239,5]	p1-2=0,9665; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
VEGF, пг/мл	464,88 [429,2-533,4]	458,13 [453,15-468,55]	89,95 [78,85-117,45]	p1-2=0,5546; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
MCP-1, пг/мл	283,99 [217,8-302,52]	288,48 [267,9-300,303]	242 [222-353]	p1-2=0,6534; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
IL-8, пг/мл	11,22 [10,13-12,59]	11,34 [10,37-12,43]	8,55 [7,9-8,8]	p1-2=0,508; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
G-CSF, пг/мл	7,95 [7,26-9,32]	7,89 [7,31-9,32]	7,22 [6,6-7,8]	p1-2=0,1245; p1-3=0,0025; p2-3=0,0006
GM-CSF, пг/мл	4,3 [4,09-4,76]	4,5 [4,27-4,87]	0,9 [0,78-1,13]	p1-2=0,0722; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
Примечание: p1-2 - сравнение групп ПНЛТ и мПНЛТ; p1-3 - сравнение группы ПНЛТ с контрольной; p2-3 - сравнение группы мПНЛТ с контрольной				

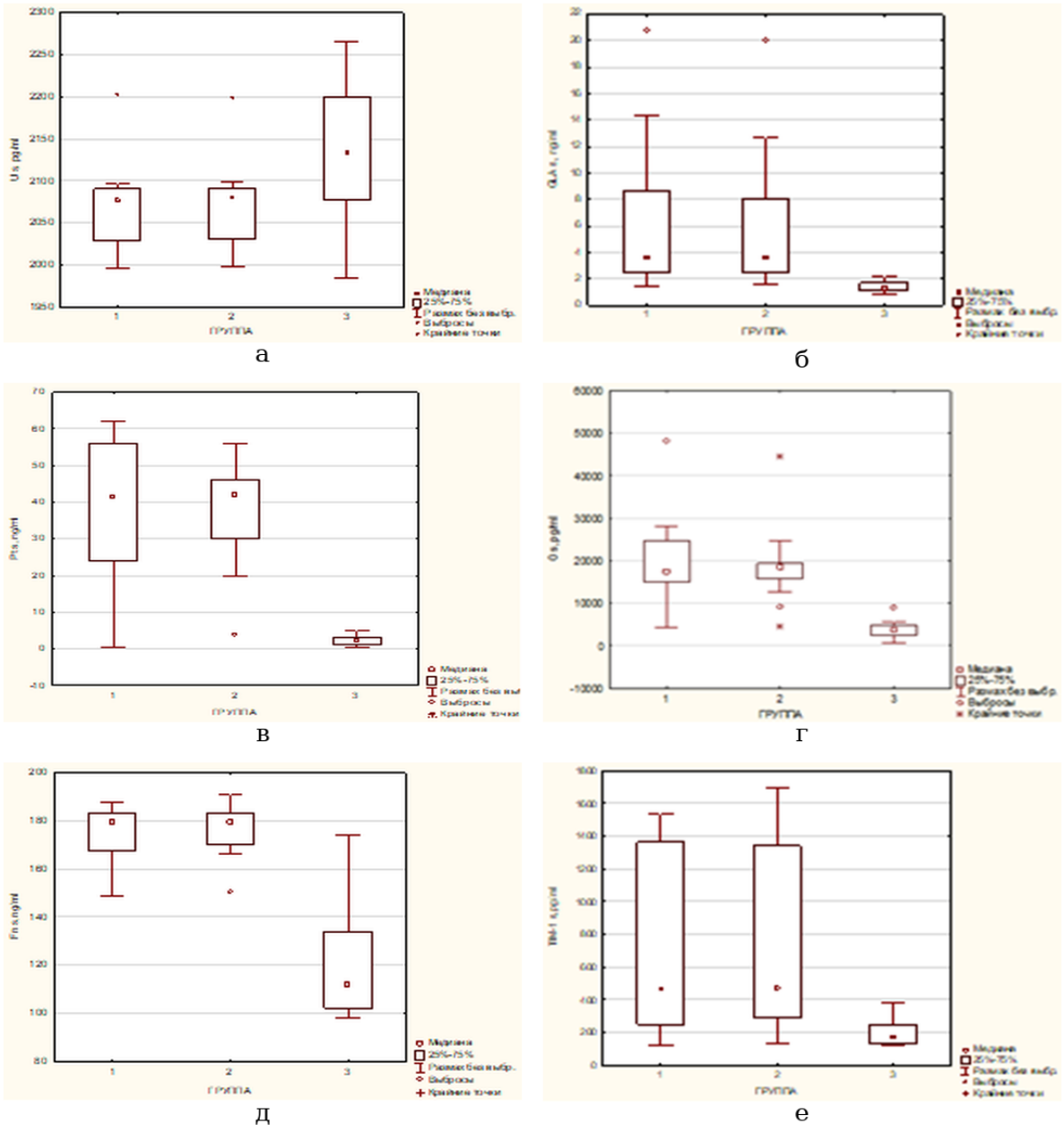
Таблица 5.2 - Уровни маркеров мочи до оперативного вмешательства, Me [25%,75%]

Биомаркер	Группа ПНЛТ (1)	Группа мПНЛТ (2)	Контрольная группа (3)	p
Уромодулин, пг/мл	2048,63 [1983,28-2082,07]	2051 [1983-2084]	2102,5 [2056-2156]	p1-2=0,8336; p1-3=0,00001; p2-3=0,0001
GLA-белок, нг/мл	3,27 [1,67-5,14]	3,2 [1,7-5]	1,05 [1-1,1]	p1-2=0,7053; p1-3=0,00001; p2-3=0,00001
Протромбин, нг/мл	0,17 [0,09-0,42]	0,2 [0,06-0,3]	0,06 [0,04-0,09]	p1-2=0,4652; p1-3=0,00001; p2-3=0,0006
Остеопонтин, пг/мл	29531,2 [17773,4-42109,3]	29768 [17777-42111]	10234 [9238,5-11896,5]	p1-2=0,7054; p1-3=0,0001; p2-3=0,0001
Fn, нг/мл	15,74 [14,56-17,17]	16 [15-20]	6,69 [5,69-8,8]	p1-2=0,3284; p1-3=0,0001; p2-3=0,0001
TIM-1, пг/мл	154,51 [110,63-380,82]	156 [126-265]	123 [108-141]	p1-2=0,45; p1-3=0,0217; p2-3=0,002
VEGF, пг/мл	442,02 [221-471,5]	403,55 [300-456,87]	231,94 [198,78-238,8]	p1-2=0,9435; p1-3=0,0001; p2-3=0,0001
MCP-1, пг/мл	505,29 [434-547,6]	456,78 [400,26-543,61]	320,5 [302-335]	p1-2=0,114; p1-3=0,0001; p2-3=0,0001
IL-8, пг/мл	42,23 [34,72-49,65]	38,03 [30,45-45,46]	21,55 [19,2-24]	p1-2=0,177; p1-3=0,0001; p2-3=0,0001
G-CSF, пг/мл	8,27 [6,95-9,1]	7,89 [6-9,62]	0	p1-2=0,6087; p1-3=0,0001; p2-3=0,0001
GM-CSF, пг/мл	7,47 [5,72-9,07]	8,17 [7,23-9]	5,3 [4-5,6]	p1-2=0,1631; p1-3=0,0001; p2-3=0,0001
Примечание: p1-2 - сравнение групп ПНЛТ и мПНЛТ; p1-3 - сравнение группы ПНЛТ с контрольной; p2-3 - сравнение группы мПНЛТ с контрольной.				

Анализ исходных уровней биомаркеров показал, что группы пациентов, подвергшихся ПНЛТ и мПНЛТ, не имели статистически значимых различий между

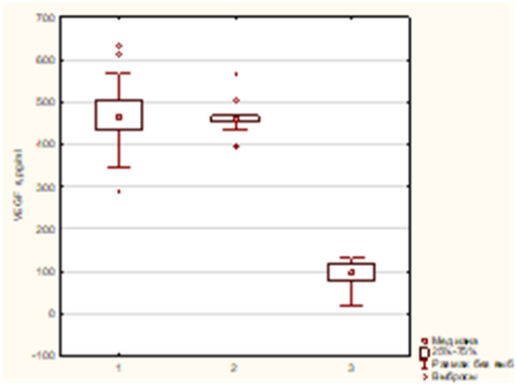
собой, однако достоверно отличались от контрольной группы по большинству исследуемых показателей ($p < 0,001$).

Графическое представление исходных уровней сывороточных биомаркеров у пациентов с мочекаменной болезнью и в контрольной группе представлено на рисунках 5.1-5.2.

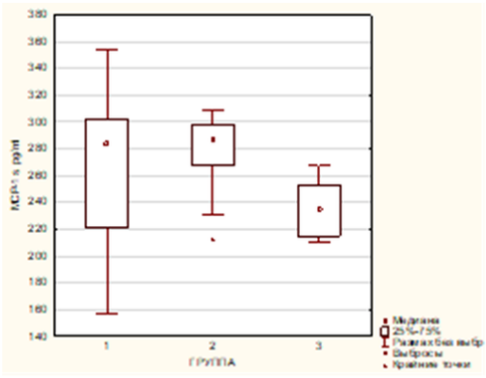


Примечание: различия между группами ПНЛТ и мПНЛТ статистически недостоверны ($p > 0,05$); различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,001$).

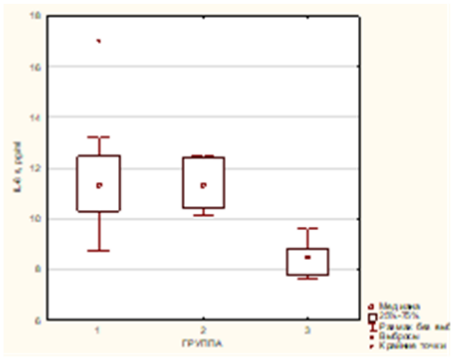
Рисунок 5.1 - Уровень уромодулина (а), GLA (б), протромбина (в), остеопонтина (г), фибронектина (д), TIM-1 (е) сыворотки крови в исследуемых группах



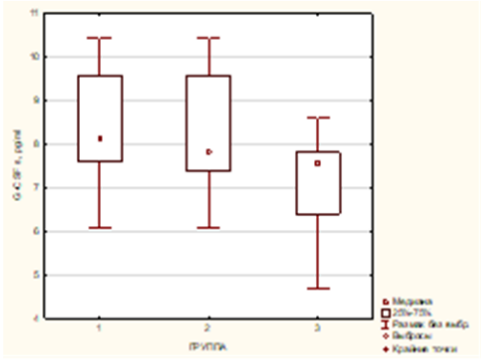
а



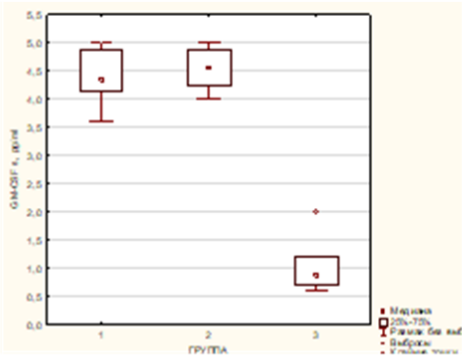
б



в



г

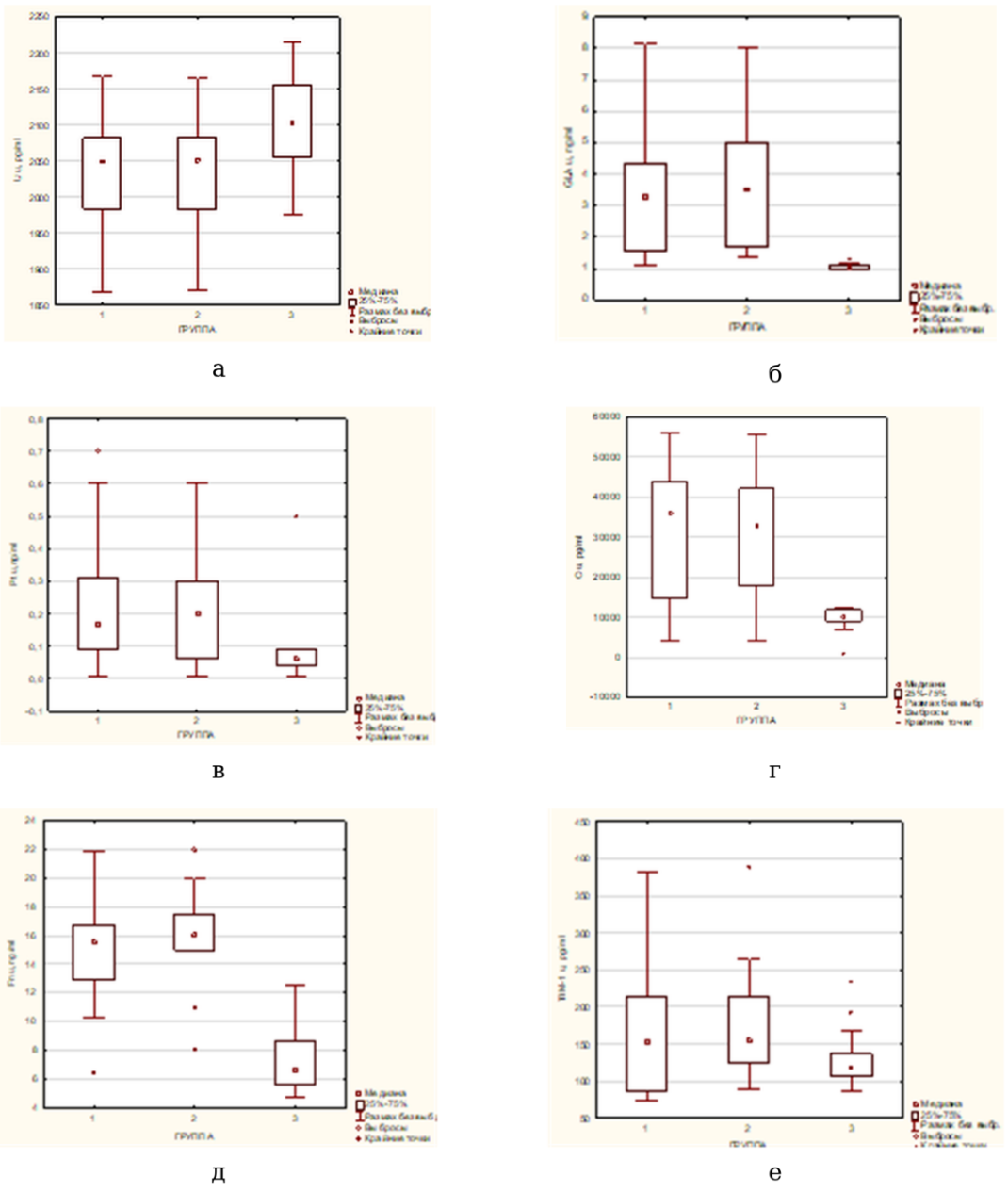


д

Примечание: различия между группами ПНЛТ и мПНЛТ статистически недостоверны ($p > 0,05$); различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,001$).

Рисунок 5.2 - Уровни VEGF (а), MCP-1 (б), IL-8 (в), G-CSF (г), GM-CSF (д) сыворотки крови в исследуемых группах

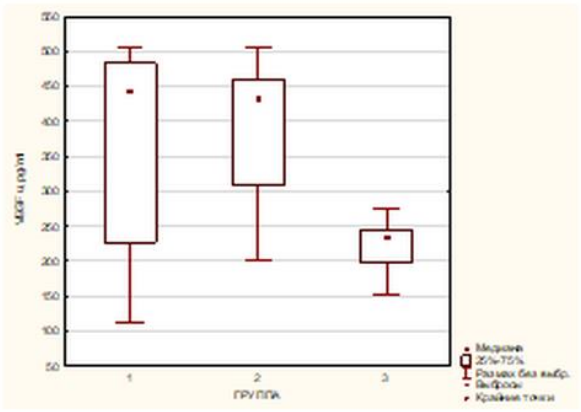
Графическое представление исходных уровней мочевых биомаркеров воспаления, повреждения и ремоделирования почечной ткани у пациентов с мочекаменной болезнью и в контрольной группе представлено на рисунках 5.3-5.4.



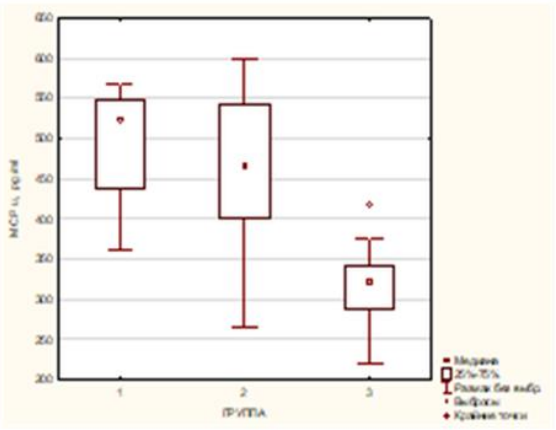
а б в г д е

Примечание: различия между группами ПНЛТ и мПНЛТ статистически недостоверны ($p > 0,05$); различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,001$).

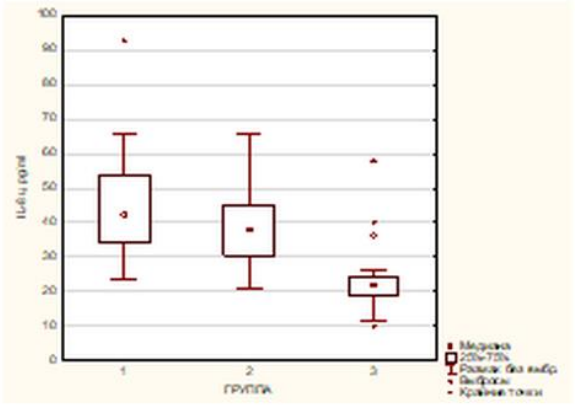
Рисунок 5.3 - Уровни мочевого уромодулина (а), GLA (б), протромбина (в), остеопонтина (г), фибронектина (д), TIM-1 (е) в исследуемых группах



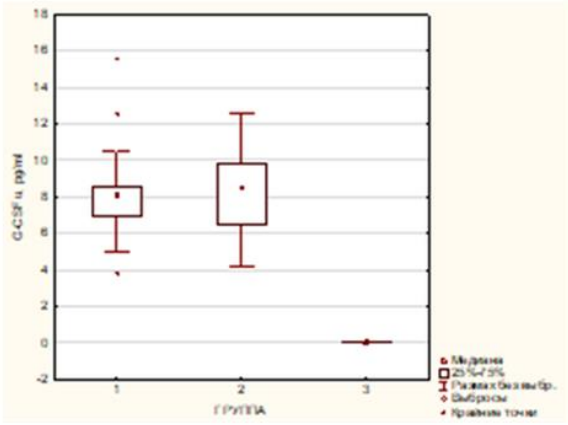
а



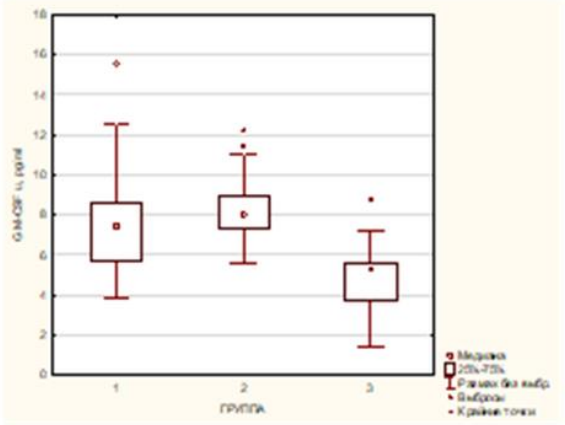
б



в



г



д

Примечание: различия между группами ПНЛТ и мПНЛТ статистически недостоверны ($p > 0,05$); различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,001$).

Рисунок 5.4 - Уровни мочевого VEGF (а), MCP-1 (б), IL-8 (в), G-CSF (г), GM-CSF (д) в исследуемых группах

У пациентов с мочекаменной болезнью выявлены характерные изменения, отражающие ключевые патогенетические механизмы заболевания. Отмечено повышение уровня TIM-1, что свидетельствует о повреждении канальцевого эпителия. Усиленный воспалительный ответ подтверждался повышенными концентрациями IL-8, MCP-1, G-CSF и GM-CSF.

Нарушение баланса ингибиторов и промоторов кристаллизации характеризовалось повышенными уровнями протромбина и остеопонтина на фоне относительно сниженных концентраций уромодулина [61]. Кроме того, признаки ремоделирования почечной ткани и фиброза отражались повышением уровней фибронектина, MCP-1 и VEGF как в сыворотке крови, так и в моче.

Следует отметить, что более выраженные различия между пациентами с мочекаменной болезнью и контрольной группой выявлялись при анализе мочевых биомаркеров по сравнению с сывороточными. Это указывает на более высокую чувствительность мочевых маркеров к локальным патогенетическим изменениям в почечной ткани и подчёркивает их диагностическую значимость при мочекаменной болезни.

Вместе с тем данные литературы свидетельствуют, что для большинства исследуемых маркеров - TIM-1, протромбина, уромодулина, IL-8, VEGF и MCP-1 - преимущественно описаны изменения их уровней в моче. Изменения сывороточных концентраций указанных биомаркеров у пациентов с мочекаменной болезнью представлены в ограниченном числе исследований, что подчёркивает дополнительную ценность полученных результатов.

5.3. Взаимосвязь уровней биомаркеров в крови и моче

Для оценки взаимосвязи между системными и локальными проявлениями воспаления и повреждения почечной ткани был проведён корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена. В анализ включены исходные уровни

биомаркеров сыворотки крови и мочи. В таблице 5.3 представлены только статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

Таблица 5.3 - Взаимосвязь между уровнем биамаркеров в крови и моче у больных с МКБ. (Коэффициент корреляции Спирмена)

	VEGF u 0	MCP u 0	IL-8 u 0	G-CSF u 0	GM-CSF u 0	Fn u 0	U u 0	GLA u 0	Pt u 0	O u 0	TIM u 0
VEGF s 0	0,41	0,39	0,42	0,49	0,31	0,44	-0,49	0,38		0,42	
MCP-1 s 0	0,40	0,30	0,14	0,27	0,16	0,23	-0,22	0,32		0,25	
IL-8 s 0	0,43	0,46	0,36	0,60	0,46	0,42	-0,43	0,48		0,35	
G-CSF s 0	0,26			0,17				0,24			
GM-CSF s 0	0,52	0,53	0,45	0,52	0,50	0,43	-0,42	0,47		0,36	
Fn s 0	0,37	0,39	0,39	0,38	0,25	0,42	-0,24	0,44	0,20	0,60	0,36
U s 0	-0,32	-0,41	-0,35	-0,49	-0,35	-0,39	0,48	-0,70	-0,36		
GLA s 0	0,23	0,37	0,28	0,44	0,28	0,38	-0,42	0,82	0,51	0,33	
Pt s 0	0,37	0,39	0,38	0,39	0,26	0,43	-0,23	0,35	0,33	0,25	0,24
O s 0	0,29	0,43	0,31	0,44	0,27	0,26	-0,44	0,37	0,51	0,40	
TIM s 0	0,22	0,28	0,22	0,34		0,20	-0,48	0,56	0,58	0,51	0,32
Примечание: приведены только статистические значимые ($p<0.05$) коэффициенты											

Результаты показали наличие множественных статистически значимых взаимосвязей между сывороточными и мочевыми показателями. В большинстве случаев сила корреляции носила слабый или умеренный характер ($r = 0,2$-$0,6$), что указывает на частичное совпадение отражаемых ими патогенетических процессов.

Наиболее выраженные корреляционные связи выявлены между маркерами воспаления и ангиогенеза (IL-8, MCP-1, VEGF, GM-CSF), что подтверждает общность системных и локальных воспалительных механизмов при мочекаменной

болезни. В то же время для ряда маркеров (в частности, уромодулина и TIM-1) выявлена относительная автономность сывороточных и мочевых концентраций.

Отсутствие сильных универсальных корреляций ($r \geq 0,7$) свидетельствует о том, что сывороточные и мочевые биомаркеры отражают различные, хотя и взаимосвязанные, звенья патогенеза: системный воспалительный ответ и локальное повреждение канальцевого аппарата почки.

Таким образом, комплексная оценка панели маркеров в двух биологических средах обладает большей диагностической информативностью по сравнению с изолированным анализом отдельных показателей.

5.4. Динамика сывороточных биомаркеров в послеоперационном периоде

Для оценки динамики изучаемых биомаркеров пациентам, перенёсшим перкутанное оперативное вмешательство (группы ПНЛТ и мПНЛТ), проводился забор биологических сред на 7-е и 30-е сутки после операции. Исследование выполнялось с использованием тех же методик, что и на дооперационном этапе.

Анализ динамики сывороточных биомаркеров показал, что для части показателей (уромодулин, остеопонтин, фибронектин, TIM-1, MCP-1) статистически значимых изменений в послеоперационном периоде выявлено не было ($p > 0,05$), независимо от вида перкутанного доступа. При этом их уровни во всех сроках наблюдения оставались достоверно отличными от значений контрольной группы.

В то же время ряд биомаркеров демонстрировал выраженную динамику после оперативного вмешательства. Так, уровни GLA и протромбина достоверно изменялись преимущественно в группе мПНЛТ, что может свидетельствовать о более выраженной модуляции процессов кристаллизации и ремоделирования при использовании нефроскопов меньшего диаметра.

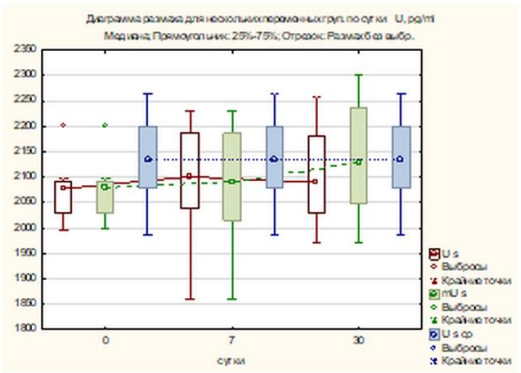
Наиболее выраженные изменения в послеоперационном периоде отмечены для провоспалительных и ангиогенных факторов - VEGF, IL-8, G-CSF и GM-CSF.

Для VEGF и IL-8 в обеих группах выявлено достоверное снижение концентраций к 7-м суткам после операции ($p < 0,001$), что отражает уменьшение воспалительной активности после удаления конкремента. В последующем динамика маркеров различалась: в группе ПНЛТ отмечалась тенденция к восстановлению уровней VEGF к 30-м суткам, тогда как в группе мПНЛТ снижение сохранялось.

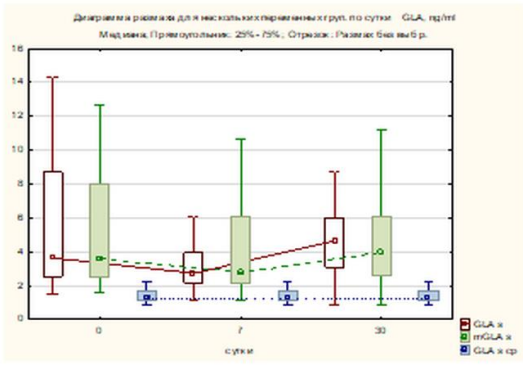
Динамика G-CSF и GM-CSF также носила статистически значимый характер и отличалась между группами, что указывает на различия в иммуновоспалительном ответе в зависимости от типа перкутанного вмешательства. Несмотря на снижение уровней данных маркеров в послеоперационном периоде, их концентрации во всех сроках наблюдения оставались достоверно выше значений контрольной группы.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что перкутанные вмешательства сопровождаются регрессом системного воспалительного ответа, наиболее выраженным в раннем послеоперационном периоде, при этом использование мини-доступов ассоциировано с более благоприятной динамикой отдельных биомаркеров.

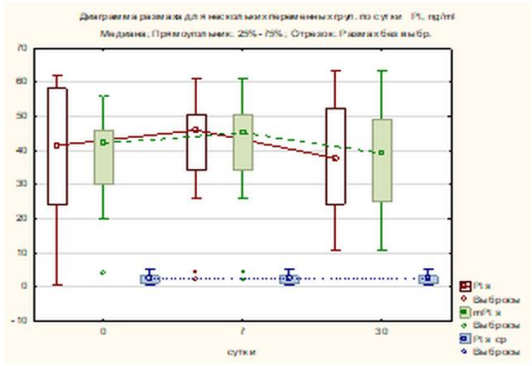
Динамика уровней сывороточных биомаркеров в группах ПНЛТ, мПНЛТ и в контрольной группе представлены на рисунках 5.5-5.6.



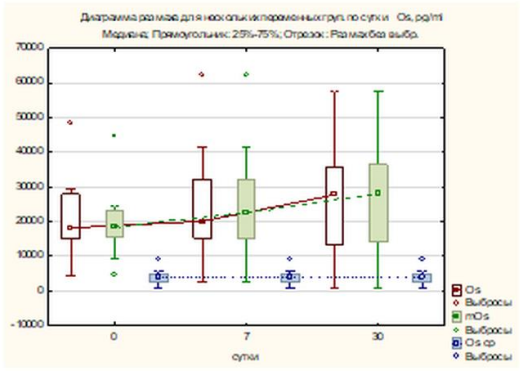
а



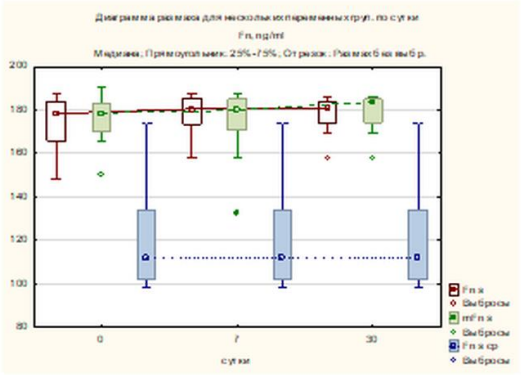
б



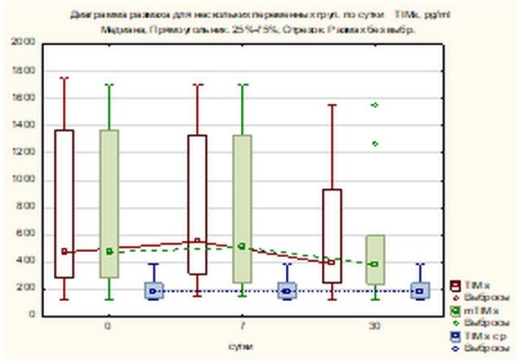
в



г



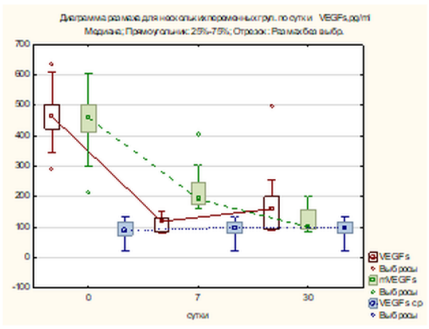
д



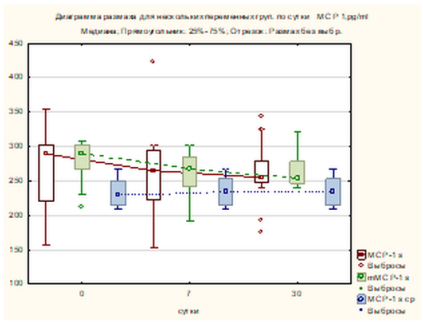
е

Примечание: различия внутри групп оценивались с использованием рангового дисперсионного анализа Фридмана; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$

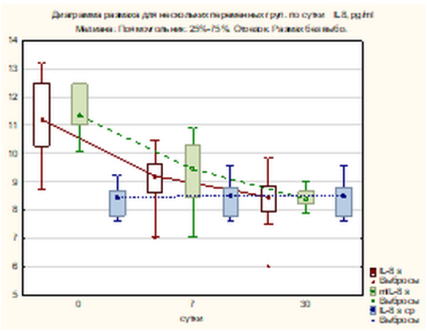
Рисунок 5.5 - Динамика уромодулина (а), GLA (б), Pt (в), O (г), Fn (д), TIM-1 (е) сыворотки крови в исследуемых группах по суткам (пг/мл) и значения группы сравнения



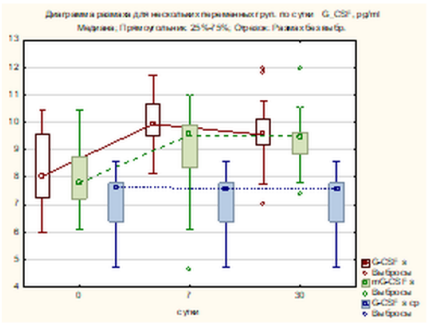
а



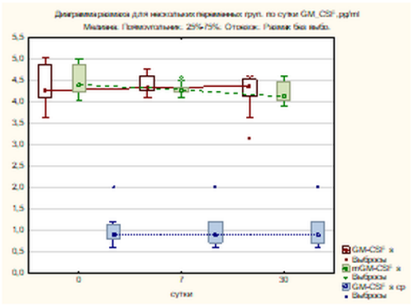
б



в



г



д

Примечание: различия внутри групп оценивались с использованием рангового дисперсионного анализа Фридмана; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$

Рисунок 5.6 - Динамика VEGF (а), MCP-1 (б), IL-8 (в), G-CSF (г), GM-CSF (д) сыворотки крови в исследуемых группах по суткам (пг/мл) и значения группы сравнения

5.5. Динамика мочевых биомаркеров в послеоперационном периоде

Для оценки динамики мочевых биомаркеров у пациентов, перенёсших перкутанные вмешательства (ПНЛТ и мПНЛТ), забор биологического материала

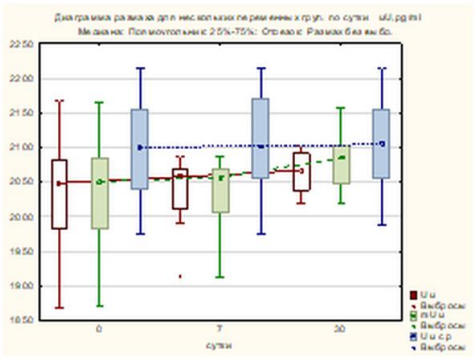
проводился на 7-е и 30-е сутки после операции. Анализ динамики показал, что мочевые биомаркеры характеризуются более выраженной и разнонаправленной послеоперационной динамикой по сравнению с сывороточными показателями, что отражает высокую чувствительность мочи как биологической среды к локальным изменениям в почечной ткани. Для уромодулина и протромбина статистически значимых изменений в динамике в послеоперационном периоде выявлено не было ($p > 0,05$), при этом их уровни во всех сроках наблюдения оставались достоверно отличными от показателей контрольной группы. В то же время для ряда маркеров были выявлены достоверные изменения. Так, уровни мочевого GLA и фибронектина демонстрировали статистически значимую динамику в обеих группах, что может свидетельствовать о ремоделировании межклеточного матрикса и изменении процессов кристаллизации после удаления конкремента.

Особый интерес представляла динамика молекулы повреждения почек-1 (KIM-1/TIM-1). В группе ПНЛТ отмечалось достоверное нарастание концентрации маркера в послеоперационном периоде, тогда как при использовании мини-доступов выраженной динамики выявлено не было, что может указывать на меньшую степень канальцевого повреждения при мПНЛТ.

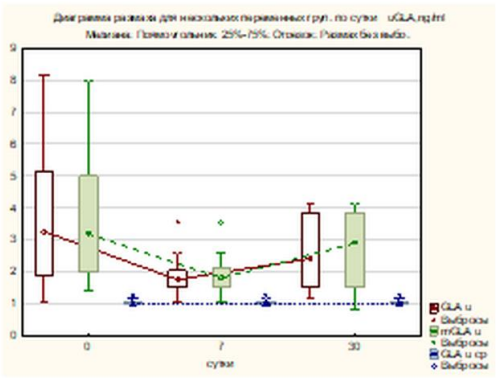
Наиболее выраженные изменения в моче отмечались для провоспалительных и иммунорегуляторных факторов - VEGF, MCP-1, IL-8, G-CSF и GM-CSF. Для большинства указанных маркеров выявлено достоверное снижение концентраций к 7-м суткам после операции, отражающее регресс воспалительного ответа. В дальнейшем динамика показателей различалась между группами, что указывает на особенности восстановления почечной ткани в зависимости от типа перкутанного вмешательства.

В целом полученные данные подтверждают высокую диагностическую информативность мочевых биомаркеров для оценки выраженности повреждения, воспаления и репаративных процессов в почечной ткани в послеоперационном периоде.

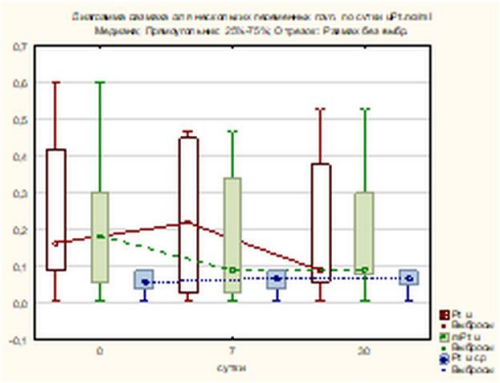
Динамика мочевых биомаркеров у пациентов после ПНЛТ и мПНЛТ в сравнении с контрольной группой представлена на рисунках 5.7-5.8.



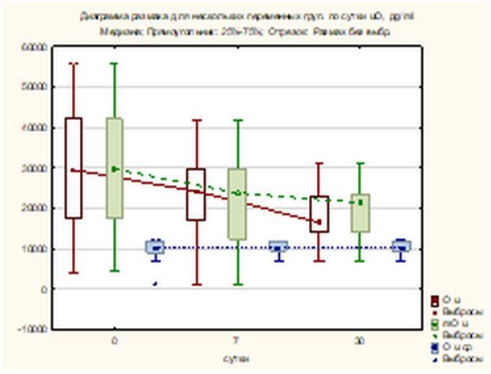
а



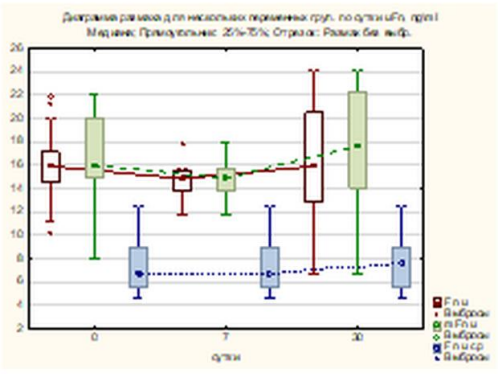
б



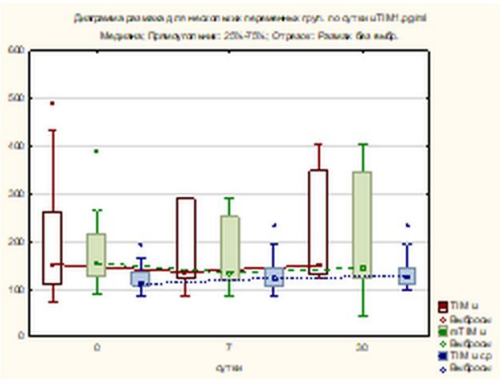
в



г



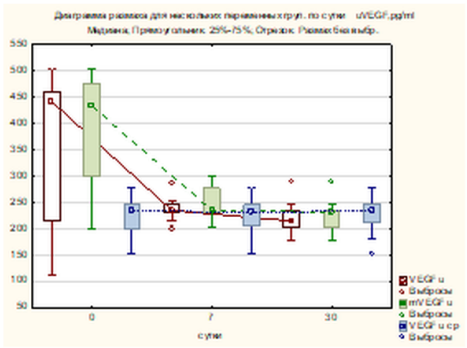
д



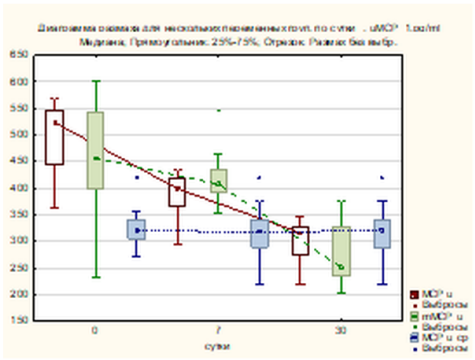
е

Примечание: различия внутри групп оценивались с использованием рангового дисперсионного анализа Фридмана; уровень статистической значимости - $p < 0,05$.

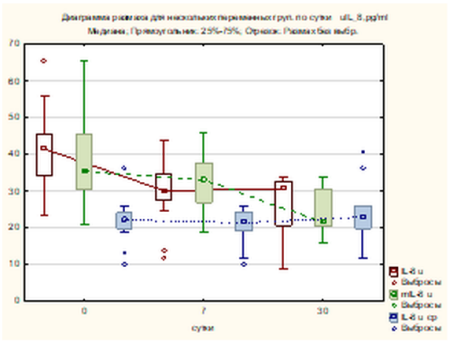
Рисунок 5.7 - Динамика уромодулина (а), GLA (б), Pt (в), O (г), Fn (д), TIM-1 (е) мочи в исследуемых группах по суткам (пг/мл) и значения группы сравнения



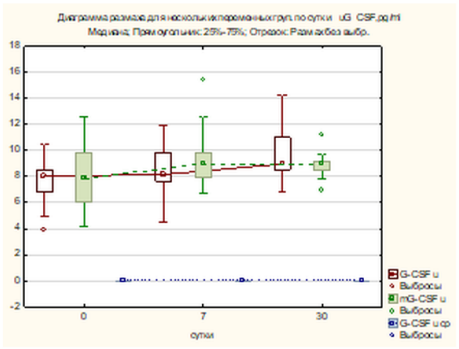
а



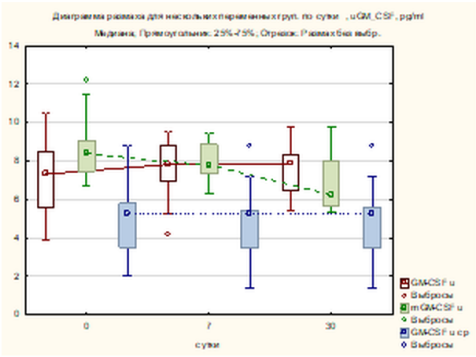
б



в



г



д

Примечание: различия внутри групп оценивались с использованием рангового дисперсионного анализа Фридмана; уровень статистической значимости - $p < 0,05$.

Рисунок 5.8 - Динамика VEGF (а), MCP-1 (б), IL-8 (в), G-CSF (г), GM-CSF (д) мочи в исследуемых группах по суткам (пг/мл) и значения группы сравнения

Таким образом, мочевые биомаркеры демонстрируют более высокую чувствительность к изменениям состояния почечной ткани в послеоперационном периоде. TIM-1 отражает степень канальцевого повреждения, тогда как IL-8, MCP-

1 и VEGF характеризуют активность локального воспаления и ангиогенеза. Полученные данные подтверждают диагностическую значимость анализа мочевых биомаркеров для мониторинга выраженности воспаления и травматизации почечной паренхимы после перкутанных вмешательств.

5.6. Связь уровней биомаркеров с развитием послеоперационных осложнений

С целью оценки прогностической значимости мочевых биомаркеров проведён однофакторный и многофакторный анализ их ассоциации с развитием послеоперационного пиелонефрита (n = 65).

При проведении однофакторного анализа статистически достоверная связь с развитием осложнения установлена для мочевого IL-8 ($p = 4{,}5\times10^{-7}$), мочевого TIM-1 ($p = 0{,}039$). Для уромодулина, VEGF, MCP-1, остеопонтина, GLA-белка, протромбина, фибронектина, G-CSF и GM-CSF значимой ассоциации не выявлено ($p > 0{,}05$). При проведении ROC-анализа для IL-8 (моча) AUC = 0,778, что соответствует хорошей дискриминационной способности, оптимальный cut-off по индексу Юдена ≥ 35,45 пг/мл, чувствительность - 90,8%, специфичность - 60%.

При данном пороговом значении риск развития послеоперационного пиелонефрита увеличивается в 7,16 раза (OR 7,16; 95% ДИ 3,16-16,21; $p < 0{,}001$).

Таким образом, IL-8 является высокочувствительным молекулярным предиктором осложнения.

Для TIM-1 (моча) ROC-анализ показал умеренную дискриминационную способность: AUC = 0,623, оптимальный порог по индексу Юдена составил ≥ 216,8 пг/мл, чувствительность - 47,7%, специфичность - 83,6%. При данном пороге риск развития послеоперационного пиелонефрита увеличивается в 4,45 раза (OR 4,45; 95% ДИ 1,81-10,89; $p = 0{,}0011$).

Следует отметить, что использование более низких пороговых значений (например, 155-180 пг/мл) сопровождалось увеличением чувствительности, однако

приводило к снижению специфичности и ослаблению прогностической силы маркера. В связи с этим оптимальным для стратификации риска признан порог 216,8 пг/мл.

При одновременном превышении пороговых значений IL-8 ≥ 35,45 пг/мл и TIM-1 ≥ 216,8 пг/мл риск развития послеоперационного пиелонефрита возрастал в 16,56 раза (OR 16,56; 95% ДИ 3,70-74,05; p = 0,00024).

Комбинированный критерий характеризовался чувствительностью - 38,5% и специфичностью - 96,4%. PPV - 92,6%, AUC = 0,674.

Таким образом, одновременное повышение двух маркеров позволяет выделить группу пациентов с крайне высоким риском развития инфекционно-воспалительного осложнения.

При включении IL-8 и TIM-1 в многофакторную логистическую модель независимым предиктором развития пиелонефрита сохранялся IL-8, тогда как TIM-1 усиливал дискриминационную способность модели, отражая степень канальцевого повреждения. Интегральная прогностическая способность молекулярной модели составила AUC = 0,786

5.7. Патогенетическое и прогностическое значение молекулярных биомаркеров при мочекаменной болезни

Проведённое исследование позволило комплексно охарактеризовать молекулярные механизмы воспаления, повреждения и ремоделирования почечной ткани у пациентов с мочекаменной болезнью, а также определить прогностическую значимость исследуемых биомаркеров в отношении послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений.

Установлено, что у пациентов с мочекаменной болезнью формируется выраженная активация провоспалительных, ангиогенных и фиброзирующих молекулярных каскадов, сопровождающаяся признаками канальцевого повреждения. Повышение уровней TIM-1, IL-8, MCP-1, VEGF, G-CSF, GM-CSF,

фибронектина, протромбина и остеопонтина на фоне относительного снижения уромодулина отражает сочетание воспалительного ответа, нарушения процессов кристаллизации и ремоделирования межклеточного матрикса.

Показано, что различия между пациентами с мочекаменной болезнью и здоровыми лицами более выражены при анализе мочевых биомаркеров по сравнению с сывороточными, что свидетельствует о большей чувствительности мочи как биологической среды к локальным патологическим изменениям в почечной ткани.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие умеренных взаимосвязей между сывороточными и мочевыми показателями, что подтверждает частичное перекрытие отражаемых ими патогенетических процессов. При этом отсутствие сильных универсальных корреляций указывает на относительную автономность системного воспалительного ответа и локального канальцевого повреждения, обосновывая необходимость комплексной оценки биомаркеров в различных биологических средах.

Анализ послеоперационной динамики показал регресс воспалительной активности после удаления конкремента, наиболее выраженный в раннем послеоперационном периоде. Использование мини-перкутанных доступов ассоциировано с менее выраженным нарастанием маркеров канальцевого повреждения, что указывает на меньшую травматичность вмешательства. Мочевые биомаркеры продемонстрировали более высокую чувствительность к динамическим изменениям, подтверждая их диагностическую ценность для мониторинга состояния почечной паренхимы.

Особое значение имеют результаты прогностического анализа. Установлено, что среди исследуемых маркеров независимой прогностической значимостью в отношении развития послеоперационного пиелонефрита обладают мочевые IL-8 и TIM-1.

IL-8 характеризуется высокой чувствительностью (AUC = 0,778; OR 7,16), отражая ведущую роль нейтрофильного воспаления в патогенезе осложнения. TIM-

1 (AUC = 0,623; OR 4,45 при пороге ≥ 216,8 пг/мл) отражает степень канальцевого повреждения и повышает специфичность стратификации риска.

Одновременное превышение пороговых значений IL-8 и TIM-1 ассоциировано с увеличением риска послеоперационного пиелонефрита в 16,56 раза, что позволяет выделить группу пациентов с крайне высоким риском развития инфекционно-воспалительного осложнения. Интегральная молекулярная модель продемонстрировала хорошую дискриминационную способность (AUC = 0,786).

Таким образом, молекулярные биомаркеры позволяют не только объективизировать выраженность воспалительно-деструктивных изменений в почечной ткани при мочекаменной болезни, но и осуществлять стратификацию риска послеоперационных осложнений. Полученные данные формируют патогенетическую основу для построения интегративной прогностической модели, представленной в главе 10.

ГЛАВА 6. ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ГЕНОВ ВОСПАЛЕНИЯ И КАНАЛЬЦЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

6.1. Обоснование и дизайн исследования

Настоящий раздел является продолжением исследования, представленного в главе 5. Молекулярно-генетический анализ выполнен на той же проспективной когорте пациентов с мочекаменной болезнью, подвергшихся перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) в клинике урологии СГМУ в период с 2020 по 2023 годы.

В исследование включены те же 120 пациентов, у которых ранее проводилась оценка сывороточных и мочевых биомаркеров воспаления, повреждения и ремоделирования почечной ткани. В общей когорте послеоперационный пиелонефрит развился у 65 пациентов (54,1%), у 55 пациентов инфекционно-воспалительных осложнений не зарегистрировано.

В зависимости от развития осложнения пациенты были распределены на две группы: группа 1 - пациенты с развитием послеоперационного пиелонефрита (n = 65); группа 0 - пациенты без осложнений (n = 55).

Таким образом, транскрипционный анализ выполнен в рамках единого клинико-молекулярного протокола, что обеспечивает сопоставимость полученных данных с результатами белковых маркеров, представленными в главе 5 и позволяет провести интегративную оценку белковых и генетических маркеров.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и половому составу, что минимизирует влияние демографических факторов на интерпретацию полученных молекулярно-генетических результатов.

6.2. Исходные уровни экспрессии исследуемых генов

Анализ относительной экспрессии исследуемых генов выполнен для оценки исходных молекулярных различий между пациентами с последующим развитием послеоперационного пиелонефрита и пациентами без инфекционно-воспалительных осложнений. В связи с ненормальным распределением показателей результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1;Q3]). Результаты сравнительного анализа приведены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 - Относительная экспрессия исследуемых генов у пациентов с развитием послеоперационного пиелонефрита и без инфекционно-воспалительных осложнений

Ген	Послеоперационный пиелонефрит (n=65) Me [Q1;Q3]	Без осложнений (n=55) Me [Q1;Q3]	p
HAVCR1 (TIM-1)	3,56 [3,45; 4,3]	2,78 [1,45; 3,2]	< 0,001
SPP1	1,70 [0,62; 2,34]	0,98 [0,65; 2,62]	0,919
UMOD	8,57 [4,46; 27,63]	12,70 [2,69; 23,26]	0,592
FN1	48,84 [22,78; 130,70]	71,51 [1,70; 230,70]	0,592
MGP	15080 [8079,00; 26070,00]	27460 [12342,00; 45645,00]	0,160
F2	145 [102,50; 541,20]	456 [69,55; 1543,00]	0,235

Сравнительный анализ выявил статистически значимые межгрупповые различия исключительно для гена HAVCR1 ($p< 0,001$). У пациентов с развитием послеоперационного пиелонефрита зарегистрированы более высокие значения относительной экспрессии данного гена по сравнению с пациентами без осложнений.

Повышенная предоперационная экспрессия HAVCR1 в периферической крови у пациентов с последующим развитием послеоперационного пиелонефрита может отражать исходные особенности молекулярного ответа, ассоциированные с повышенной восприимчивостью к инфекционно-воспалительным осложнениям. Учитывая однократный характер исследования экспрессии, полученные данные не

позволяют установить причинно-следственную связь между изменением транскрипционной активности HAVCR1 и интраоперационным повреждением почечной ткани.

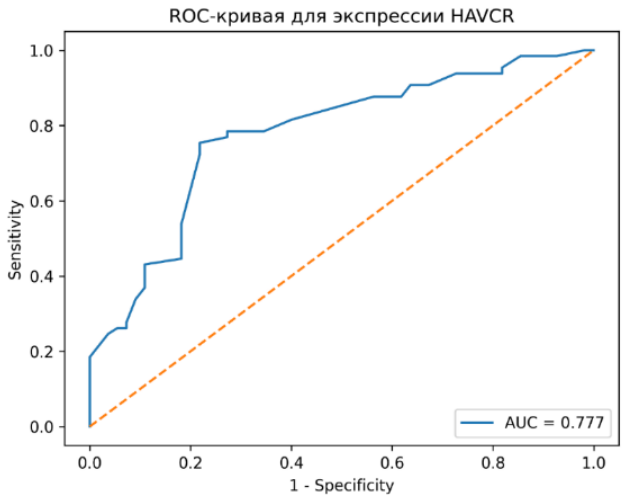
Для генов SPP1, UMOD, FN1, MGP и F2 статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$). Отсутствие достоверных изменений их экспрессии указывает на отсутствие выраженной системной транскрипционной активации воспалительных, фибротических, сосудистых и коагуляционных механизмов в исследуемой популяции.

Таким образом, транскрипционный профиль пациентов с последующим развитием послеоперационного пиелонефрита характеризовался повышенной предоперационной экспрессией гена HAVCR1 при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий по другим исследованным генам. Полученные результаты могут свидетельствовать о связи исходной транскрипционной активности HAVCR1 с предрасположенностью к развитию инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ и обосновывают дальнейшую оценку его прогностической значимости.

6.3. Прогностическая значимость экспрессии hepatitis A virus cellular receptor 1

С целью оценки прогностического потенциала гена HAVCR1 в отношении развития послеоперационного пиелонефрита проведён анализ диагностической эффективности с использованием ROC-кривой. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,78, что соответствует умеренной дискриминирующей способности показателя и свидетельствует о его клинически значимой прогностической информативности. Для определения оптимального порогового значения экспрессии HAVCR1 использован индекс Юдена. Оптимальный cut-off составил 3,45 условных единиц относительной экспрессии. При данном пороговом значении

диагностические характеристики показателя составили: чувствительность - 75,4 %, специфичность - 78,2 % (Рисунок 6.1).



Примечание: ROC - receiver operating characteristic; AUC - area under curve. Анализ выполнен для оценки прогностической значимости относительного уровня экспрессии HAVCR1.

Рисунок 6.1 - ROC-кривая, отражающая дискриминирующую способность экспрессии гена HAVCR1 в прогнозировании развития послеоперационного пиелонефрита. Площадь под кривой (AUC) = 0,78

Полученные данные указывают на высокую способность маркера корректно идентифицировать пациентов с низким риском осложнений при сохранении удовлетворительной чувствительности в отношении выявления группы риска.

Для количественной оценки ассоциации выполнен расчёт отношения шансов.

Повышенная экспрессия HAVCR1 (≥ 3,45) ассоциировалась с достоверным увеличением вероятности развития послеоперационного пиелонефрита:

OR = 10,97(95% ДИ: 4,68-25,76; p < 0,001).

Таким образом, повышенная предоперационная экспрессия HAVCR1 является статистически и клинически значимым предиктором развития послеоперационного пиелонефрита.

Полученные результаты подтверждают ведущую роль канальцевого повреждения в формировании инфекционно-воспалительных осложнений и

обосновывают включение данного молекулярного маркера в состав интегративной прогностической модели.

6.4. Обобщающая характеристика и аналитическая интерпретация полученных данных

Проведённый анализ относительной экспрессии генов воспаления, ремоделирования внеклеточного матрикса, сосудистого гомеостаза и канальцевого повреждения позволил уточнить молекулярные особенности формирования послеоперационного пиелонефрита у пациентов с мочекаменной болезнью.

Полученные результаты продемонстрировали, что среди исследованных генов статистически значимые межгрупповые различия выявлены исключительно для HAVCR1. У пациентов с последующим развитием послеоперационного пиелонефрита зарегистрирован более высокий предоперационный уровень его экспрессии. Площадь под ROC-кривой составила 0,78, а повышение уровня экспрессии ассоциировалось приблизительно с одиннадцатикратным увеличением отношения шансов развития осложнения.

HAVCR1 кодирует молекулу KIM-1, являющуюся признанным маркером повреждения проксимальных почечных канальцев. Выявленная повышенная предоперационная экспрессия HAVCR1 в периферической крови может отражать особенности исходного молекулярного состояния пациентов, предрасположенных к развитию инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ. Вместе с тем полученные данные не позволяют непосредственно судить о степени повреждения почечной паренхимы или связывать изменение экспрессии с последующим интраоперационным воздействием.

Для генов SPP1, UMOD, FN1, MGP и F2 статистически значимых межгрупповых различий экспрессии не выявлено. Данный результат свидетельствует об отсутствии подтверждённой прогностической значимости указанных показателей в исследованной выборке, однако не исключает участия

соответствующих молекулярных механизмов в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений. Их активность может зависеть от локализации патологического процесса, времени исследования и особенностей регуляции экспрессии в различных тканях.

Экспрессия SPP1 (остеопонтин) не продемонстрировала различий между группами, что указывает на отсутствие выраженной системной транскрипционной активации данного провоспалительного цитокина на раннем этапе осложнения. Вероятно, его роль реализуется преимущественно локально в ткани почки и не отражается в периферической крови.

UMOD, являющийся компонентом врождённой антимикробной защиты, также не показал межгрупповых различий. Это позволяет предположить, что снижение антимикробной резистентности при послеоперационном пиелонефрите связано не столько с транскрипционной регуляцией уромодулина, сколько с функциональными и структурными изменениями канальцевого эпителия.

Гены FN1 и MGP, отвечающие за процессы ремоделирования внеклеточного матрикса и сосудистой регуляции, не продемонстрировали системной активации. Это может свидетельствовать о том, что фибротические и микроциркуляторные изменения являются либо отсроченными событиями, либо имеют субклинический характер на исследуемом этапе.

Отсутствие различий по F2 (протромбин) указывает на то, что коагуляционный каскад не является ведущим ранним предиктором инфекционно-воспалительного осложнения, несмотря на его теоретическую роль в формировании ишемического повреждения паренхимы.

С клинической точки зрения прогностическая способность HAVCR1 (AUC = 0,78) и высокое отношение шансов при его повышенной экспрессии позволяют рассматривать данный показатель как перспективный компонент панели предоперационной стратификации риска. Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий экспрессии других исследованных генов подчёркивает относительную избирательность выявленной ассоциации для HAVCR1.

Следует учитывать ограничения исследования: однократный забор крови не позволяет оценить динамику транскрипционных изменений; периферическая кровь отражает системный ответ и может не полностью коррелировать с локальными тканевыми процессами; объём выборки ограничивает мощность многофакторного анализа. Тем не менее выявленная ассоциация между повышенной экспрессией HAVCR1 и развитием послеоперационного пиелонефрита является статистически достоверной и патогенетически обоснованной.

В целом результаты главы свидетельствуют о том, что среди исследованных молекулярно-генетических показателей именно предоперационная экспрессия HAVCR1 продемонстрировала статистически значимую связь с последующим развитием послеоперационного пиелонефрита. Полученные данные расширяют представления о молекулярных особенностях пациентов с повышенным риском инфекционно-воспалительных осложнений и создают предпосылки для совершенствования индивидуального прогнозирования.

Сопоставление результатов главы 6 с данными главы 5 свидетельствует о потенциальной взаимодополняемости исследованных молекулярных показателей: экспрессия HAVCR1 характеризует исходный транскрипционный профиль, уровень IL-8 в моче отражает выраженность воспалительного ответа, а TIM-1 рассматривается как маркер повреждения канальцевого эпителия. При этом самостоятельная прогностическая значимость установлена не для всех указанных показателей.

Таким образом, комплексное исследование молекулярных показателей позволило выделить маркеры, характеризующие различные аспекты воспаления и повреждения почечной ткани. Наибольшую самостоятельную прогностическую значимость продемонстрировали экспрессия HAVCR1 и уровень IL-8 в моче, что обосновало их использование при построении интегративной модели прогнозирования послеоперационного пиелонефрита, представленной в главе 10.

ГЛАВА 7. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И УРОДИНАМИКИ ПРИ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

7.1. Оценка информативности лазерной доплеровской флоуметрии и допплерографических показателей почечного кровотока при перкутанной нефролитотрипсии

Настоящий раздел диссертационной работы посвящён оценке информативности ЛДФ у пациентов с мочекаменной болезнью при выполнении ПНЛТ. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе с целью оценки изменений почечного кровотока при обструктивном синдроме были обследованы две группы пациентов с мочекаменной болезнью, которым выполнялась перкутанная нефролитотрипсия. При сравнительном анализе лабораторных показателей функции почек было выявлено статистически значимое повышение уровня креатинина крови у пациентов второй группы. Среднее значение креатинина в первой группе составило 88 ± 6 мкмоль/л, тогда как во второй группе - 112 ± 8 мкмоль/л ($p < 0,05$). Расчётная скорость клубочковой фильтрации, определённая по формуле CKD-EPI, была достоверно ниже у пациентов с обструктивным синдромом и составила 60,8 ± 6 мл/мин по сравнению с 81,8 ± 7 мл/мин в группе без обструкции ($p < 0,05$).

По данным ультразвуковой допплерографии в предоперационном периоде среднее значение индекса резистентности в первой группе составило 0,66 ± 0,02. У пациентов второй группы, при наличии обструктивных изменений чашечно-лоханочной системы, индекс резистентности был достоверно выше и достигал 0,73 ± 0,03.

При сравнении показателей поражённой и контралатеральной почек установлено, что индекс резистентности при обструкции был статистически значимо выше, чем в интактной почке (0,76 против 0,57; $p < 0,001$). Повышение RI

в почке с конкрементом отмечалось во всех наблюдениях. Разница индексов резистентности между контралатеральной и поражённой почками (ΔRI) варьировала от 0,01 до 0,07, при среднем значении 0,026.

Согласно данным литературы, пороговые значения индекса резистентности ≥ 0,70 и дельта индекса резистентности ≥ 0,06 рассматриваются как диагностически значимые критерии наличия обструктивного синдрома. Эти пороговые значения использовались в ряде исследований для выявления обструктивной уропатии и коррелировали с данными контрастно-усиленной компьютерной томографии и ультразвукового исследования [137].

Результаты сравнительной оценки показателей внутрипочечной гемодинамики и функции почек у пациентов с мочекаменной болезнью без обструкции и при наличии обструктивного синдрома представлены в таблице 7.1.

Таблица 7.1 - Показатели почечного кровотока и функции почек у пациентов с мочекаменной болезнью без обструкции и при наличии обструктивного синдрома

Показатель	МКБ без обструкции (n = 168)	МКБ с обструкцией (n = 187)	p
Индекс резистентности (RI)	0,66 [0,64-0,68]	0,72 [0,67-0,73]	< 0,05
ΔRI	0,02 [0,01-0,05]	0,06 [0,04-0,07]	< 0,05
Показатель микроциркуляции (ПМ), пф. ед.	28,07 [19,2-30,06]	22,67 [20,98-23,47]	< 0,05
СКФ, мл/мин	81,8 ± 7,0	60,8 ± 6,0	< 0,05
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Межгрупповые различия статистически значимы			

Представленные в таблице 7.1 межгрупповые различия показателей почечного кровотока и функции почек отражают статистическую значимость выявленных изменений. Вместе с тем для наглядной оценки распределения данных, вариабельности показателей и степени перекрытия значений между группами был выполнен box-plot анализ исследуемых параметров (Рисунок 7.1).

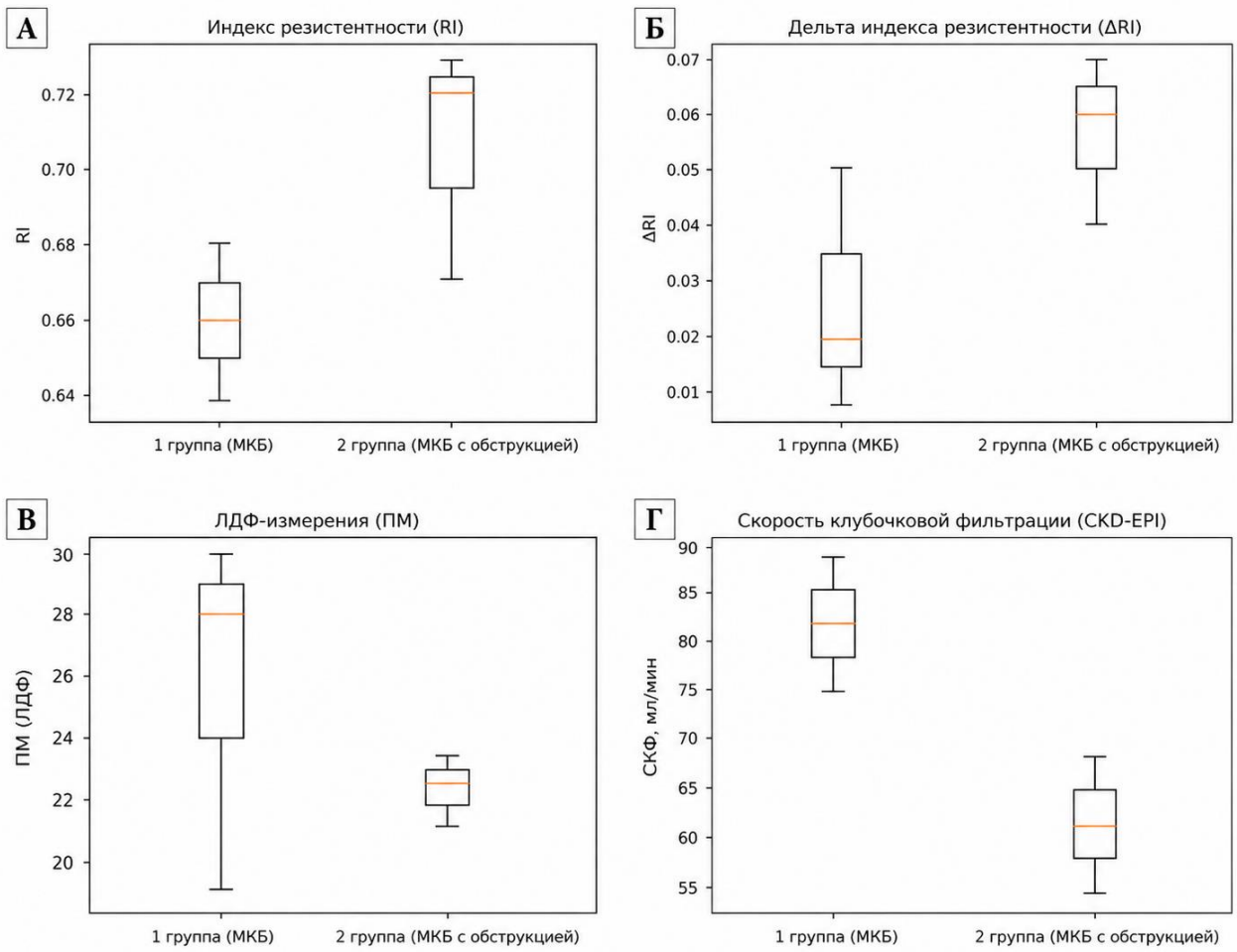


Рисунок 7.1 - Box-plot диаграммы показателей RI (А), ΔRI (Б), ПМ (В) и СКФ (Г) у пациентов с МКБ без обструкции и при наличии обструкции. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Межгрупповые различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Box-plot анализ позволил наглядно продемонстрировать выраженные межгрупповые различия исследуемых показателей и оценить характер распределения данных. Вместе с тем визуализация распределений не позволяет количественно оценить диагностическую точность показателей в выявлении обструктивного синдрома. В связи с этим следующим этапом анализа было проведение ROC-анализа для определения чувствительности, специфичности и пороговых значений индекса резистентности, дельта индекса резистентности и показателя микроциркуляции (Рисунок 7.2).

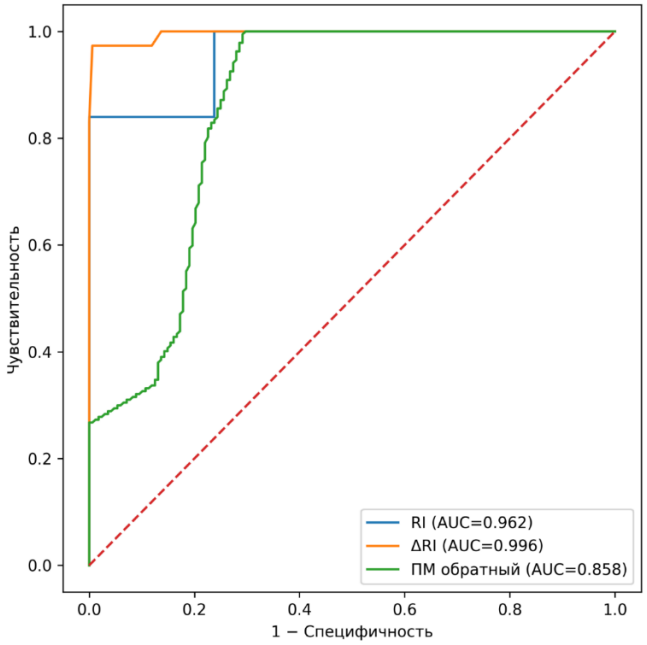


Рисунок 7.2 - Roc анализ значений Ri, ΔRi и показателя микроциркуляции в диагностике обструктивного синдрома (по данным УЗИ почек расширение лоханки более 15мм)

Результаты ROC-анализа продемонстрировали высокую диагностическую информативность исследуемых показателей. Наибольшая площадь под ROC-кривой была получена для показателя ΔRI:AUC = 0,88 (95% ДИ 0,84-0,92; p < 0,001), что свидетельствует о высокой дискриминирующей способности данного параметра. Индекс резистентности (RI) продемонстрировал хорошее качество модели: AUC = 0,81 (95% ДИ 0,76-0,86; p < 0,001). Показатель микроциркуляции (ПМ, обратная интерпретация) также характеризовался высокой диагностической точностью: AUC = 0,86 (95% ДИ 0,82-0,90; p < 0,001).

Таким образом, ΔRI продемонстрировал наилучшие показатели дискриминации при диагностике обструктивного синдрома.

7.2. Влияние внутрилоханочного давления на состояние микроциркуляции и внутрипочечной гемодинамики

Учитывая высокую диагностическую эффективность лазерной доплеровской флоуметрии, продемонстрированную на первом этапе исследования, данная

методика была апробирована в условиях перкутанных вмешательств на почке из стандартного доступа в сочетании с интраоперационной регистрацией внутрилоханочного давления. Целью второго этапа исследования явилась оценка информативности лазерной доплеровской флоуметрии при повышении внутрилоханочного давления в процессе ПНЛТ.

В ходе исследования была проанализирована динамика показателей микроциркуляции и внутрипочечной гемодинамики в зависимости от уровня внутрилоханочного давления во время перкутанной нефролитотрипсии (таблица 7.2).

Таблица 7.2 - Динамика показателей микроциркуляции и внутрипочечной гемодинамики в зависимости от уровня внутрилоханочного давления

Группа	Этапы операции	ПМ	RI	ΔRI	p
1 группа (нормальное давление), N = 110	начало операции	26,7±1,7	0,66±0,02	0,01±0,01	>0,05
	конец операции	27,1±1,4	0,66±0,03	0,02±0,01	
2 группа (повышение ВЛД), N = 100	начало операции	26,6±2,6	0,66±0,03	0,01±0,01	<0,001
	конец операции	22,4±2,7	0,69±0,04	0,04±0,02	

Примечание: данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения - M ± SD. ПМ - показатель микроциркуляции; RI - индекс резистентности; ΔRI - разница между индексом резистентности оперируемой и контралатеральной почки; ВЛД - внутрилоханочное давление; p - уровень статистической значимости различий между показателями, зарегистрированными в начале и в конце операции внутри соответствующей группы. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В первой группе пациентов, у которых интраоперационного повышения внутрилоханочного давления зарегистрировано не было, показатель микроциркуляции к концу оперативного вмешательства имел тенденцию к незначительному повышению и не достигал статистической значимости.

Показатели индекса резистентности и дельта индекса резистентности в данной группе существенных изменений в ходе операции не претерпевали.

Во второй группе, характеризующейся эпизодами повышения внутрилоханочного давления, к концу операции было отмечено статистически значимое снижение показателя микроциркуляции по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о развитии гипоперфузии почечной паренхимы на фоне компрессии внутрипочечных структур.

Одновременно с этим у пациентов второй группы наблюдалось повышение индекса резистентности и дельта индекса резистентности, отражающее увеличение внутрипочечного сосудистого сопротивления при росте внутрилоханочного давления. Выявленные изменения указывают на прямое влияние внутрилоханочной гипертензии на внутрипочечную гемодинамику и микроциркуляцию.

Выявленные при анализе динамики показателей микроциркуляции и внутрипочечной гемодинамики межгрупповые различия, а также их разнонаправленный характер при повышении внутрилоханочного давления, послужили основанием для количественной оценки диагностической информативности исследуемых параметров. В связи с этим следующим этапом анализа было проведение ROC-анализа для определения чувствительности, специфичности и пороговых значений индекса резистентности, дельта индекса резистентности и показателя микроциркуляции в выявлении интраоперационного повышения внутрилоханочного давления (Рисунок 7.3).

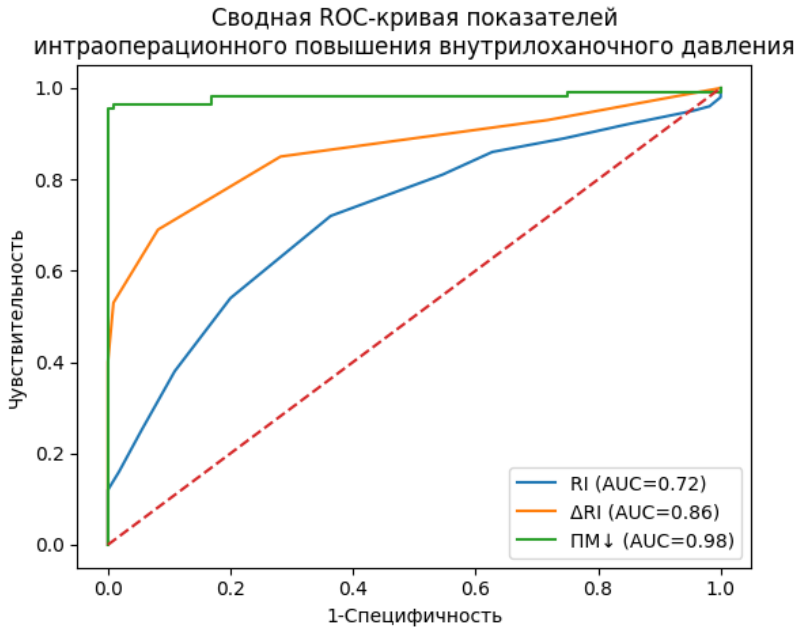


Рисунок 7.3 - ROC-анализ показателей RI, ΔRI и ПМ (обратный) для выявления интраоперационного повышения внтурилоханочного давления

При оценке диагностической эффективности показателей в выявлении интраоперационного повышения внутрилоханочного давления получены следующие результаты: Показатель микроциркуляции (обратная интерпретация): AUC = 0,98 (95% ДИ 0,96-0,99; p < 0,001), ΔRI: AUC = 0,86 (95% ДИ 0,80-0,91; p < 0,001), RI: AUC = 0,72 (95% ДИ 0,65-0,79; p < 0,001).

Сравнение ROC-кривых методом DeLong показало, что диагностическая точность ΔRI статистически значимо превышает RI (p = 0,001). Показатель микроциркуляции демонстрировал наивысшую диагностическую эффективность и достоверно превосходил как RI, так и ΔRI (p < 0,001).

Оптимальное пороговое значение показателя ПМ при обратной интерпретации составило ≤24,22, что обеспечивало чувствительность 95,5% и специфичность 100% (индекс Юдена = 0,95). Для ΔRI оптимальный cut-off ≥0,03 характеризовался высокой специфичностью (91,8%), тогда как RI ≥0,68 демонстрировал умеренные диагностические показатели.

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать показатель микроциркуляции, регистрируемый методом ЛДФ, как ранний чувствительный

индикатор компрессии паренхимы. Регистрация почечного кровотока и его нарушений позволяют на ранних стадиях диагностировать проявления повышения давления в чашечно-лоханочной системе, в связи с чем, методики его определения становятся ценны для интраоперационного применения с целью прогнозирования возможного нарушения почечной перфузии, а следовательно, и функции в будущем.

Повышение внутрилоханочного давления во время ПНЛТ приводит к раннему снижению микроциркуляции паренхимы почки, что регистрируется методом лазерной доплеровской флоуметрии. Последующее развитие венозного застоя и интерстициального отёка сопровождается ростом внутрипочечного сосудистого сопротивления, проявляющимся увеличением индекса резистентности. Таким образом, ЛДФ отражает ранние микроциркуляторные нарушения, тогда как RI и дельта Ri характеризуют более поздние гемодинамические изменения. Дельта RI позволяет количественно оценить степень операционно-индуцированного гемодинамического стресса почки и коррелирует с выраженностью микроциркуляторных нарушений.

Мы предполагаем, что интраоперационное снижение микроциркуляции почечной паренхимы, зарегистрированное методом ЛДФ, которое ассоциировано с последующим увеличением ΔRI, достаточно объективно отражает развитие функционального сосудистого сопротивления в ответ на повышение внутрилоханочного давления.

7.3. Послеоперационная динамика показателей внутрипочечной гемодинамики и микроциркуляции

При динамическом наблюдении в послеоперационном периоде (1-е, 3-и и 5-е сутки) при отсутствии ретенции мочевыводящих путей отмечалась тенденция к снижению индекса резистентности, наиболее выраженная на фоне дренирования чашечно-лоханочной системы (Таблица 7.3).

Таблица 7.3 - Средние значения индекса резистентности (RI) в послеоперационном периоде

Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	p между сутками
1 группа (нормальное давление), N = 110	0,66 ± 0,01	0,68 ± 0,03	0,61 ± 0,05	$p_{1-3} > 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$
2 группа (повышение ВЛД), N = 100	0,69 ± 0,03	0,72 ± 0,04	0,63 ± 0,06	$p_{1-3} > 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$
p между группами	< 0,05	< 0,05	> 0,05	-

В послеоперационном периоде в обеих группах наблюдалась сходная фазная динамика индекса резистентности: транзиторное повышение RI к 3-м суткам, вероятно связанное с операционной травмой и реактивным вазоспазмом, и статистически значимое снижение RI к 5-м суткам, отражающее восстановление внутрипочечной гемодинамики. Отсутствие межгрупповых различий к 5-м суткам указывает на обратимый характер гемодинамических нарушений.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии показатель микроциркуляции демонстрировал поступательное увеличение в послеоперационном периоде в обеих группах, более выраженное у пациентов с исходно повышенным внутрилоханочным давлением (Таблица 7.4).

Таблица 7.4 - Средние значения показателя микроциркуляции (ПМ) в послеоперационном периоде

Группа	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	p (между сутками)
1 группа (нормальное ВЛД)	26,0 ± 0,8	25,68 ± 0,3	28,61 ± 0,5	p1-3>0,05; p3-5<0,05
2 группа (повышение ВЛД)	22,68 ± 0,3	24,72 ± 0,4	26,63 ± 0,4	p1-3>0,05; p3-5<0,05
p (между группами)	< 0,05	> 0,05	< 0,05	-

Исходно низкие значения ПМ при повышенном ВЛД свидетельствовали о выраженных микроциркуляторных нарушениях, нивелирование межгрупповых различий к 3-м суткам отражало раннюю положительную динамику, тогда как повторное появление межгрупповых различий к 5-м суткам указывало на различную скорость восстановления микроциркуляции.

Таким образом, повышение внутрилоханочного давления при обструктивной форме мочекаменной болезни сопровождается выраженными нарушениями внутрипочечной гемодинамики, микроциркуляции и функции почек [44]. Комплексная оценка показателей RI, ΔRI и ПМ позволяет объективно оценивать динамику восстановления почечного кровотока в послеоперационном периоде. Применение лазерной доплеровской флоуметрии как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде оказалось информативным методом мониторинга изменений почечного кровотока при наличии доступа в полостную систему почки.

Важной особенностью настоящего исследования явилось использование интраоперационного мониторинга внутрилоханочного давления с применением миниатюрных датчиков в сочетании с лазерной доплеровской флоуметрией, что позволило осуществлять прецизионный контроль состояния почечной гемодинамики непосредственно в ходе перкутанных вмешательств. Изучение динамики внутрилоханочного давления и его влияния на показатели микроциркуляции позволило выявить достоверную взаимосвязь между повышением давления в чашечно-лоханочной системе и развитием микроциркуляторных нарушений почечной паренхимы.

Показано, что снижение показателей микроциркуляции при интраоперационном повышении внутрилоханочного давления носит обратимый характер и в большинстве случаев нивелируется в течение первых трёх суток после оперативного вмешательства, что свидетельствует о сохранённом адаптационном потенциале почечной ткани при условии адекватного дренирования полостной системы.

В целом полученные результаты демонстрируют, что применение лазерной доплеровской флоуметрии в сочетании с мониторингом внутрилоханочного давления позволяет объективно выявлять ранние нарушения почечного кровотока и признаки обструкции, что создаёт предпосылки для снижения риска осложнений, ассоциированных с внутрилоханочной гипертензией, и способствует более быстрому восстановлению пациентов в послеоперационном периоде.

Кроме того, при выполнении перкутанных вмешательств регистрация внутрипочечного кровотока непосредственно после формирования доступа в полостную систему позволяет диагностировать нарушения медуллярной перфузии и, тем самым, формировать прогноз возможных изменений клубочковой фильтрации и риска последующего развития нефросклеротических процессов.

Проведённое исследование позволило комплексно оценить влияние внутрилоханочной гипертензии на состояние микроциркуляции и внутрипочечной гемодинамики при перкутанной нефролитотрипсии.

Установлено, что интраоперационное повышение внутрилоханочного давления ≥ 40 см вод. ст. сопровождается достоверным снижением показателя микроциркуляции почечной паренхимы. Данные изменения регистрируются методом лазерной доплеровской флоуметрии и отражают раннюю фазу гипоперфузии, формирующуюся на фоне компрессии венозного русла и повышения интерстициального давления.

Показано, что микроциркуляторные нарушения предшествуют увеличению индекса резистентности и дельта индекса резистентности. Таким образом, первичным звеном гемодинамического ответа на внутрилоханочную гипертензию является нарушение капиллярного кровотока, тогда как рост RI и ΔRI отражает более позднюю фазу сосудистой адаптации.

ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую информативность показателя микроциркуляции (AUC до 0,98), что свидетельствует о его чувствительности к ранним изменениям внутрипочечной перфузии. ΔRI продемонстрировал высокую специфичность и может рассматриваться как

интегральный показатель операционно-индуцированного гемодинамического стресса.

Послеоперационная динамика показателей внутрипочечной гемодинамики свидетельствует о преимущественно обратимом характере нарушений при условии адекватной декомпрессии чашечно-лоханочной системы. Вместе с тем выраженность интраоперационного снижения микроциркуляции может служить количественным отражением степени ишемического воздействия на паренхиму почки.

Интраоперационное повышение внутрилоханочного давления и ассоциированное с ним увеличение ΔRI отражают степень гемодинамического стресса почки во время вмешательства и могут выступать модифицирующим фактором риска у пациентов с исходной молекулярной предрасположенностью к развитию воспалительных осложнений.

Выявленная высокая диагностическая информативность ΔRI (cut-off ≥0,03) и интраоперационного повышения внутрилоханочного давления ≥40 см вод. ст. послужили основанием для включения указанных гемодинамических показателей в состав интегративной прогностической модели риска послеоперационного пиелонефрита (глава 10).

ГЛАВА 8. ДЖОУЛЬМЕТРИЯ В ДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

8.1. Теоретическое обоснование применения джоульметрии

Воспалительные изменения почек в послеоперационном периоде являются частой проблемой оперативной урологии, а перспективным направлением их быстрой и объективной диагностики наряду с традиционными лабораторными методами рассматривается применение физико-диагностических подходов, в частности джоульметрии, основанной на изменении электрофизических характеристик мочи при воспалительных процессах. Необходимо отметить, что электрохимические свойства мочи меняются в зависимости от выраженности воспаления [269]. Джоульметрия позволяет интегрально оценивать работу электрического тока, проходящего через исследуемый образец, и тем самым отражать суммарные изменения состава мочи. К преимуществам метода относятся быстрота выполнения, портативность оборудования, экономичность, высокая чувствительность к изменению электропроводности и техническая простота. Ограничением является интегральный характер оценки, не позволяющий количественно дифференцировать отдельные компоненты мочи.

Целью настоящего раздела являлась оценка диагностической ценности джоульметрии мочи в динамическом мониторинге послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии, а также определение её роли в оценке глубины и длительности функционального повреждения почечной паренхимы.

Для динамической оценки воспалительного процесса был разработан следующий алгоритм наблюдения. До операции пациенту проводилось общеклиническое обследование в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями для определения наличия воспаления и размеров конкрементов.

Особое внимание уделялось отсутствию бактериурии, значимой лейкоцит и эритроцитурии. Также на 0 сутки производился забор мочи из мочевого пузыря с параллельным исследованием общего анализа мочи и пробы Нечипоренко, которая являлась, а также определение джоульметрических показателей. Далее в послеоперационном периоде выполнялось джоульметрическое исследование мочи из нефростомического дренажа и мочевого пузыря на 1-2-3-4-5 сутки с одновременным выполнением общего клинического анализа мочи, до купирования воспалительных изменений клинически, по данным лабораторно инструментальных исследований и снижению джоульметрических показателей, после чего нефростомический дренаж пережимался и удалялся. Сроки удаления нефростомы варьировали в зависимости от клинической картины и купирования воспаления.

Проведено сопоставление полученных клинических данных, пробы нечипоренко и общего анализа мочи с результатами предлагаемого нами метода. Гипотеза исследования заключалась в том, что при нарастании воспалительного процесса (повышение лейкоцитурии по данным пробы Нечипоренко) работа электрического тока увеличивается, а при регрессе воспаления - снижается.

Наряду с джоульметрией в качестве обобщающего критерия активности воспалительного процесса в почечной паренхиме была использована оценка экскреции интерлейкина-8 с мочой, изменения уровня которого отражают степень выраженности воспалительных изменений. Количественное определение интерлейкина-8 в моче осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов компании «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax-2100 (США). Концентрацию ИЛ-8 выражали в пг/мл. Для проведения исследования применяли образцы мочи объёмом 1 мл, полученные из нефростомического дренажа. Кроме того, предполагалось, что сопоставление показателей мочевого осадка и концентрации ИЛ-8, определённой методом иммуноферментного анализа, с результатами электрохимического исследования мочи, полученной из

нефростомического дренажа, расширяет диагностические возможности выявления пиелонефрита в послеоперационном периоде. Вероятно, дальнейшая валидация джоульметрического метода позволит сократить время диагностики и упростить диагностический алгоритм, что способствует снижению риска развития осложнений после ПНЛТ.

8.2. Результаты динамического мониторинга

До оперативного вмешательства значения показателей джоульметрии (А, МкДж), количества лейкоцитов в общем анализе мочи и уровня интерлейкина-8 (IL-8) в моче, полученной из мочевого пузыря и лоханки, находились в пределах исходных значений и статистически значимых различий между исследуемыми зонами не выявлено ($p > 0,05$).

В послеоперационном периоде отмечены статистически значимые изменения исследуемых показателей, преимущественно в моче из лоханки. На 1-е сутки после операции показатель джоульметрии в лоханке увеличивался до 61,5 ± 3,2 МкДж, что было статистически значимо по сравнению с дооперационным уровнем (ΔA = 18,1 ± 4,1 МкДж; $\Delta A\%$ = 41,7%; $p < 0,05$). В последующие сутки наблюдалось постепенное снижение данного показателя, однако значения А на 2-е и 3-и сутки оставались статистически значимо выше исходных ($p < 0,05$), с тенденцией к нормализации к 4-5 суткам после операции ($p > 0,05$).

В моче из мочевого пузыря изменения показателей джоульметрии были минимальными и на протяжении всего периода наблюдения не достигали уровня статистической значимости по сравнению с дооперационными значениями ($p > 0,05$).

Анализ лейкоцитурии показал статистически значимое увеличение количества лейкоцитов в моче из лоханки на 1-2 сутки после операции (≥60 и 30-40 в поле зрения соответственно; $p < 0,05$). В последующем отмечалось постепенное снижение показателя с утратой статистической значимости по

сравнению с исходными значениями к 4-5 суткам ($p > 0,05$). В моче из пузыря повышение уровня лейкоцитов носило умеренный характер и не превышало порогов статистической значимости на всех этапах наблюдения ($p > 0,05$).

Уровень интерлейкина-8 в моче из лоханки достоверно возрастал с исходных значений 22,1 ± 3,3 пг/мл до 41,4 ± 7,8 пг/мл на 1-е сутки после операции ($p < 0,05$), после чего последовательно снижался. Значения IL-8 на 2-3 сутки оставались статистически значимо выше дооперационных ($p < 0,05$), тогда как к 4-5 суткам различия утрачивали статистическую значимость ($p > 0,05$). В моче из пузыря изменения концентрации IL-8 были менее выраженными и статистически значимых отличий от исходных значений не выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 8.1).

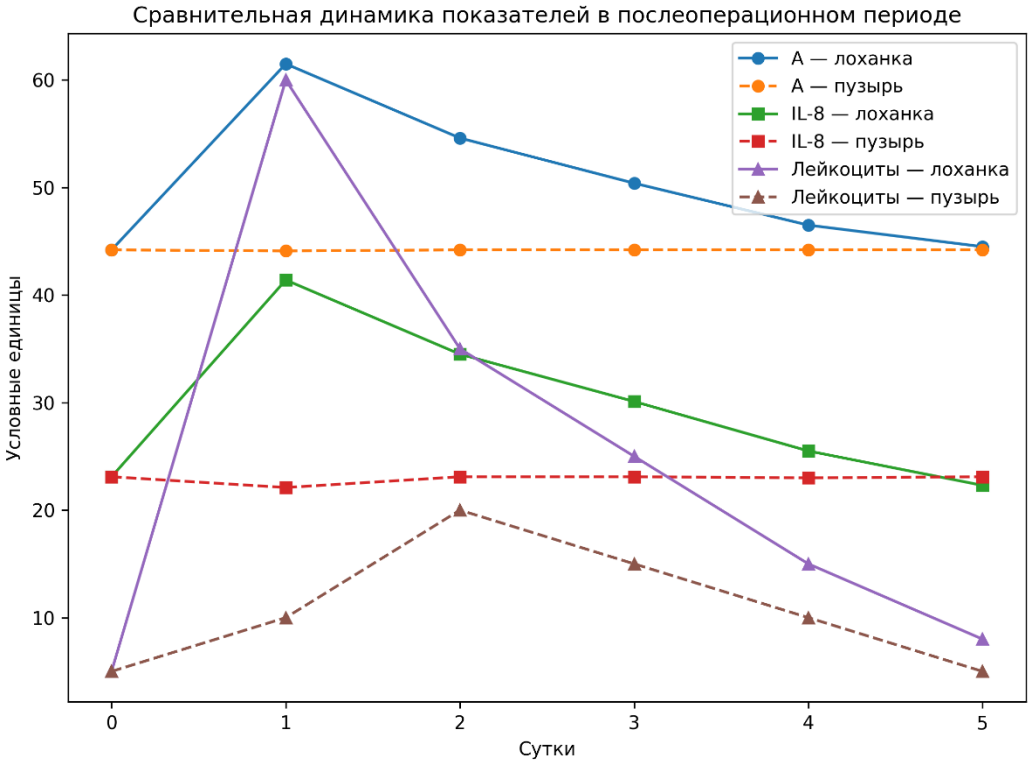
Таблица 8.1 - Значения показателей джоульметрии, уровня лейкоцитов и интерлейкина 8 в моче до и после операции.

	Пузырь до операции	Лоханка 0 сутки	Пузырь 1 сутки	Лоханка 1 сутки	Пузырь 2 сутки	Лоханка 2 сутки	Пузырь 3 сутки	Лоханка 3 сутки	Пузырь 4 сутки	Лоханка 4 сутки	Пузырь 5 сутки	Лоханка5 сутки
А, мкДж	44,2 ±3,3	43,4 ±2,6	44,1 ±3,0	61,5 ±3,2	44,2 ±3,3	54,6 ±3,1	44,2 ±2,6	50,4 ±4,3	44,2 ±2,0	46,5 ±4,6	44,2 ±3,3	44,5 ±2,2
ΔА	0		0,1	18,1 ± 4,1	0,1	11,2 ± 4,0	0,1	7,0 ± 5,0	0,1	3,1 ± 2,3	0,1	1,1± 0,7
ΔА%	0		0	41,7	0	25,8	0	16,1	0	7,1	0	2,5
Количество лейкоцитов в ОАМ	0-10	0-5	0-15	≥60	0-12	30-40	0-10	20-30	0-20	10-20	0-10	Менее 10
Ил-8	23,1 ±3,3	22,0 ±3,1	22,1 ±3,3	41,4 ±7,8	23,1 ±2,6	34,5 ±6,8	23,1 ±2,0	30,1 ±7,9	23,0 ±2,8	25,5 ±5,6	23,1 ±3,1	22,3 ±2,1

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD). ΔА - абсолютное изменение показателя джоульметрии по сравнению с дооперационным уровнем; ΔА% - относительное изменение показателя джоульметрии, выраженное в процентах. Статистическую значимость различий между дооперационными и послеоперационными значениями оценивали при уровне значимости $p < 0,05$

Таким образом, статистический анализ подтвердил наличие выраженной, но транзиторной воспалительной реакции в лоханке в раннем послеоперационном периоде, достигающей максимума на 1-2 сутки после вмешательства и регрессирующей к 4-5 суткам. Согласованная динамика показателей джоульметрии, лейкоцитурии и уровня интерлейкина-8 указывает на их высокую информативность при оценке выраженности локального воспалительного ответа.

Для наглядной иллюстрации согласованности их динамики в послеоперационном периоде данные обобщены на рисунке 8.1.



Примечание: по оси ординат представлены условные единицы, отражающие направленность и выраженность изменений показателей. Численные значения показателей, а также результаты статистической обработки представлены в соответствующей таблице

Рисунок 8.1 - Сравнительная динамика показателей джоульметрии, уровня интерлейкина-8 и лейкоцитурии в моче из лоханки и мочевого пузыря в послеоперационном периоде

Необходимо отметить, что наиболее доступные и используемые в практике показатели пузырной мочи не отражали динамики воспалительного процесса

(Таблица 8.1), в отличии от характеристик мочи из лоханки. Последние и были основой для проводимого нами исследования.

Анализируя полученные данные, установлено, что у всех пациентов зарегистрировано повышение работы тока в 1 сутки. У 175 пациентов (70%) признаки воспаления регрессировали к 3-4 суткам. У 75 пациентов (30%) на 3 сутки диагностирован послеоперационный пиелонефрит по данным повышения лейкоцитов в ОАМ из лоханки (более 20), повышения лейкоцитов в анализе крови, а также отека паренхимы по данным ультразвукового исследования. К 5 суткам у 25 пациентов (10%) сохранялись лабораторные признаки воспаления, что явилось основанием для пролонгации нефростомического дренирования. По отношению к этим результатам проведено определения чувствительности и специфичности данных джоульметрического анализа и уровня ИЛ-8 в диагностике пиелонефрита.

В качестве клинического эталона для верификации пиелонефрита в послеоперационном периоде использовался комплекс признаков, включающий лейкоцитурию ≥20 в поле зрения по данным анализа мочи из лоханки, признаки системной воспалительной реакции, а также ультразвуковые признаки воспалительных изменений почечной паренхимы.

8.3. Диагностическая значимость

С учётом выявленной согласованной динамики показателей следующим этапом исследования явилась оценка их диагностической точности в выявлении послеоперационного пиелонефрита на 3-и сутки после перкутанной нефролитотрипсии.

По данным ROC-анализа диагностическая точность определения интерлейкина-8 в моче характеризовалась высокой площадью под кривой: AUC = 0,91 (95% ДИ 0,86-0,96; $p < 0,001$), что соответствует высокой дискриминирующей способности показателя.

Для джоульметрического анализа площадь под ROC-кривой составила: AUC = 0,84 (95% ДИ 0,77-0,91; p < 0,001), что свидетельствует о хорошем уровне диагностической точности метода.

При пороговом уровне IL-8 ≥ 37,2 пг/мл чувствительность составила 83,1 %, специфичность - 84,2 %. Повышение концентрации IL-8 выше указанного cut-off ассоциировалось с увеличением вероятности развития послеоперационного пиелонефрита в 2,5 раза (OR = 2,5; 95% ДИ 1,01-3,2), что свидетельствует о статистически значимой ассоциации маркера с клинически верифицированным воспалительным осложнением.

Для джоульметрии при пороговом значении работы тока ≥ 55 мкДж чувствительность составила около 69 %, специфичность - около 80 %. Превышение данного порога ассоциировалось с увеличением вероятности развития пиелонефрита в 1,5 раза (OR = 1,5; 95% ДИ 0,8-1,7). Однако доверительный интервал включает единицу, что указывает на отсутствие статистически значимой самостоятельной ассоциации данного показателя с развитием клинически манифестного пиелонефрита. Таким образом, джоульметрический показатель продемонстрировал хорошую дискриминационную способность при ROC-анализе (AUC=0,84), однако при бинаризации по пороговому значению ≥55 мкДж не показал статистически значимой самостоятельной ассоциации с развитием послеоперационного пиелонефрита (OR=1,5; 95% ДИ 0,8-1,7). Это позволяет рассматривать джоульметрию не как самостоятельный прогностический фактор, а как дополнительный метод диагностики и динамического мониторинга послеоперационного воспалительного процесса.

Полученные результаты отражают различную патофизиологическую направленность исследуемых маркеров. Интерлейкин-8 преимущественно характеризует активность инфекционно-воспалительного процесса и демонстрирует статистически подтверждённую связь с развитием послеоперационного пиелонефрита. Джоульметрия, обладая интегральным характером, отражает суммарные электрохимические изменения мочи,

обусловленные сочетанием воспаления, канальцевого повреждения и операционной травмы, что объясняет более умеренную величину отношения шансов и отсутствие статистической значимости при изолированном анализе.

Таким образом, IL-8 обладает высокой дискриминирующей способностью и статистически значимой ассоциацией с развитием послеоперационного пиелонефрита, тогда как джоульметрия является чувствительным инструментом динамического мониторинга функционально-воспалительных изменений почечной ткани. Совместная интерпретация данных методов расширяет диагностические возможности оценки течения послеоперационного периода и позволяет объективизировать тактику ведения пациентов. IL-8 отражает преимущественно активность инфекционно-воспалительного процесса, тогда как джоульметрия интегрально характеризует функциональное и канальцевое повреждение почечной ткани. Можно полагать, что сочетание данных методик позволяют рано выявлять осложнения, дифференцировать инфекцию и операционную травму, объективно контролировать лечение. Комплексный динамический мониторинг с использованием джоульметрии и определения интерлейкина-8 в моче является информативным и патогенетически обоснованным методом оценки течения пиелонефрита после ПНЛТ. При этом интерлейкин-8 в моче отражает активность инфекционно-воспалительного процесса в почечной ткани и позволяет: выявлять пиелонефрит на ранних стадиях, включая доклинический период; дифференцировать инфекционное воспаление от асептической послеоперационной реакции, сопровождающееся температурной реакцией, но не влияющее и не прогнозирующее развитие постоперационного пиелонефрита; объективно оценивать эффективность антибактериальной терапии. Стойкое повышение или вторичный рост IL-8 расценивается как признак сохраняющегося или прогрессирующего пиелонефрита.

Есть основания считать, что джоульметрия мочи характеризует степень функционального и канальцевого повреждения почки, возникающего вследствие оперативной травмы и воспаления, и позволяет: оценивать глубину и длительность

повреждения паренхимы; отслеживать восстановление функции почки и купирование воспалительных изменений в динамике; выявлять неблагоприятное или затяжное течение воспалительного процесса. Отсутствие тенденции к нормализации джоульметрических показателей свидетельствует о поддерживаемом воспалении или осложнённом течении послеоперационного периода.

Совместную интерпретацию показателей динамическое определение IL-8 и джоульметрии мочи после ПНЛТ целесообразно рассматривать как эффективный инструмент мониторинга течения пиелонефрита, раннего выявления осложнений и объективного контроля восстановления почечной ткани. В целом проведённый динамический мониторинг пациентов после перкутанной нефролитотрипсии с использованием джоульметрии мочи и определения интерлейкина-8 в моче продемонстрировал высокую информативность комплексной оценки течения воспалительного процесса в почечной ткани. В свою очередь в связи с простотой, но высокой чувствительностью и специфичностью электрохимического метода исследования в определении динамики воспалительного процесса, возможно его изолированное применение для оценки динамики воспалительных изменений в моче из нефростомического дренажа в клинически типичных случаях и при отсутствии расхождений с лабораторными данными.

8.4. Клинические примеры

Пациентка А. 47 лет, находилась на лечении в урологическом отделении Клинической больницы им. С.Р.Миротворцева СГМУ с диагнозом: Мочекаменная болезнь. Камень правой почки. Хронический калькулезный пиелонефрит, вне обострения.

На дооперационном этапе по данным ОАМ: лейкоциты 3-4 в п/зр. Уровень ИЛ-8 в моче составил 25,6 пг/мл. По данным джоульметрии работа тока 41,6 мкДЖ. (Рисунок 8.2).

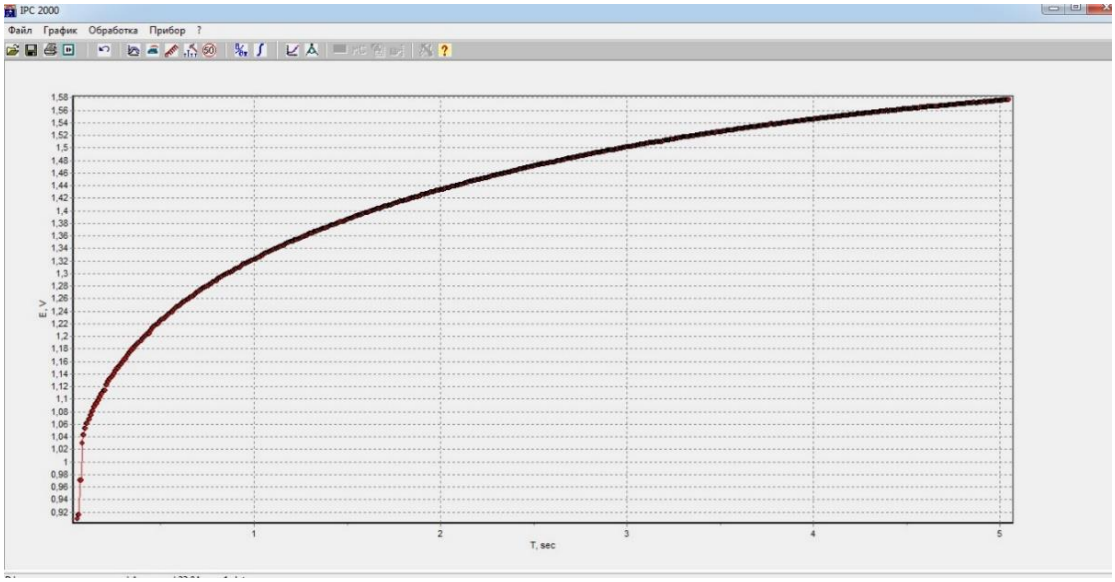


Рисунок 8.2 - Кривая зависимости изменения потенциала от времени при отсутствии воспаления в мочу

В плановом порядке выполнено оперативное вмешательство в объеме ПНЛТ справа. На 1 сутки: в ОАК: лейкоциты 10,8 х10*9, п\я -5, СОЭ -28мм\ч, в ОАМ: лейкоциты 60-80 в п/зр. Параллельно моча отправлена на электрохимическое исследование. Электрохимическое исследование: работа тока 62,3 мкДж (Рисунок 8.3). Интерлейкин 8 мочи составил 38,9 пг/мл.

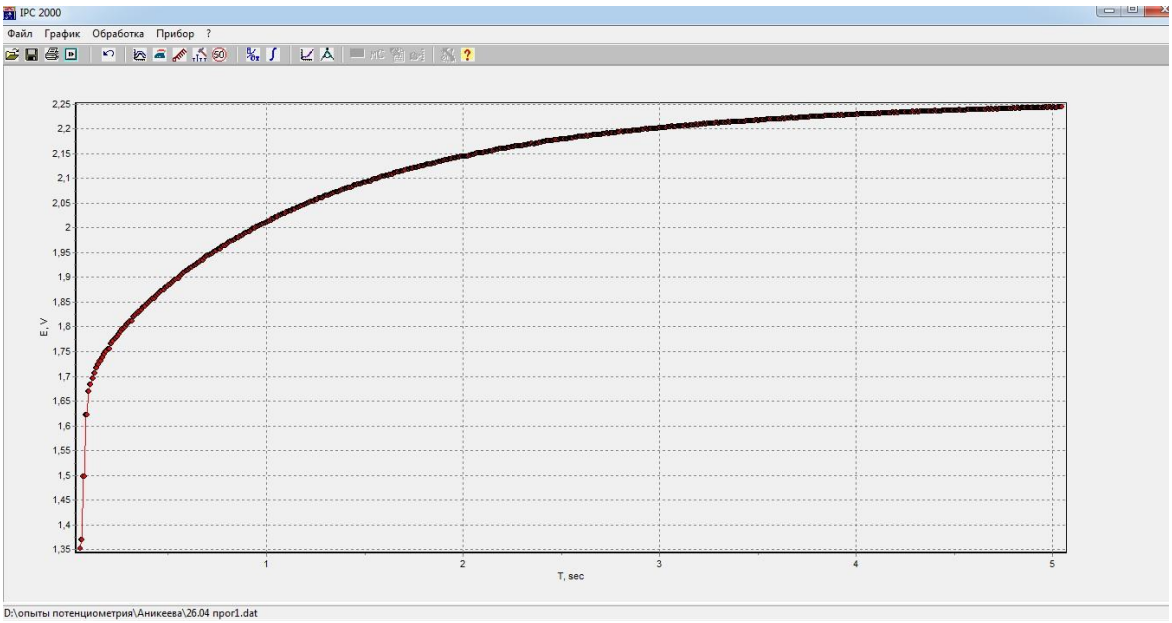


Рисунок 8.3 - Кривая зависимости изменения потенциала от времени при выраженном воспалении в моче

Пациентке проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия. На 3 сутки по данным проведенного исследования диагностировано затихание пиелонефрита: В ОАК: лейкоциты 7,8 х10*9, п\я -3, СОЭ -14мм\ч, в ОАМ: лейкоциты 20-30 в п/зр, ИЛ 8 мочи составил 36,1 пг/мл Электрохимическое исследование: работа тока 56,9 мкДж, что свидетельствует о сохраняющемся воспалении в моче (Рисунок 8.4). Продолжена, антибактериальная, противовоспалительная терапия.

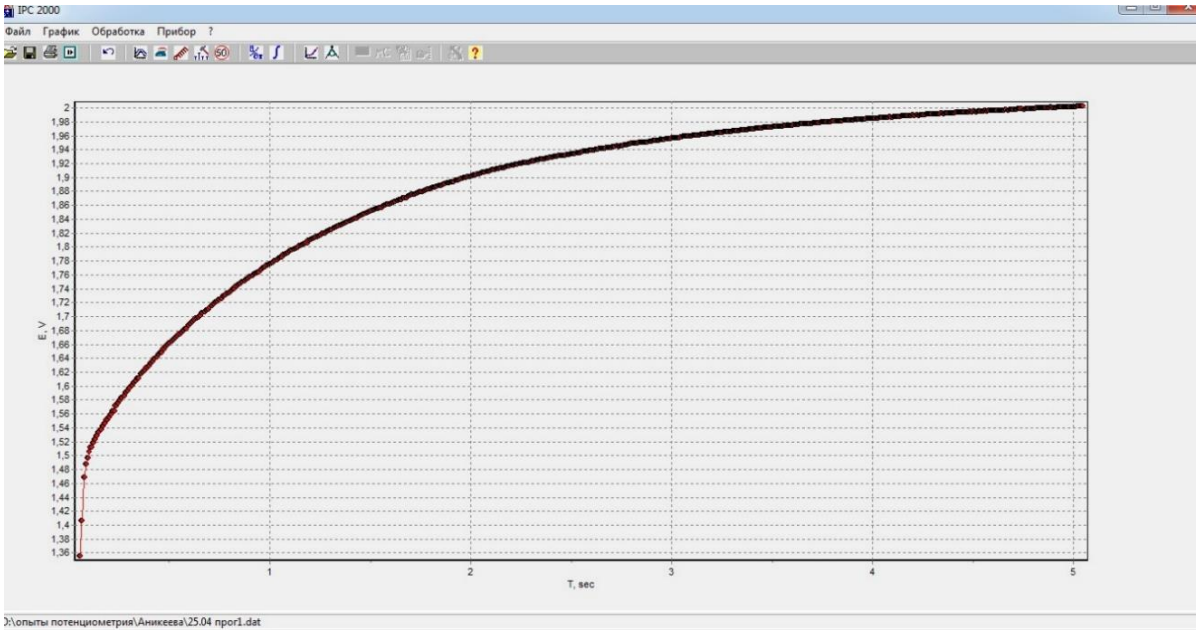


Рисунок 8.4 - Кривая зависимости изменения потенциала от времени при умеренном воспалении в моче

На 4 сутки выполнен джоульметрический анализ (рисунок. 8.5), контроль лабораторных данных, где в оам из нефростомы до 10 лейкоцитов, при ультразвуковом исследовании - резидуальных фрагментов и расширения нет. Нефростома пережата. Уровень ИЛ-8 25,5пг/мл. Электрохимическое исследование: работа тока 44,2 мкДж, что подтверждает купирование воспаления в моче.

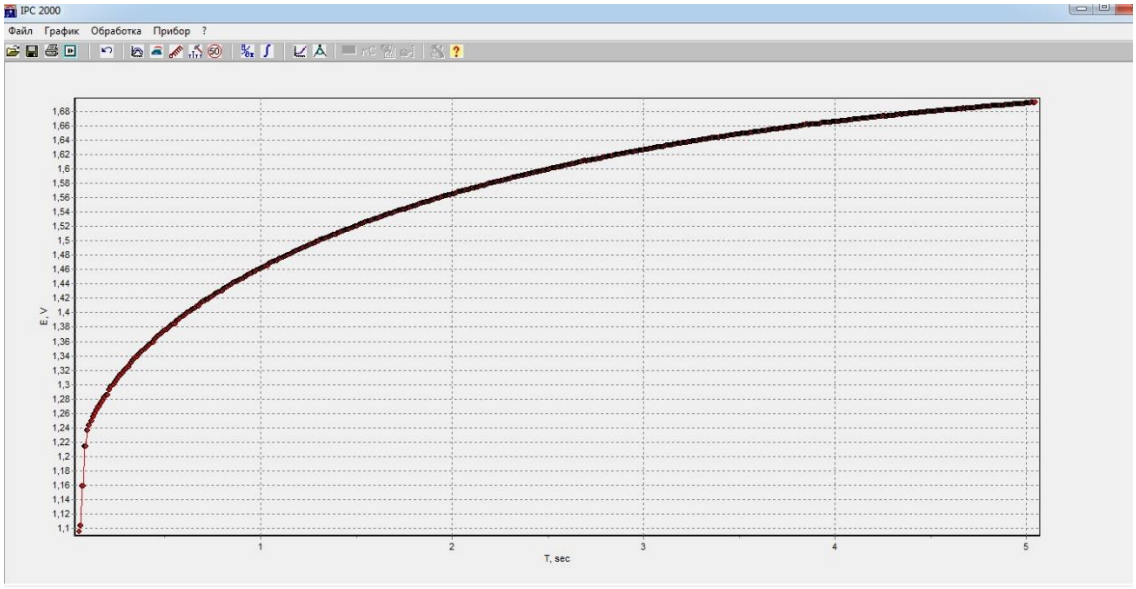


Рисунок 8.5 - Кривая зависимости изменения потенциала от времени при незначительном воспалении в моче

На 5 сутки - нефростомический дренаж удален, моча макроскопически не изменена. Гипертермии нет, самочувствие не страдает. В ОАК: лейкоциты 6,8 х10*9, п\я -1, СОЭ -10мм\ч, в ОАМ: лейкоциты 2-3 в п\зр. Интерлейкин мочи 21,1 пг/мл. Пациентка выписана на амбулаторное наблюдение. Данный случай является достаточно типичным. Представленный клинический пример иллюстрирует типичную динамику показателей при послеоперационном пиелонефрите.

8.5. Обобщение результатов и патофизиологическая интерпретация

Полученные результаты свидетельствуют о том, что джоульметрия является чувствительным интегральным методом оценки воспалительных и функциональных изменений почечной ткани после перкутанной нефролитотрипсии [11, 40].

Сочетанное применение джоульметрии и определения IL-8 позволяет дифференцировать инфекционно-воспалительный процесс от асептической послеоперационной реакции, объективно контролировать эффективность антибактериальной терапии и обоснованно определять сроки удаления

нефростомического дренажа. В клинически типичных ситуациях при отсутствии расхождений с лабораторными данными джоульметрия может использоваться как самостоятельный метод динамического мониторинга.

ГЛАВА 9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ УДАЛЕНИЯ НЕФРОСТОМИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ НА ОСНОВЕ КОНТРОЛЯ ВНУТРИЛОХАНОЧНОГО ДАВЛЕНИЯ

9.1. Дизайн-схема исследования влияния внутрилоханочного давления на сроки удаления нефростомического дренажа

Методики перкутанной нефролитотрипсии в последние годы претерпевают активную эволюцию. Одним из ключевых направлений развития является уменьшение диаметра нефростомического доступа как фактора повышения безопасности вмешательства за счёт снижения частоты геморрагических осложнений и минимизации травматизации почечной паренхимы при формировании пункционного хода [137, 153]. Вместе с тем уменьшение диаметра доступа нередко сопровождается увеличением продолжительности операции и повышением внутрилоханочного давления, что, в свою очередь, ассоциировано с ростом частоты гнойно-септических осложнений [82, 120, 256].

Вопрос использования нефростомических дренажей после ПНЛТ, равно как и показания к бездренажным методикам, остаётся дискутабельным и во многом определяется индивидуальными предпочтениями оперирующего хирурга, включая выбор наружного или внутреннего дренирования [279, 378]. При этом в действующих клинических рекомендациях по лечению мочекаменной болезни отсутствуют чётко регламентированные сроки удаления нефростомических дренажей после оперативного вмешательства, а также унифицированные критерии, определяющие готовность пациента к их удалению [379].

Сроки удаления нефростомических дренажей традиционно подразделяют на ранние (24-72 ч) и поздние (превышающие указанный интервал). Многообразие клинических ситуаций, включая особенности анатомии, характер вмешательства и послеоперационного течения, делает невозможным жёсткое нормативное

регламентирование всех вариантов [21]. В то же время нефростомический дренаж подлежит обязательному удалению, а решение о сроках его удаления должно приниматься с учётом клинико-лабораторных данных и подтверждённой проходимости нижних мочевых путей.

Одним из факторов, влияющих на сроки удаления нефростомы, является наличие резидуальных фрагментов конкрементов размером более 4 мм по данным контрольной компьютерной томографии, поскольку в таких случаях может потребоваться повторная ревизия чашечно-лоханочной системы через нефростомический ход [21]. Среди клинико-лабораторных критериев традиционно учитываются признаки пиелонефрита, степень гематурии и выраженность болевого синдрома.

Вместе с тем в условиях послеоперационного отёка, микротравматизации стенки мочеточника и возможного наличия резидуальных конкрементов нарушения пассажа мочи могут реализовываться при отсутствии выраженных клинических проявлений. Таким образом, клинически благоприятное течение послеоперационного периода не всегда отражает реальное функциональное состояние верхних мочевых путей, что обосновывает необходимость внедрения объективных количественных методов оценки уродинамики [314].

Лабораторные показатели в раннем послеоперационном периоде характеризуются значительной вариабельностью. Общий анализ крови позволяет ориентироваться в отношении воспалительного процесса, однако в первые сутки после операции нередко сохраняется лейкоцитоз, зачастую с палочкоядерным сдвигом. В общем анализе мочи даже при отсутствии макроскопической гематурии выявляется значительное количество эритроцитов и лейкоцитов, что снижает диагностическую специфичность данного метода [344].

Ультразвуковое исследование с оценкой степени дилатации чашечно-лоханочной системы при наличии нефростомы может косвенно свидетельствовать о проходимости дренажа. Кроме того, данный метод позволяет заподозрить наличие сгустков крови в полостной системе почки или мочеточнике, способных

вызывать обструкцию после удаления нефростомического дренажа, а также оценить косвенные признаки нарушения уродинамики верхних мочевых путей [59, 137, 231].

По показаниям в послеоперационном периоде может выполняться антеградная пиелография, как правило, на 1-5-е сутки после операции. Однако интерпретация её результатов нередко сопряжена с трудностями. Свободный и быстрый пассаж контрастного вещества в мочевой пузырь без ретенции в чашечно-лоханочной системе рассматривается как основание для удаления нефростомы. В то же время выявление дилатации полостной системы, стриктур или сужений различных отделов мочеточника, особенно в сочетании с остаточными воспалительными изменениями, сопровождается повышенным риском развития пиелонефрита и может потребовать повторной нефростомии или установки стент-дренажа [21, 314].

Нарушение пассажа мочи также способствует формированию и длительному существованию постнефростомического мочевого свища. Следует учитывать, что антеградная пиелография сама по себе может приводить к повышению внутриполостного давления, а достижение пассажа контрастного вещества возможно при введении избыточного объёма препарата, что потенциально маскирует истинную степень обструкции [160, 382].

В условиях современной тенденции к сокращению сроков дренирования, активного внедрения безнефростомной и мини-ПНЛТ, а также увеличения доли пациентов с коморбидной патологией и единственной функционирующей почкой необходимость объективной функциональной оценки уродинамики верхних мочевых путей приобретает особую актуальность [21, 87].

В настоящее время используется ряд функциональных проб, выполняемых перед удалением нефростомического дренажа, которые могут применяться изолированно или в различных комбинациях. Наиболее распространённой и традиционно применяемой является проба с пережатием нефростомического дренажа (кламп-проба), проводимая в течение 12-24 ч с оценкой диуреза, болевого

синдрома, температуры тела, степени гематурии и признаков нарушения пассажа мочи. [77, 331]. При развитии болевого синдрома или лихорадки кламп-пробу целесообразно сочетать с динамическим ультразвуковым исследованием для оценки дилатации чашечно-лоханочной системы и исключения уриномы или урогематомы [59, 137].

Антеградная пиелография применяется по показаниям при сомнениях в проходимости мочевых путей, наличии резидуальных конкрементов или подозрении на стриктуру мочеточника. Однако перечисленные методы не позволяют количественно оценить внутрилоханочное давление и истинное сопротивление оттоку мочи, что создаёт предпосылки для преждевременного удаления нефростомы и развития послеоперационных осложнений, включая уриному, пиелонефрит и вторичную обструкцию [59, 231].

Несмотря на наличие визуализационных и лабораторных методов контроля, их прогностическая ценность в оценке функциональной готовности к удалению нефростомы остаётся ограниченной. Таким образом, в современной клинической практике отсутствуют объективные количественные критерии, позволяющие достоверно определить функциональную готовность верхних мочевых путей к удалению нефростомического дренажа. Решение принимается на основании совокупности клинико-лабораторных и инструментальных данных, что неизбежно сопровождается элементом субъективности и риском преждевременного удаления нефростомы. Данное обстоятельство обосновывает необходимость внедрения воспроизводимого функционального метода оценки уродинамики, способного объективизировать процесс принятия клинического решения.

С методологической точки зрения определение внутрилоханочного давления расширяет возможности функциональной оценки состояния верхних мочевых путей в послеоперационном периоде и дополняет существующие диагностические подходы объективным количественным параметром. Использование измерения внутрилоханочного давления позволяет перейти от субъективных и косвенных

критериев к воспроизводимой оценке уродинамики, что соответствует современным принципам доказательной медицины.

Теоретической основой настоящего исследования является концепция «давление-поток» в системе верхних мочевых путей, согласно которой внутрилоханочное давление представляет собой интегральный показатель, отражающий взаимодействие между продукцией мочи, проходимостью мочеточника и компенсаторными возможностями почечной паренхимы. Повышение внутрилоханочного давления выше физиологических значений приводит к каскаду патофизиологических изменений, включающих нарушение почечной гемодинамики, активацию пиеловенозного и пиелолимфатического рефлюкса, повышение проницаемости форникальных зон и развитие экстравазации мочи.

С методологической позиции измерение внутрилоханочного давления следует рассматривать не как изолированный диагностический приём, а как самостоятельный функциональный инструмент, позволяющий формализовать процесс принятия клинического решения и перейти от эмпирического подхода к научно обоснованной персонализированной тактике ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Задачей данного раздела исследования являлось улучшение результатов хирургического лечения пациентов после перкутанной нефролитотрипсии путём разработки и внедрения научно обоснованного алгоритма удаления нефростомического дренажа, основанного на объективной функциональной оценке внутрилоханочного давления. Предполагалось, что установление пороговых значений внутрилоханочного давления, ассоциированных с повышенным риском развития послеоперационных осложнений, позволит прогнозировать неблагоприятные исходы и индивидуализировать тактику ведения пациентов. Реализация предложенного подхода потенциально способствует снижению частоты урологических и инфекционно-воспалительных осложнений, а также уменьшению числа повторных инвазивных вмешательств.

Исследование имело проспективный сравнительный дизайн и предусматривало сопоставление результатов стандартной тактики удаления нефростомического дренажа и разработанной тактики с контролем внутрилоханочного давления. Измерение внутрилоханочного давления проводилось в обеих группах исследования. Принципиальное различие заключалось в использовании полученных результатов при определении сроков удаления нефростомического дренажа. В основной группе решение об удалении нефростомы принималось с учётом показателей внутрилоханочного давления в соответствии с разработанным алгоритмом. В контрольной группе измерение внутрилоханочного давления выполнялось в исследовательских целях, однако полученные значения не использовались в качестве критерия удаления дренажа, которое осуществлялось в соответствии со стандартной клинической тактикой.

Дизайн-схема исследования представлена в таблице 9.1.

Таблица 9.1 - Дизайн-схема исследования влияния ВЛД при удалении нефростомического дренажа на развитие осложнений

Этап исследования	Контрольная группа	Основная группа
До удаления нефростомы	Клиническое обследование, УЗИ, измерение ВЛД в исследовательских целях	Клиническое обследование, УЗИ, измерение ВЛД
Момент удаления	Стандартная тактика	По алгоритму с контролем ВЛД
72 часа	УЗИ, лабораторные показатели	УЗИ, лабораторные показатели
7 суток	УЗИ, лабораторные показатели	УЗИ, лабораторные показатели
30 суток	Отдалённые исходы	Отдалённые исходы

Первичные конечные точки (эффективность и безопасность) оценивались в течение первых 72 часов после удаления нефростомического дренажа и включали: болевой синдром, требующий анальгезии; развитие уриномы; инфекционно-воспалительные осложнения; необходимость повторного дренирования.

Комбинированной конечной точкой являлась суммарная частота перечисленных осложнений.

Вторичные конечные точки оценивались в течение 7 суток и включали динамику лабораторных показателей (лейкоцитоз, С-реактивный белок, креатинин) и наличие или прогрессирование гидронефроза по данным УЗИ.

Третичные конечные точки оценивались через 30 суток и включали повторные госпитализации, поздние инфекционно-воспалительные осложнения и необходимость повторных вмешательств. При оценке результатов применения разработанного алгоритма учитывались все 250 пациентов основной группы. При этом сравнительный анализ осложнений после удаления нефростомического дренажа проводился среди пациентов, которым дренаж был удалён после благоприятной функциональной пробы, и пациентов контрольной группы, которым удаление нефростомы выполнялось в соответствии со стандартной тактикой. Таким образом, оценка результатов функциональной пробы и анализ осложнений после удаления дренажа представляли собой взаимосвязанные, но различные этапы исследования.

9.2. Частота развития послеоперационных осложнений

Из 250 пациентов основной группы нефростомический дренаж был удалён после благоприятной функциональной пробы у 214 (85,6%). У 36 пациентов (14,4%) при пробном пережатии нефростомического дренажа выявлено повышение внутрилоханочного давления более 20 см вод. ст., в связи с чем дренаж был открыт, его удаление отложено и проведена коррекция лечебной тактики с учётом выявленных причин нарушения пассажа мочи. Следует подчеркнуть, что повышение внутрилоханочного давления более 20 см вод. ст. при пробном пережатии нефростомического дренажа у 36 пациентов (14,4%) основной группы не являлось основанием для исключения их из исследования, а представляло собой диагностически значимый результат применения разработанного алгоритма.

Выявление признаков нарушения пассажа мочи обусловливало необходимость восстановления дренирования верхних мочевых путей, дополнительного обследования и индивидуальной коррекции лечебной тактики.

Таким образом, разработанный алгоритм предусматривал два варианта клинического решения: удаление нефростомического дренажа при удовлетворительных показателях внутрилоханочного давления либо сохранение дренирования и коррекцию выявленных нарушений при повышении давления выше порогового значения.

В таблице 9.2 представлены результаты сравнительного анализа осложнений после удаления нефростомического дренажа у 214 пациентов основной группы, которым дренаж был удалён после благоприятной функциональной пробы с контролем внутрилоханочного давления, и 250 пациентов контрольной группы, которым удаление нефростомы осуществлялось по стандартной тактике без инструментального контроля внутрилоханочного давления. Пациенты основной группы с неблагоприятными результатами функциональной пробы (n = 36) не включались в данный анализ, поскольку нефростомический дренаж у них на рассматриваемом этапе не удалялся. При этом они учитывались при оценке результатов применения разработанного алгоритма в исходной группе из 250 пациентов.

Причинами повышения внутрилоханочного давления послужили: наличие сгустков крови в чашечно-лоханочной системе или мочеточнике - у 12 пациентов, что не требовало активной хирургической тактики; миграция мелких резидуальных фрагментов конкрементов в мочеточник - у 15 пациентов, выявленная по данным мультиспиральной компьютерной томографии; у 9 пациентов миграция каменных фрагментов в процессе пережатия нефростомического дренажа потребовала выполнения уретероскопии с уретеролитотрипсией и установки стент-дренажа. Следует отметить, что ни у одного из этих пациентов не наблюдалось клинических признаков обострения пиелонефрита, что, вероятно, обусловлено короткой

продолжительностью эпизода обструкции и своевременной коррекцией оттока мочи.

Относительное снижение частоты уриномы в основной группе составило более чем в 10 раз по сравнению с контрольной группой (0,47 % против 6,4 %), что имеет выраженное клиническое значение.

В контрольной группе в течение первых 72 часов после удаления нефростомического дренажа достоверно чаще регистрировалось развитие уриномы ($p < 0,001$), что подтверждает ведущую роль повышенного внутрилоханочного давления в патогенезе экстравазации мочи. В раннем послеоперационном периоде в контрольной группе также достоверно чаще отмечались повышение уровня креатинина крови ($p = 0,02$), нарастание лейкоцитоза ($p = 0,004$) и клинические проявления пиелонефрита ($p = 0,002$).

В среднесрочном периоде (7 суток) сохранялась статистически значимая разница по частоте клинических проявлений пиелонефрита ($p = 0,03$), что указывает на отсроченную реализацию функциональной обструкции после удаления нефростомы. По таким показателям, как формальная обструкция и гидронефроз, выявлены статистически незначимые тенденции, что, вероятно, связано с низкой абсолютной частотой событий и своевременной клинической коррекцией выявленных нарушений (Рисунок 9.1).

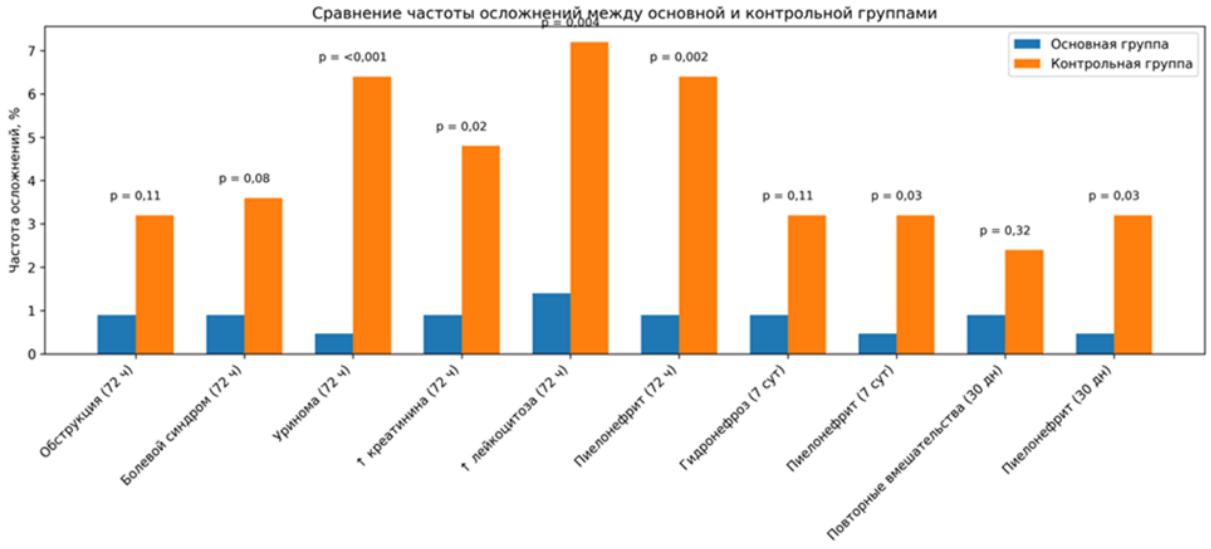


Рисунок 9.1 - Сравнение частоты послеоперационных осложнений основной и контрольной групп

Сравнительная оценка ближайших и отдалённых результатов после удаления нефростомического дренажа в основной и контрольной группах с расчётом p-значений с использованием точного критерия Фишера представлена в таблице 9.2.

Таблица 9.2 - Оценка ближайших и отдалённых результатов после удаления нефростомического дренажа при контроле и без контроля внутрилоханочного давления

Показатель	Основная группа (n=214)	Контрольная группа (n=250)	p
Обструкция (72 часа)	2 (0,9%)	8 (3,2%)	0,11
Болевой синдром, требующий аналгезии (72 часа)	2 (0,9%)	9 (3,6%)	0,08
Уринома (72 часа)	1 (0,47%)	16 (6,4%)	<0,001
Повышение креатинина крови (72 часа)	2 (0,9%)	12 (4,8%)	0,02
Нарастание лейкоцитоза (72 часа)	3 (1,4%)	18 (7,2%)	0,004
Клиническая картина пиелонефрита (72 часа)	2 (0,9%)	16 (6,4%)	0,002
Гидронефроз (7 суток)	2 (0,9%)	8 (3,2%)	0,11
Клиническая картина пиелонефрита (7 суток)	1 (0,47%)	8 (3,2%)	0,03
Необходимость в повторных вмешательствах (30 дней)	2 (0,9%)	6 (2,4%)	0,32
Клинико-лабораторные признаки пиелонефрита (30 суток)	1 (0,47%)	8 (3,2%)	0,03

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди пациентов, которым нефростомический дренаж был удалён после благоприятной функциональной пробы с контролем внутрилоханочного давления (n = 214), частота ряда урологических и инфекционно-воспалительных осложнений была статистически значимо ниже, чем среди пациентов контрольной группы, которым дренаж удаляли по стандартной тактике (n = 250). Наиболее выраженные различия выявлены в отношении уриномы (0,47% против 6,4%; p < 0,001) и клинических проявлений пиелонефрита в первые 72 часа (0,9% против 6,4%; p = 0,002). Полученные результаты согласуются с представлением о значении нарушений пассажа мочи и внутрилоханочной гипертензии в развитии послеоперационных осложнений. При интерпретации результатов следует учитывать, что в анализ включены пациенты основной группы, у которых функциональная проба позволила принять решение об удалении дренажа.

Помимо оценки частоты послеоперационных осложнений, представлял интерес анализ динамики внутрилоханочного давления и сроков закрытия нефростомического свища с учётом диаметра установленного нефростомического дренажа и, соответственно, диаметра сформированного свищевого хода. В данном аспекте также оценивалось наличие подтекания мочи вокруг нефростомического дренажа.

В основной группе были выявлены следующие закономерности. При повышении внутрилоханочного давления выше 20 см вод. ст. отмечалось подтекание мочи у пациентов с классическим доступом при ПНЛТ и нефростомическим дренажем диаметром 24 Ch. В случае установки нефростомического дренажа диаметром 10 Ch подтекание мочи в повязку регистрировалось уже при уровне внутрилоханочного давления около 15 см вод. ст., что указывает на меньшую компенсаторную ёмкость свищевого хода меньшего диаметра. В подгруппе мини-ПНЛТ подтекание мочи, как правило, также отмечалось при достижении внутрилоханочного давления около 20 см вод. ст.

Таким образом, риск подтекания мочи вокруг нефростомического дренажа определяется не только типом оперативного доступа, но и уровнем внутрилоханочного давления в сочетании с диаметром нефростомического дренажа. Данные наблюдения дополнительно подтверждают клиническую значимость контроля внутрилоханочного давления при принятии решения об удалении нефростомы.

9.3. Динамика внутрилоханочного давления при пережатии нефростомического дренажа

Результаты измерения внутрилоханочного давления при пережатии нефростомического дренажа в зависимости от типа оперативного вмешательства представлены в таблице 9.3.

Таблица 9.3 - Динамика внутрилоханочного давления при пережатии нефростомического дренажа в зависимости от метода операции, см вод. ст. (M ± SD)

Время, ч	ПНЛТ (n = 113)	Мини-ПНЛТ (n = 137)	P
2	5,4 ± 0,6	5,1 ± 0,4	0,08
4	5,1 ± 0,5	5,0 ± 0,4	0,31
6	4,1 ± 1,1	4,2 ± 0,9	0,74
12	2,5 ± 1,4	2,4 ± 1,3	0,83
24	1,1 ± 1,6	1,3 ± 1,5	0,56

На всех временных этапах статистически значимых различий между группами ПНЛТ и мини-ПНЛТ по уровню внутрилоханочного давления не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимой уродинамической реакции верхних мочевых путей при пережатии нефростомического дренажа независимо от типа вмешательства.

Внутригрупповой анализ показал достоверное снижение внутрилоханочного давления в динамике ($p < 0,001$), с достижением минимальных значений к 24-му часу наблюдения.

Отсутствие статистически значимого снижения внутрилоханочного давления в интервале между 2 и 4 часами отражает фазу функциональной адаптации верхних мочевых путей к изменившимся условиям оттока мочи. Последующее выраженное и достоверное снижение внутрилоханочного давления свидетельствует о восстановлении адекватного пассажа мочи.

Таким образом, тип перкутанного вмешательства не оказывает самостоятельного влияния на динамику внутрилоханочного давления при пережатии нефростомы, что позволяет рассматривать контроль внутрилоханочного давления как универсальный функциональный критерий готовности к удалению нефростомического дренажа.

После удаления нефростомического дренажа при нормальных значениях внутриполостного давления дополнительно оценивалось время закрытия нефростомического свища, определяемое как отсутствие выделения мочи в повязку.

Также выполнялось ультразвуковое исследование с целью диагностики возможных жидкостных образований в забрюшинном пространстве. Закрытие свищевого хода после мПНЛТ при отсутствии повышения внутрилоханочного давления при пережатии нефростомического дренажа происходило в среднем через 365 ± 40 минут при использовании нефростомы диаметром 10 Ch. При установке нефростомического дренажа диаметром 24 Ch закрытие свищевого хода происходило позднее - в среднем через 480 ± 45 минут.

При уровне внутрилоханочного давления до 15 см вод. ст. показатели RI сохранялись в пределах 0,65-0,68, дилатация лоханки и чашек по данным УЗИ не регистрировалась (таблица 9.4). Начиная с уровня внутрилоханочного давления 15-20 см вод. ст. отмечалось прогрессивное увеличение размеров лоханки и чашек, сопровождавшееся ростом индекса резистентности (RI ≥ 0,69). При внутрилоханочном давлении ≥20 см вод. ст. дилатация чашечно-лоханочной системы приобретала клинически значимый характер (прирост размеров лоханки

7-15 мм, чашек 4-10 мм), а значения RI достигали 0,70-0,71, что отражает повышение внутрипочечного сосудистого сопротивления.

Таблица 9.4 - Влияние уровня внутрилоханочного давления на гемодинамику и дилатацию ЧЛС

Показатель	Группа	1-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	p
Ri	основная	0,66	0,67	0,68	0,69	0,70	0,71	>0,05
	контрольная	0,65	0,66	0,68	0,69	0,70	0,70	
Прирост размера лоханки, мм (M±SD)	основная	0	0	0	3±1	8±2	15±3	>0,05
	контрольная	0	0	0	2±1	7±2	14±3	
Прирост размера чашек, мм (M±SD)	основная	0	0	0	2±1	4±1	10±2	>0,05
	контрольная	0	0	0	2±1	4±1	9±2	
Примечание: RI -индекс резистентности по данным УЗДГ; p -сравнение между 1 и 2 группами при одинаковом уровне ВЛД (t-критерий Стьюдента).								

Статистически значимых различий между основной и контрольной группами при одинаковых уровнях внутрилоханочного давления не выявлено ($p > 0,05$), что указывает на универсальность выявленных закономерностей (Таблица 9.4).

Полученные данные демонстрируют, что ультразвуковые и допплерографические признаки нарушения уродинамики появляются лишь при достижении внутрилоханочного давления ≥ 15-20 см вод. ст. До этого уровня изменения носят субклинический характер и не выявляются при стандартном ультразвуковом исследовании и УЗДГ, несмотря на уже имеющееся повышение давления.

Рост индекса резистентности при увеличении внутрилоханочного давления отражает вторичное повышение внутрипочечного сосудистого сопротивления, подтверждая патофизиологическую связь между обструкцией, гемодинамическими нарушениями и риском осложнений.

Таким образом, ультразвуковая допплерография является запаздывающим методом диагностики, тогда как измерение внутрилоханочного давления позволяет

выявлять функциональную обструкцию на более раннем этапе. Внутрилоханочное давление ≥ 15-20 см вод. ст. может рассматриваться как пороговое значение, при котором начинают формироваться объективные ультразвуковые и допплерографические признаки нарушения оттока мочи. До достижения этого уровня стандартные методы визуализации обладают низкой чувствительностью. Это подтверждает, что внутрилоханочное давление является более ранним функциональным маркером обструкции по сравнению с морфологическими изменениями.

При устранении обструкции, в частности при снятии зажима с нефростомического дренажа и купировании дилатации полостной системы, показатели внутрипочечного кровотока возвращаются к исходным значениям в течение суток.

9.4. ROC-анализ диагностической значимости показателей

Для сопоставления прогностической значимости внутрилоханочного давления, ультразвуковых и допплерометрических показателей в качестве предикторов ранних послеоперационных осложнений применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). В качестве исхода рассматривалось наличие ранних послеоперационных осложнений, то есть комбинированная конечная точка (0 - осложнений нет, 1 - осложнения имеются).

В анализ были включены следующие показатели: индекс резистентности (RI), внутрилоханочное давление (ВЛД), а также размер почечной лоханки по данным ультразвукового исследования. Для каждого показателя использовались клинически обоснованные пороговые значения (RI > 0,7; ВЛД ≥ 15-20 см вод. ст.; размер почечной лоханки > 15 мм), на основании которых рассчитывались чувствительность и специфичность.

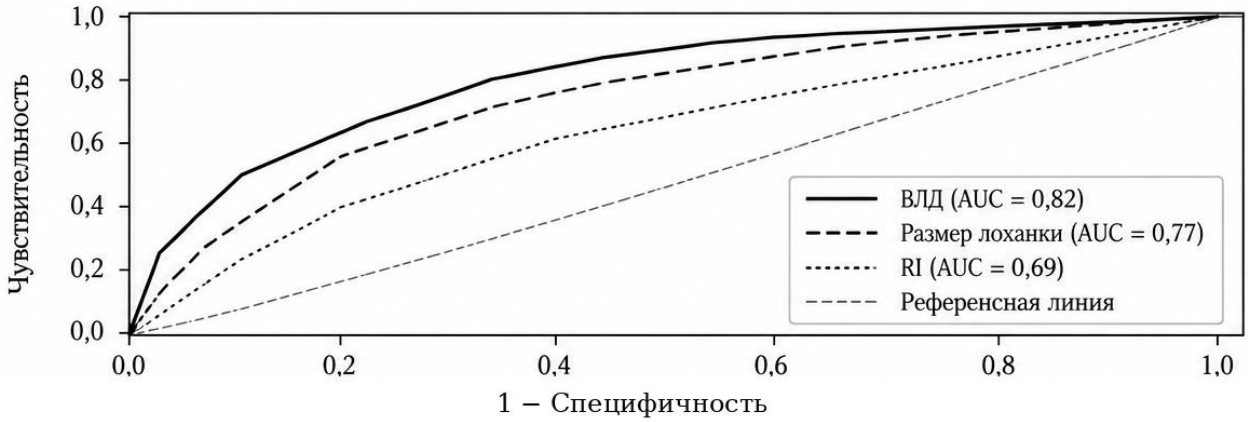


Рисунок 9.2 - ROC-кривые диагностической значимости показателей RI, внутрилоханочного давления и размера почечной лоханки (n = 100)

Анализ ROC-кривых выявил различную диагностическую значимость изучаемых показателей в прогнозировании ранних послеоперационных осложнений (Рисунок 9.2). Наибольшая диагностическая ценность была установлена для показателя внутрилоханочного давления.

Площадь под ROC-кривой (AUC) для внутрилоханочного давления составила 0,82, что соответствует высокой диагностической значимости показателя. ROC-кривая данного параметра располагается вблизи левого верхнего угла координатного поля, что отражает оптимальное соотношение чувствительности и специфичности и свидетельствует о высокой способности ВЛД корректно дифференцировать пациентов с наличием и отсутствием послеоперационных осложнений.

Показатель размера почечной лоханки продемонстрировал хорошую прогностическую значимость (AUC = 0,77). Форма ROC-кривой указывает на устойчивое разделение исследуемых групп, однако диагностическая эффективность данного показателя уступает внутрилоханочному давлению.

Индекс резистентности характеризовался удовлетворительной диагностической способностью (AUC = 0,69). ROC-кривая данного показателя располагается ближе к диагональной линии случайной классификации, что указывает на ограниченную прогностическую ценность RI при использовании его в качестве самостоятельного предиктора.

Таким образом, по результатам ROC-анализа внутрилоханочное давление обладает наибольшей прогностической значимостью в прогнозировании ранних послеоперационных осложнений. Размер почечной лоханки может рассматриваться как дополнительный диагностический критерий, тогда как индекс резистентности целесообразно использовать исключительно в составе комплексной оценки функционального состояния верхних мочевых путей.

9.5. Клиническое значение комплексной оценки пассажа мочи из верхних мочевых путей и клинический пример

В клинической практике представляется целесообразным сопоставление ультразвуковой картины и результатов дуплексного исследования с количественными показателями внутрилоханочного давления. С учётом возможности регулярной регистрации внутрилоханочного давления при пережатии нефростомического дренажа становится возможной более ранняя диагностика нарушений пассажа мочи и своевременная коррекция выявленных изменений, ещё до развития клинически значимых осложнений.

Пациент Л., 49 лет, поступил в клинику урологии с диагнозом: мочекаменная болезнь, камень лоханки левой почки. Хронический калькулёзный пиелонефрит вне обострения. По данным рентгеноурологического обследования и мультиспиральной компьютерной томографии забрюшинного пространства в лоханке левой почки выявлен конкремент размерами 23 × 28 × 21 мм, плотностью 1115 HU. Противопоказаний к оперативному лечению не выявлено.

Пациенту выполнено оперативное лечение в объёме мПНЛТ слева. После катетеризации мочеточника пациент был перевёрнут в положение на животе. Под рентгенологическим и ультразвуковым контролем выполнена пункция нижней чашечки левой почки, пункционный ход бужирован до 16 Ch, установлен кожух нефроскопа. Конкремент визуализирован и фрагментирован с использованием

пневматического литотриптера, фрагменты удалены. При контрольной рентгенографии резидуальные фрагменты не выявлены.

На завершающем этапе вмешательства установлена нефростома диаметром 10 Ch, фиксированная к коже. Мочеточниковый катетер удалён. Выполнена антеградная пиелография: контрастное вещество свободно поступает в мочевой пузырь без признаков ретенции. В послеоперационном периоде диурез по нефростоме составил около 800 мл в сутки, моча прозрачная.

На третьи сутки после операции, при отсутствии клинических и лабораторных признаков обострения калькулёзного пиелонефрита, начато поэтапное пережатие нефростомического дренажа по описанной выше методике с контролем внутрилоханочного давления. Исходное внутрилоханочное давление при пережатии составляло 5 см вод. ст., к 24-му часу наблюдения снизилось до 1,1 см вод. ст. В связи с отсутствием признаков нарушения пассажа мочи нефростомический дренаж был удалён. Закрытие нефростомического свища произошло через 180 минут. Контрольное ультразвуковое исследование патологических изменений не выявило. Пациент выписан из стационара на 5-е сутки после операции.

Рисунок 9.3 - Измерение ВЛД перед удалением нефростомического дренажа

В случае нарушения проходимости верхних мочевых путей внутрилоханочное давление повышается выше допустимых значений уже в первые 1-2 часа после пережатия нефростомического дренажа, что сопровождается болевым синдромом и признаками ретенции чашечно-лоханочной системы. При снятии зажима с нефростомы в таких ситуациях отмечается выделение от 12 до 30 мл мочи, что объективно подтверждает наличие функциональной обструкции.

Таким образом, измерение внутрилоханочного давления перед удалением нефростомического дренажа, особенно в клинически сомнительных ситуациях, может служить дополнительным объективным критерием оценки пассажа мочи после оперативных вмешательств на верхних мочевых путях. Методика отличается простотой, высокой воспроизводимостью и не требует сложного оборудования, ограничиваясь использованием чувствительного измерительного прибора (Рисунок 9.3).

Проведённое проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что внутрилоханочное давление является наиболее чувствительным и патогенетически обоснованным интегральным функциональным показателем, отражающим истинное сопротивление оттоку мочи после перкутанной нефролитотрипсии.

Установлено, что повышение внутрилоханочного давления ≥15-20 см вод. ст. предшествует развитию клинически манифестных осложнений и сопровождается формированием субклинической функциональной обструкции, которая на ранних этапах не выявляется стандартными методами визуализации. Морфологические признаки дилатации чашечно-лоханочной системы и допплерографические изменения (рост индекса резистентности) появляются лишь при достижении критических уровней внутрилоханочного давления, что подтверждает запаздывающий характер традиционных методов диагностики по сравнению с прямым измерением давления.

Принципиально важно, что внутрилоханочное давление отражает не только механическую проходимость мочевых путей, но и интегральное взаимодействие между продукцией мочи, состоянием мочеточника, компенсаторными возможностями чашечно-лоханочной системы и внутрипочечной гемодинамикой. Тем самым данный показатель соответствует концепции «давление-поток» и может рассматриваться как универсальный функциональный маркер уродинамического равновесия.

Разработанный алгоритм удаления нефростомического дренажа, основанный на количественной оценке внутрилоханочного давления, позволяет перейти от эмпирического и субъективного принятия клинического решения к объективизированной, воспроизводимой и патогенетически обоснованной тактике ведения пациентов. Реализация данного подхода способствует снижению частоты ранних послеоперационных осложнений, уменьшению необходимости повторных вмешательств и оптимизации сроков стационарного лечения.

ГЛАВА 10. ИНТЕГРАТИВНАЯ МНОГОУРОВНЕВАЯ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

10.1. Теоретико-методологические основы построения интегративной прогностической модели

Современные представления о патогенезе ранних осложнений перкутанной нефролитотрипсии свидетельствуют о многофакторном характере их развития. Несмотря на совершенствование техники перкутанных вмешательств и широкое внедрение миниатюризированных доступов, инфекционно-воспалительные осложнения сохраняют клиническую значимость. Это определяет необходимость поиска прогностических подходов, учитывающих не отдельные факторы риска, а их взаимосвязь на различных этапах периоперационного периода.

Традиционная оценка риска послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений основывается преимущественно на отдельных клинических, лабораторных и микробиологических показателях. Вместе с тем изолированная оценка результатов бактериологического исследования, лабораторных маркеров воспаления или отдельных параметров функционального состояния почки не позволяет в полной мере отразить последовательность патофизиологических изменений, возникающих при ПНЛТ.

Проведённые в рамках настоящего исследования этапы позволили установить взаимосвязь микробиологических, уродинамических, гемодинамических и молекулярных факторов в формировании послеоперационного пиелонефрита. Перкутанное вмешательство сопровождается воздействием нескольких потенциально взаимосвязанных механизмов: разрушением конкремента, в том числе содержащего бактериальные агенты, ирригационной нагрузкой и повышением внутрилоханочного давления, возможностью бактериальной транслокации, изменением внутрипочечной

гемодинамики и микроциркуляции, а также развитием локального и системного воспалительного ответа.

С учётом полученных результатов была сформирована концепция многоуровневого патофизиологического взаимодействия факторов, определяющих риск развития послеоперационного пиелонефрита. Первый уровень представлен микробиологическим компонентом, характеризующим наличие и локализацию бактериального агента в мочевых путях и конкременте. Второй уровень включает уродинамические факторы, прежде всего изменение внутрилоханочного давления в процессе перкутанного вмешательства. Третий уровень отражает гемодинамические и микроциркуляторные изменения почечной паренхимы, оцениваемые с использованием показателей внутрипочечного кровотока, индекса резистентности, его динамики (ΔRI) и лазерной допплеровской флоуметрии.

Отдельное значение в исследовании имела оценка молекулярных маркеров воспалительного и канальцевого повреждения. Концентрация IL-8 и TIM-1, а также транскрипционная активность гена HAVCR1 исследовались как потенциальные показатели ранней реакции почечной ткани на повреждение. Полученные результаты позволили рассматривать молекулярные изменения не изолированно, а во взаимосвязи с микробиологическими, уродинамическими и гемодинамическими нарушениями.

Внутрилоханочная гипертензия в рамках сформированной патофизиологической концепции рассматривалась как один из ключевых интраоперационных факторов, способных создавать условия для пиловенозного и пиелолимфатического рефлюкса и бактериальной транслокации. При наличии микробной контаминации мочевых путей и/или конкремента данный механизм может способствовать развитию воспалительного ответа. Одновременно повышение внутрилоханочного давления сопровождается изменениями внутрипочечной гемодинамики и микроциркуляции, отражающими функциональную реакцию почечной паренхимы на интраоперационную нагрузку.

Таким образом, формирование послеоперационного пиелонефрита рассматривалось как результат взаимодействия нескольких патогенетически связанных компонентов: микробной контаминации, внутрилоханочной гипертензии, нарушений внутрипочечной гемодинамики и микроциркуляции, и последующей воспалительной и молекулярной реакции почечной ткани. Такой подход позволил перейти от оценки отдельных факторов риска к их комплексному анализу.

Методологической основой построения прогностической модели явился последовательный анализ изученных показателей с последующим определением их самостоятельного вклада в вероятность развития послеоперационного пиелонефрита. При этом показатели, характеризующие отдельные звенья сформированной патофизиологической концепции, рассматривались в качестве потенциальных предикторов, после чего их прогностическое значение оценивалось статистическими методами.

Включение показателя в патофизиологическую концепцию не являлось достаточным основанием для его включения в окончательную математическую модель. На этапе многофакторного анализа учитывалась независимая прогностическая значимость каждого исследуемого параметра. В результате в окончательную модель вошли только показатели, сохранившие самостоятельную связь с развитием послеоперационного пиелонефрита.

Таким образом, результаты проведённых этапов исследования сформировали патофизиологическую основу для отбора потенциальных предикторов и последующего построения многофакторной модели индивидуального прогнозирования послеоперационного пиелонефрита. Такой подход позволил разграничить показатели, характеризующие механизмы развития патологического процесса, и независимые предикторы, непосредственно включённые в математическую модель.

Разработанная модель представляет собой инструмент количественной оценки индивидуальной вероятности развития послеоперационного пиелонефрита

и последующей стратификации пациентов по уровню риска. При этом более широкий комплекс исследованных микробиологических, уродинамических, гемодинамических, микроциркуляторных и молекулярных показателей формирует патофизиологическое обоснование риск-ориентированного подхода к периоперационному ведению пациентов после ПНЛТ.

В следующем подразделе представлена патофизиологическая последовательность взаимодействия установленных факторов, положенная в основу отбора предикторов для построения интегративной прогностической модели.

10.2. Патофизиологическая каскадная схема формирования ранних осложнений после перкутанной нефролитотрипсии

Формирование ранних инфекционно-воспалительных и урологических осложнений после перкутанной нефролитотрипсии представляет собой не одномоментное событие, а последовательный патофизиологический каскад, включающий взаимосвязанные этапы локального и системного повреждения.

Предложенная каскадная модель позволяет объединить клинические, функциональные, молекулярные и гемодинамические данные в единую логическую структуру.

Первичным фактором в большинстве случаев является наличие бактериальной контаминации: инфицированный конкремент, положительный посев лоханки, микробная колонизация мочевых путей. Инфицированный конкремент выполняет роль бактериального резервуара, в котором микроорганизмы находятся в состоянии биоплёнки. Механическая дезинтеграция камня в ходе операции приводит к высвобождению микробной массы и эндотоксинов в полостную систему почки. Этот этап определяет инфекционную готовность к активации воспалительного каскада.

Следующим звеном каскада является повышение внутрилоханочного давления во время операции. При превышении физиологически безопасных значений (> 40 см вод. ст. не менее 20 секунд) формируются условия для форникального рефлюкса, пиеловенозной и пиелолимфатической диссеминации, транслокации бактерий и токсинов в системный кровоток. Таким образом, внутрилоханочная гипертензия выступает не просто техническим параметром операции, а механизмом трансформации локальной инфекции в системную воспалительную реакцию.

Попадание бактериальных компонентов в интерстициальную ткань и кровоток запускает экспрессию провоспалительных цитокинов. Ключевым медиатором раннего этапа является интерлейкин-8 (IL-8), концентрация которого отражает степень нейтрофильной активации. Повышение IL-8 предшествует клиническим проявлениям, коррелирует с уровнем уродинамической гипертензии, ассоциировано с развитием пиелонефрита. Данный этап представляет собой молекулярную фазу воспалительного каскада.

Воспалительная инфильтрация и ишемическое воздействие приводят к повреждению проксимальных канальцев. Молекулярным отражением данного процесса является повышение экспрессии гена HAVCR1 (TIM-1), который служит маркером тубулярной дисфункции, раннего ишемического повреждения, субклинической нефропатии.

Уродинамическая гипертензия и воспалительный отёк приводят к повышению внутрипочечного сосудистого сопротивления, нарушению микроциркуляции.

Гемодинамический этап отражает вторичное ишемическое повреждение, которое усиливает воспалительный процесс и формирует замкнутый патогенетический круг.

Молекулярно-генетический компонент интегративной прогностической модели отражает индивидуальные особенности реактивности почечной ткани и её адаптационный резерв до оперативного вмешательства. В отличие от

уродинамического и гемодинамического уровней, данный блок характеризует не реализованный патологический процесс, а исходную биологическую предрасположенность к его развитию.

Перкутанная нефролитотрипсия представляет собой управляемый, но потенциально стрессовый фактор для почечной паренхимы. Реакция ткани на уродинамическую перегрузку, ишемию и возможную бактериальную транслокацию во многом определяется исходным состоянием канальцевого аппарата и уровнем базальной воспалительной активации.

В рамках настоящего исследования в предоперационном периоде оценивались показатели IL-8, TIM-1 и экспрессия гена HAVCR1, которые отражают различные аспекты молекулярной уязвимости.

Интерлейкин-8 (IL-8) является ключевым медиатором нейтрофильной активации и раннего воспалительного ответа. Повышенные предоперационные значения IL-8 свидетельствуют о наличии субклинической воспалительной напряжённости и повышенной готовности иммунной системы к гиперреактивному ответу.

В условиях интраоперационного повышения внутрилоханочного давления и возможной транслокации бактериальных компонентов такая исходная провоспалительная активность может способствовать более быстрому и выраженному развитию воспалительного каскада. Таким образом, IL-8 в структуре модели рассматривается как маркер повышенной воспалительной чувствительности ткани.

Экспрессия гена HAVCR1 отражает состояние проксимальных канальцев и степень их функциональной устойчивости. Повышенные предоперационные уровни HAVCR1 ассоциированы с субклиническим повреждением эпителия, снижением репаративного потенциала и уменьшением адаптационного резерва нефрона. TIM-1 в моче, являясь белковым продуктом экспрессии HAVCR1, отражает степень канальцевой дисфункции и структурной уязвимости. Даже при отсутствии клинических признаков нефропатии повышенные значения этих

показателей указывают на повышенную восприимчивость почечной ткани к ишемическому и воспалительному стрессу. Таким образом, система HAVCR1-TIM-1 характеризует исходную канальцевую предрасположенность к повреждению.

Полученные данные продемонстрировали, что предоперационные показатели IL-8, TIM-1 и HAVCR1 сохраняют независимое прогностическое значение в многофакторной модели, объединяющей уродинамические и гемодинамические факторы. Это подтверждает, что развитие послеоперационного пиелонефрита определяется не только воздействием интраоперационных триггеров, но и индивидуальными молекулярными особенностями ткани.

В рамках патофизиологической каскадной схемы молекулярно-генетический уровень занимает исходную позицию и формирует «тканевой фон», на котором реализуется влияние внутрилоханочной гипертензии и внутрипочечного гемодинамического стресса (ΔRI). При наличии выраженной молекулярной уязвимости даже умеренная уродинамическая нагрузка может приводить к клинической реализации воспалительного осложнения.

Молекулярно-генетическая предрасположенность является самостоятельным компонентом интегративной прогностической системы и усиливает точность стратификации риска, обеспечивая персонализированный подход к оценке вероятности развития послеоперационного пиелонефрита.

Таким образом, если интраоперационная гипертензия является триггером, то послеоперационная несостоятельность - механизмом персистенции патологического процесса.

Завершающим этапом каскада является развитие калькулёзного пиелонефрита, уриномы, вторичной обструкции, лабораторных признаков системной воспалительной реакции. Важно подчеркнуть, что клинические проявления являются финальной фазой, тогда как молекулярные, уродинамические и гемодинамические изменения возникают значительно раньше.

Представленная каскадная схема является патофизиологической основой построения интегративной прогностической модели, описанной в последующих подразделах.

10.3. Инфекционный фактор интегративной модели

Инфекционный компонент является исходным и определяющим звеном каскадной схемы формирования ранних осложнений после ПНЛТ. Наличие бактериального субстрата создаёт предпосылки для активации воспалительного ответа при реализации уродинамического триггера.

В рамках исследования инфекционный фактор оценивался на трёх уровнях. На первом уровне анализировался сам факт бактериальной контаминации (наличие или отсутствие хотя бы одного положительного бактериологического посева). На втором уровне оценивалось влияние анатомической локализации инфекционного агента. На третьем уровне исследовалось комбинированное влияние инфекционного фактора и интраоперационного внутрилоханочного давления (ВЛД).

По данным бинарной логистической регрессии положительный бактериологический посев достоверно ассоциировался с развитием калькулёзного пиелонефрита: OR = 3,25; 95% ДИ 1,69-6,23; $p < 0,001$.

Таким образом, наличие хотя бы одного положительного результата бактериологического исследования сопровождалось увеличением шансов развития послеоперационного калькулёзного пиелонефрита в 3,25 раза по сравнению с пациентами с отрицательными результатами всех посевов.

При включении данного показателя в объединённую модель (ВЛД + локализация + посев) результат посева сохранял вклад в повышение прогностической точности модели (AUC увеличивалась с 0,71 до 0,73), что подтверждает его клиническую значимость как компонента интегративной системы.

Полученные результаты свидетельствуют, что прогностическая значимость инфекционного компонента имеет двухуровневую структуру. На первом уровне клиническое значение имеет сам факт наличия бактериальной контаминации, который определяет исходный инфекционный риск. На втором уровне дополнительное прогностическое значение приобретает анатомическая локализация инфекционного агента, отражающая степень вовлечения верхних мочевых путей и инфицированного конкремента в патологический процесс.

Для оценки дополнительного вклада локализации инфекционного агента среди пациентов с положительными результатами бактериологического исследования выполнен анализ методом бинарной логистической регрессии, в котором референсной категорией являлась локализация инфекции в мочевом пузыре (Таблица 10.1).

Таблица 10.1 - Отношение шансов развития калькулёзного пиелонефрита в зависимости от локализации инфекционного агента (по данным бинарной логистической регрессии)

Локализация	OR	95% ДИ	P
Конкремент	3,56	1,59-7,97	0,002
Лоханка	2,66	1,17-6,06	0,019

Таким образом, при наличии бактериальной контаминации риск осложнений определялся не только самим фактом инфекции, но и её локализацией. Наибольшей прогностической значимостью среди вариантов изолированной локализации характеризовалось выявление микроорганизмов в конкременте, тогда как локализация инфекции в почечной лоханке также сопровождалась достоверным увеличением риска послеоперационного калькулёзного пиелонефрита. Поскольку бинарный анализ позволил оценить влияние отдельных локализаций инфекционного агента, следующим этапом было изучение сочетанного влияния локализации инфекции и уровня интраоперационного внутрилоханочного давления. Это подтверждает концепцию биоплёночной персистенции микроорганизмов внутри конкремента, при которой бактерии защищены от

системной антибактериальной терапии, а механическая дезинтеграция камня сопровождается высвобождением бактериальной массы и эндотоксинов.

Поскольку бинарный анализ позволил оценить влияние отдельных локализаций инфекционного агента, следующим этапом было изучение сочетанного влияния локализации инфекции и уровня интраоперационного внутрилоханочного давления. Для оценки комбинированного влияния инфекционного и уродинамического факторов пациенты были распределены на группы в зависимости от локализации инфекционного агента и уровня интраоперационного ВЛД (Таблица 10.2).

Таблица 10.2 - Частота калькулёзного пиелонефрита в зависимости от локализации возбудителя, результата посева и уровня интраоперационного ВЛД

Локализация инфекционного агента	ВЛД	N	Пиелонефрит (n)	Частота, %
Отрицательный посев	≤40	16	4	25,0
Отрицательный посев	>40	16	5	31,3
Только мочевой пузырь	≤40	15	7	46,7
Только мочевой пузырь	>40	11	8	72,7
Только лоханка	≤40	10	6	60,0
Только лоханка	>40	12	9	75,0
Только конкремент	≤40	6	5	83,3
Только конкремент	>40	9	8	88,9
Лоханка + конкремент	≤40	13	11	84,6
Лоханка + конкремент	>40	12	11	91,7

Анализ распределения осложнений показал последовательное увеличение частоты послеоперационного калькулёзного пиелонефрита по мере вовлечения верхних мочевых путей в инфекционный процесс. Минимальная частота осложнений отмечалась у пациентов с отрицательными результатами бактериологического исследования (25,0-31,3%), тогда как при положительном посеве мочи из мочевого пузыря она возрастала до 46,7-72,7%. При локализации инфекционного агента в почечной лоханке частота осложнений составляла 60,0-75,0%, а при инфицированном конкременте достигала 83,3-88,9%. Наиболее высокий риск наблюдался у пациентов с одновременной бактериальной контаминацией почечной лоханки и конкремента, особенно при внутрилоханочном давлении более 40 см вод. ст., где частота послеоперационного калькулёзного пиелонефрита составила 91,7%.

Анализ показал, что влияние повышения ВЛД (>40 см вод. ст.) различалось в зависимости от локализации инфекционного агента: для лоханки OR=5,33 (95% ДИ 1,16-24,60; p=0,036), для конкремента OR=6,22 (95% ДИ 1,57-24,71; p=0,012), тогда как при локализации инфекции в мочевом пузыре статистически значимой связи выявлено не было (OR=1,65; p=0,52).

Таким образом, проведённый анализ показал, что инфекционный фактор имеет иерархическую структуру. Первым уровнем является наличие бактериальной контаминации, определяющее исходный риск развития инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ. Второй уровень представлен анатомической локализацией инфекционного агента, которая модифицирует этот риск. Среди изолированных вариантов локализации наибольшее прогностическое значение имело выявление микроорганизмов в конкременте, однако максимальная частота послеоперационного калькулёзного пиелонефрита наблюдалась при сочетанной бактериальной контаминации почечной лоханки и конкремента. Повышение внутрилоханочного давления более 40 см вод. ст. не менее 20 секунд выступало уродинамическим триггером реализации воспалительного процесса, формируя последовательный

патофизиологический каскад развития послеоперационного калькулёзного пиелонефрита.

10.4. Уродинамический фактор интегративной прогностической модели

Уродинамический фактор модели отражает функциональное состояние верхних мочевых путей и характеризует степень сопротивления оттоку мочи как в интраоперационном, так и в раннем послеоперационном периоде. В рамках разработанной концепции именно уродинамический компонент является связующим звеном между гемодинамическим воздействием и реализацией инфекционно-воспалительных осложнений.

В ходе мПНЛТ проводилась регистрация внутрилоханочного давления (ВЛД). Повышение ВЛД выше 40 см вод. ст. не менее 20 секунд рассматривалось как уродинамическая гипертензия, выходящая за пределы безопасного диапазона.

Интраоперационное повышение ВЛД отражает нарушение баланса «приток-отток» ирригационной жидкости, увеличение гидростатической нагрузки на чашечно-лоханочную систему, формирование условий для пиеловенозного и пиелолимфатического рефлюкса, потенцирование транслокации бактериальных агентов и эндотоксинов.

Полученные результаты свидетельствуют о патогенетической значимости интраоперационного повышения внутрилоханочного давления более 40 см вод. ст. продолжительностью не менее 20 секунд. Влияние внутрилоханочной гипертензии на развитие послеоперационного пиелонефрита определяется её взаимодействием с микробиологическими факторами, что подтверждается результатами анализа сочетанного влияния уровня ВЛД и локализации инфекционного агента, представленными в разделе 10.3. Независимая прогностическая значимость внутрилоханочной гипертензии установлена при построении окончательной многофакторной модели (раздел 10.7).

10.5. Гемодинамический фактор интегративной прогностической модели

Гемодинамический уровень модели отражает влияние интраоперационных изменений внутрипочечного кровотока и сосудистого сопротивления на формирование инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии. В разработанной концепции данный уровень рассматривается как патофизиологический посредник между уродинамической гипертензией и тканевой воспалительной реакцией. Повышение внутрилоханочного давления в ходе оперативного вмешательства неизбежно сопровождается увеличением внутрипочечного интерстициального давления, что приводит к компрессии микроциркуляторного русла, снижению перфузии коркового слоя, нарушению венозного оттока, вторичной ишемии почечной паренхимы.

Формирование уродинамической гипертензии (> 40 см вод. ст.) создаёт условия для пиеловенозного рефлюкса и транслокации бактериальных агентов в системный кровоток. Одновременно ишемия паренхимы потенцирует активацию провоспалительных медиаторов, усиливая локальный и системный воспалительный ответ.

Таким образом, гемодинамический компонент является не следствием, а активным участником патогенетического каскада.

Для оценки гемодинамического уровня использовался ΔRI определяемый при допплерографическом исследовании. В интегративной модели гемодинамический уровень представляет собой патофизиологический мост между функциональной обструкцией и воспалительной реализацией осложнений.

Его включение в прогностическую систему повышает точность стратификации риска и обеспечивает более глубокое понимание механизмов формирования калькулёзного пиелонефрита.

10.6. Молекулярно-генетический фактор интегративной прогностической модели

Молекулярно-генетический уровень интегративной модели сформирован на основании результатов анализа транскрипционного профиля генов (глава 6) и динамики белковых биомаркеров в моче (глава 5). Данный компонент отражает индивидуальную предрасположенность к реализации инфекционно-воспалительных осложнений.

В модель включены исключительно показатели, продемонстрировавшие статистически значимую связь с развитием осложнений и патогенетически отражающие различные звенья повреждения почечной паренхимы. Центральным звеном молекулярного уровня является система HAVCR1-TIM-1. Повышенная предоперационная экспрессия гена HAVCR1 достоверно ассоциирована с развитием послеоперационного пиелонефрита ($p \geq 0{,}001$). Дискриминирующая способность показателя составила AUC = 0,78, при пороговом значении ≥ 3,45 усл. ед. относительной экспрессии риск осложнения возрастал в 11 раз (OR = 11,0).

Принципиально важно, что забор крови выполнялся до оперативного вмешательства, что позволяет трактовать гиперэкспрессию HAVCR1 как маркер исходной канальцевой уязвимости.

IL-8 отражает активацию нейтрофильного воспаления и является ключевым медиатором острой воспалительной инфильтрации. Следует отметить, что при однофакторном ROC-анализе оптимальное пороговое значение IL-8 составляло 35,45 пг/мл. В окончательной многофакторной модели после совместного учёта микробиологических, уродинамических, гемодинамических и молекулярных предикторов использовано пороговое значение IL-8 ≥37,2 пг/мл.

Совокупная оценка молекулярно-генетических маркеров позволяет выявлять пациентов с повышенной биологической готовностью к развитию послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений и существенно повышает прогностическую ценность интегративной модели.

10.7. Построение многофакторной прогностической модели развития послеоперационного пиелонефрита

Многофакторная логистическая прогностическая модель была построена на основании результатов обследования 120 пациентов, включённых в исследование. В анализ включались только наблюдения, для которых имелся полный объём клинических, микробиологических, гемодинамических и молекулярно-биологических данных.

Разработка модели осуществлялась на основании интеграции независимых предикторов, отражающих различные звенья патогенеза послеоперационного калькулёзного пиелонефрита: уродинамического (интраоперационное внутрилоханочное давление), микробиологического (наличие бактериальной контаминации и локализация инфекционного агента), гемодинамического (ΔRI), молекулярно-генетического (экспрессия гена HAVCR1) и молекулярного (концентрация IL-8 в моче).

Показатель TIM-1 не сохранял независимой статистической значимости при многофакторном анализе ($p = 0,116$) и в окончательную прогностическую модель не включался.

Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее сильную независимую ассоциацию с развитием послеоперационного калькулёзного пиелонефрита вносят показатели ΔRI и экспрессии гена HAVCR1. Это указывает на то, что клиническая реализация инфекционно-воспалительного осложнения определяется не только наличием бактериальной контаминации, но и выраженностью внутрипочечных гемодинамических нарушений, а также исходной уязвимостью канальцевого эпителия к повреждению.

Перечень независимых предикторов, включённых в окончательную модель, представлен в таблице 10.3.

Таблица 10.3 - Независимые предикторы окончательной многофакторной логистической модели развития послеоперационного пиелонефрита

Уровень модели	Показатель	Ед. изм.	Cut-off	OR	95% ДИ	p	Кодирование
Уродинамический	Интраоперационное ВЛД	см вод. ст.	> 40	3,54	1,69-7,42	0,001	0 - ≤40 1 - >40
Микробиологический	Положительный бактериологический посев	-	Да	3,25	1,69-6,23	<0,001	0 - нет 1 - да
	Почечная лоханка положительна, конкремент отрицателен	-	-	2,48	1,12-5,52	0,025	референс - пузырь
	Конкремент положителен, почечная лоханка отрицательна	-	-	2,65	1,34-5,23	0,005	референс - пузырь
	Почечная лоханка и конкремент положительны			4,47	2,01-8,90	<0,001	референс - пузырь
Молекулярно-генетический	HAVCR1	усл. ед.	≥ 3,45	12,12	3,85-38,14	<0,001	0 - <3,45 1 - ≥3,45
Молекулярный (моча)	IL-8	пг/мл	≥37,2	8,44	2,74-26,05	<0,001	0 - <37,2 1 - ≥37,2
Гемодинамический	ΔRI	-	≥0,03	11,42	3,54-36,83	<0,001	0 - <0,03 1 - ≥0,03

Примечание - в таблице представлены независимые предикторы, вошедшие в окончательную многофакторную логистическую модель. Отношения шансов (OR) рассчитаны по результатам многофакторной логистической регрессии с использованием бинарных переменных. Для оценки локализации инфекционного агента референсной категорией являлась изолированная бактериальная контаминация мочевого пузыря.

Формула логистической регрессии

Для количественной оценки индивидуальной вероятности развития послеоперационного пиелонефрита была использована бинарная логистическая регрессия. В качестве зависимой переменной рассматривали наличие послеоперационного пиелонефрита: 0 - отсутствует, 1 - имеется.

В окончательную модель были включены следующие бинарные независимые переменные: X1 - наличие хотя бы одного положительного результата бактериологического исследования; X2 - положительный посев из почечной лоханки при отрицательном посеве конкремента; X3 - положительный посев конкремента при отрицательном посеве из почечной лоханки; X4 - одновременный положительный посев из почечной лоханки и конкремента; X5 - интраоперационное внутрилоханочное давление >40 см вод. ст. не менее 20 секунд; X6 - экспрессия гена HAVCR1 (≥3,45); X7 - концентрация IL 8 ≥37,2 пг/мл; X8 - ΔRI ≥0,03.

Переменные X2-X4 характеризовали локализацию бактериальной контаминации и являлись взаимоисключающими. Результат посева мочевого пузыря отдельно в модель не вводился и учитывался в составе переменной X1.

Коэффициенты логистической регрессии были оценены методом максимального правдоподобия. Для интерпретации взаимосвязи коэффициентов и отношения шансов использовали соотношение $\beta = \ln(OR)$.

Итоговое уравнение логистической регрессии имело вид:

$$\text{logit}(P) = -3{,}98 + 1{,}18X1 + 0{,}91X2 + 0{,}97X3 + 1{,}50X4 + 1{,}26X5 + 2{,}49X6 + 2{,}13X7 + 2{,}44X8$$

Вероятность развития послеоперационного пиелонефрита рассчитывается по формуле 1:

$$(1) \quad P = 1 / (1 + \exp(-(-3{,}98 + 1{,}18X1 + 0{,}91X2 + 0{,}97X3 + 1{,}50X4 + 1{,}26X5 + 2{,}49X6 + 2{,}13X7 + 2{,}44X8)))$$

Свободный член модели составлял $\beta 0 = -3{,}98$.

Диагностическая эффективность модели: AUC = 0,919; чувствительность - 79 %; специфичность - 83 %. По результатам ROC-анализа оптимальное пороговое значение вероятности развития послеоперационного пиелонефрита составило 0,35, что обеспечивало наилучшее соотношение чувствительности (79%) и специфичности (83%) модели. При значении вероятности $P \geq 0,35$ прогнозировали высокий риск развития послеоперационного пиелонефрита, при $P < 0,35$ - низкий риск.

На основании полученных результатов разработан способ прогнозирования развития послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии, на который подана заявка на выдачу патента Российской Федерации на изобретение №2026125764 от 21.08.2026.

Клиническая значимость модели

Разработанная интегративная прогностическая модель характеризуется высокой дискриминационной способностью (AUC = 0,919) и отражает многофакторный характер развития послеоперационного калькулёзного пиелонефрита после мини-перкутанной нефролитотрипсии.

Полученные результаты свидетельствуют, что риск развития инфекционно-воспалительного осложнения определяется совокупностью взаимосвязанных факторов, характеризующих различные звенья патогенеза. Наличие бактериальной контаминации создаёт инфекционный субстрат, повышение внутрилоханочного давления способствует реализации пиеловенозного и пиелолимфатического рефлюксов с возможной бактериальной транслокацией, тогда как нарушение внутрипочечной гемодинамики (ΔRI) и повышение экспрессии гена HAVCR1 отражают степень повреждения почечной ткани и её индивидуальную восприимчивость к развитию воспалительного процесса. Повышенная концентрация IL-8 характеризует исходную провоспалительную активность, усиливающую вероятность клинической реализации инфекционного осложнения.

Предполагаемая последовательность взаимодействия основных патогенетических факторов развития послеоперационного пиелонефрита представлена на рисунке 10.1.

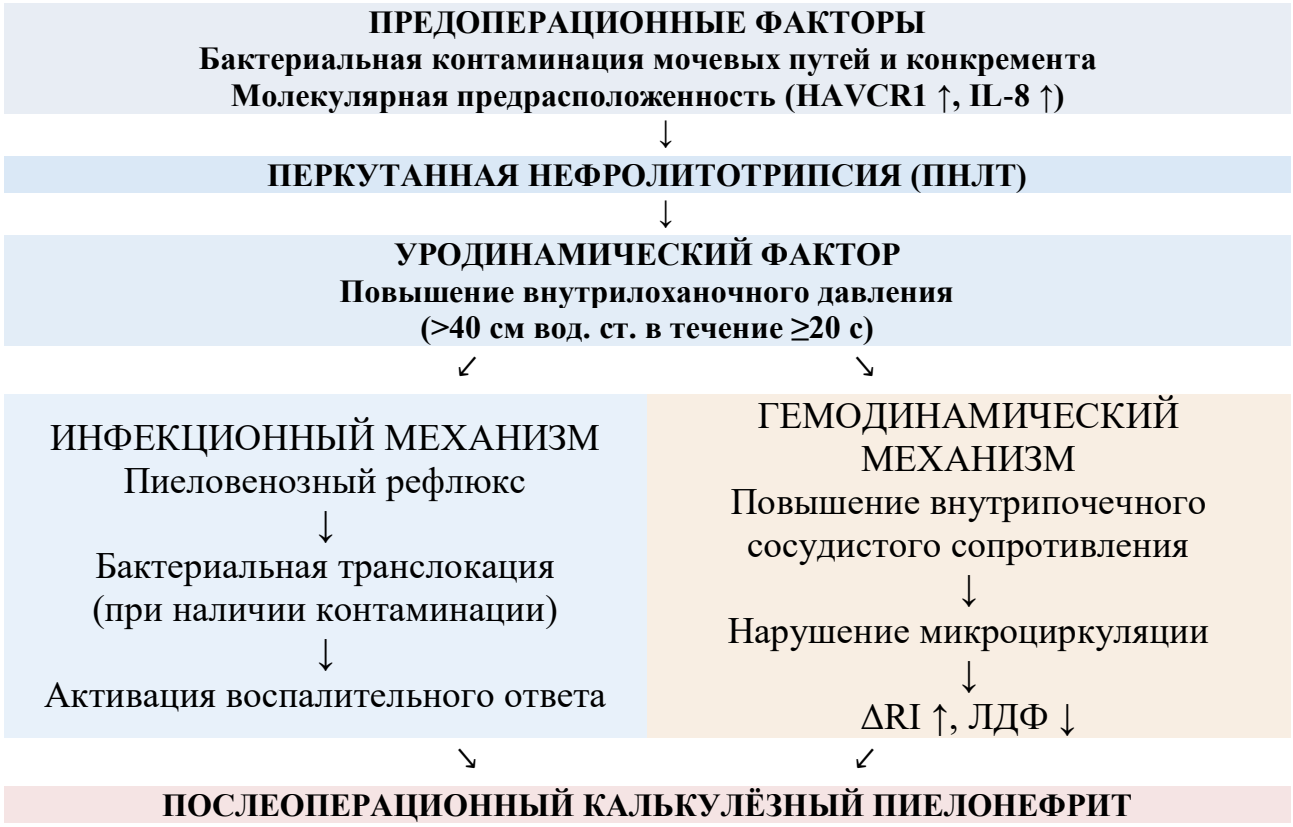


Рисунок 10.1 - Патогенетическая схема развития послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии

Таким образом, разработанная модель позволяет осуществлять персонализированную оценку риска развития послеоперационного пиелонефрита и использовать полученную информацию для выбора оптимальной тактики периоперационного ведения пациентов, включая индивидуализацию антибактериальной терапии, послеоперационного мониторинга и сроков дренирования верхних мочевых путей.

10.8. Клиническая адаптация прогностической модели

С целью практического применения разработанной многофакторной логистической модели в повседневной клинической практике была выполнена её трансформация в интегративную балльную шкалу. Использование балльной системы позволяет проводить индивидуальную стратификацию риска развития послеоперационного пиелонефрита без выполнения расчёта вероятности по формуле логистической регрессии, что значительно упрощает применение модели в клинических условиях.

Формирование интегративной балльной шкалы осуществлялось на основании коэффициентов окончательной многофакторной логистической регрессии. Для обеспечения сохранения относительного вклада каждого независимого предиктора коэффициенты регрессии (β) были преобразованы в целочисленные баллы.

Трансформация коэффициентов логистической регрессии в балльные значения выполнялась путём деления каждого коэффициента β на минимальный коэффициент модели (β = 0,91), соответствовавший предиктору «положительный посев из почечной лоханки при отрицательном посеве конкремента», с последующим округлением полученного значения до ближайшего целого числа.

В интегративную прогностическую шкалу были включены следующие независимые предикторы.

Инфекционный компонент:

- наличие хотя бы одного положительного бактериологического посева мочи или конкремента - 1 балл;

- положительный посев из почечной лоханки при отрицательном результате посева конкремента - 1 балл;

- положительный посев конкремента при отрицательном результате посева из почечной лоханки - 1 балл;

- одновременное наличие положительных посевов из почечной лоханки и конкремента - 2 балла.

Варианты локализации бактериальной контаминации являются взаимоисключающими. При этом балл за наличие хотя бы одного положительного посева суммируется с баллами, соответствующими конкретному варианту локализации микроорганизмов.

Уродинамический компонент:

- интраоперационное внутрилоханочное давление более 40 см вод. ст., на протяжении не менее 20 секунд - 1 балл.

Гемодинамический компонент:

- прирост ΔRI ≥0,03 - 3 балла.

Молекулярно-генетический компонент:

- уровень экспрессии гена HAVCR1, соответствующий значению ≥3,45, - 3 балла.

Молекулярный компонент:

- концентрация IL-8 ≥37,2 пг/мл - 2 балла.

Показатель TIM-1 не сохранял независимой статистической значимости при многофакторном анализе (p=0,116), в связи с чем в окончательную прогностическую модель и интегративную балльную шкалу не включался.

Суммарный прогностический балл рассчитывали путём сложения значений всех выявленных у пациента факторов риска. Максимально возможная сумма по интегративной шкале составляет 12 баллов.

Стратификация риска

Для клинической интерпретации результатов интегративной прогностической шкалы пациенты были распределены на три категории в зависимости от суммарного количества баллов: низкого, умеренного и высокого риска развития послеоперационного пиелонефрита (Таблица 10.4).

Границы категорий риска определяли с учётом оптимального прогностического порога балльной шкалы и фактической частоты развития

послеоперационного пиелонефрита при различных значениях суммарного балла. По результатам ROC-анализа с использованием индекса Юдена оптимальное пороговое значение составило 3 балла. Таким образом, значения 0-2 балла соответствовали низкому риску, тогда как сумма ≥3 баллов свидетельствовала о повышенном риске развития послеоперационного пиелонефрита.

Для дополнительной клинической стратификации пациентов с повышенным риском была проанализирована фактическая частота послеоперационного пиелонефрита в зависимости от суммарного балла. При значениях 0, 1 и 2 балла частота осложнения составляла соответственно 0, 5 и 10%; при 3, 4 и 5 баллах -18, 38 и 44%. При достижении 6 баллов частота послеоперационного пиелонефрита возрастала до 74%, при 7 баллах составляла 85%, а при ≥8 баллах -96%. Выраженное увеличение частоты осложнения между 5 и 6 баллами послужило клиническим основанием для выделения значения ≥6 баллов в качестве нижней границы категории высокого риска. Данная граница является порогом клинической стратификации и не представляет собой дополнительный ROC-derived cut-off.

Таблица 10.4 - Стратификация риска развития послеоперационного пиелонефрита и рекомендуемая клиническая тактика в зависимости от суммарного балла

Суммарный балл	Риск	Тактика
0-2	Низкий	Стандартное ведение
3-5	Умеренный	Усиленное клинико-лабораторное наблюдение, индивидуализация антибактериальной профилактики
6-12	Высокий	Интенсивный клинико-лабораторный мониторинг, индивидуализация антибактериальной терапии и сроков дренирования верхних мочевых путей

Оптимальное диагностическое пороговое значение интегративной балльной шкалы, определённое по результатам ROC-анализа с использованием индекса Юдена, составило 3 балла. При данном пороговом значении чувствительность шкалы составила 78%, специфичность - 81%. Площадь под ROC-кривой балльной

версии модели составила AUC = 0,882, что свидетельствует о её высокой дискриминационной способности.

Таким образом, ROC-derived прогностический порог балльной шкалы составляет ≥3 баллов (чувствительность 78%, специфичность 81%; AUC=0,882), тогда как значение ≥6 баллов используется исключительно для клинического выделения категории высокого риска на основании выраженного увеличения фактической частоты послеоперационного пиелонефрита.

С целью повышения удобства практического использования разработанной прогностической модели создан алгоритм автоматизированного расчёта индивидуального риска развития послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии. На его основе разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ № RU2026687485 «Программное обеспечение для автоматической оценки вероятности развития послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии», обеспечивающая автоматизированный расчёт прогностического балла, стратификацию пациентов по степени риска и поддержку принятия решений по тактике послеоперационного ведения [56].

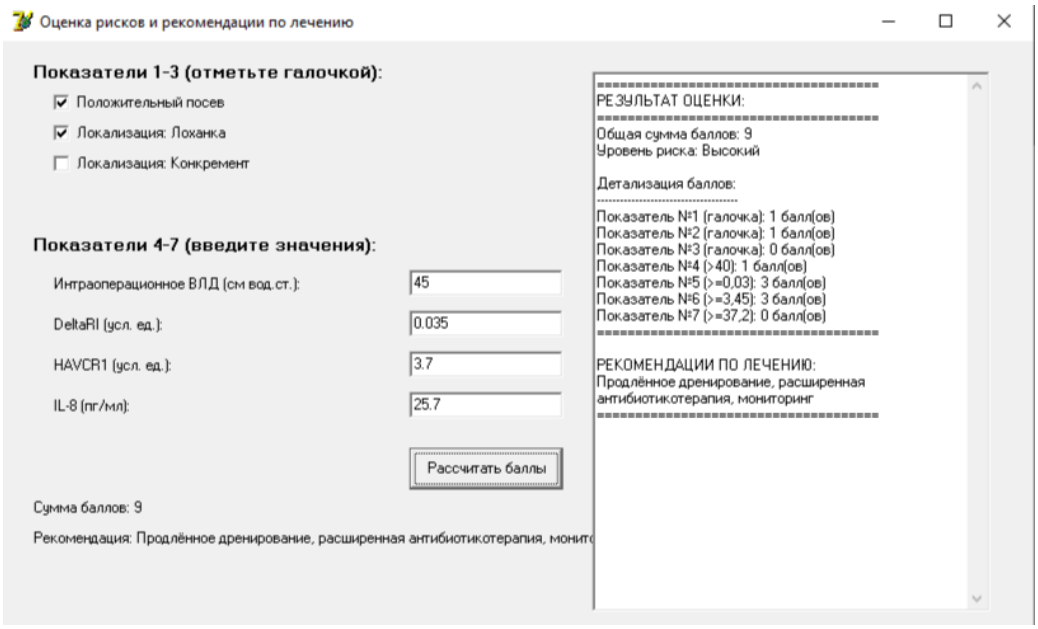


Рисунок 10.2- Пример работы программы для автоматизированного расчёта индивидуального риска развития послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии

Программа предусматривает последовательный ввод клинико-лабораторных показателей пациента, автоматический расчёт суммарного прогностического балла и определение категории риска развития послеоперационного пиелонефрита (Рисунок 10.2). Полученные результаты могут быть использованы для поддержки принятия клинических решений при выборе тактики послеоперационного ведения пациента.

Упрощённая хирургическая модель

С целью расширения возможностей практического применения разработанной прогностической модели в учреждениях, не располагающих возможностью определения молекулярных и молекулярно-генетических маркеров, разработана упрощённая хирургическая шкала. В её основу положены наиболее значимые клинические показатели, доступные в рутинной урологической практике: результаты бактериологического исследования, интраоперационное внутрилоханочное давление и изменение индекса резистентности почечного кровотока (ΔRI).

Балльная оценка факторов риска, включённых в упрощённую прогностическую модель, представлена в таблице 10.5

Таблица 10.5 - Балльная оценка факторов риска упрощённой клинической модели прогнозирования послеоперационного пиелонефрита

Фактор риска	Критерий	Баллы
Бактериальная контаминация	Наличие хотя бы одного положительного бактериологического посева	1
Локализация бактериальной контаминации	Только почечная лоханка	1
	Только конкремент	1
	Почечная лоханка и конкремент	2
Интраоперационное внутрилоханочное давление	ВЛД >40 см вод. ст.	1
Нарушение почечной гемодинамики	ΔRI ≥0,03	3

Категории локализации бактериальной контаминации являются взаимоисключающими. Баллы за наличие положительного бактериологического посева и его локализацию суммируются. Максимально возможная сумма составляет 7 баллов.

Стратификация риска развития послеоперационного пиелонефрита и рекомендуемая тактика ведения при применении упрощенной прогностической модели представлены в Таблице 10.6.

Таблица 10.6 - Стратификация риска развития послеоперационного пиелонефрита и рекомендуемая клиническая тактика при применении упрощенной прогностической модели

Сумма баллов	Риск	Клиническая тактика
0-1	Низкий	Стандартное ведение
2-4	Умеренный	Усиленное клинико-лабораторное наблюдение, индивидуализация антибактериальной профилактики и контроль адекватности дренирования верхних мочевых путей
5-7	Высокий	Интенсивный клинико-лабораторный мониторинг, индивидуализация антибактериальной терапии и сроков дренирования верхних мочевых путей

Границы категорий риска были определены по аналогии с интегративной моделью с учётом суммарной выраженности факторов риска и необходимости выделения пациентов, требующих различного объёма профилактических мероприятий.

Площадь под ROC-кривой упрощённой балльной модели составила AUC = 0,771, что свидетельствует о сохранении хорошей дискриминационной способности после исключения молекулярных и молекулярно-генетических маркеров. Несмотря на некоторое снижение точности по сравнению с полной интегративной моделью, упрощённая шкала обеспечивает достаточную прогностическую эффективность для практического применения в учреждениях,

не располагающих возможностью выполнения специализированных лабораторных исследований.

Предложенная система позволяет проводить стратификацию риска в ранние сроки после вмешательства без использования сложных лабораторных методов.

10.9. Клинические примеры применения упрощённой прогностической модели

С целью оценки практической применимости разработанная упрощённая прогностическая модель была апробирована при ведении пациентов после перкутанной нефролитотрипсии. Ниже представлены клинические примеры её использования для ранней стратификации риска развития послеоперационного пиелонефрита и выбора тактики послеоперационного ведения.

Клинический пример 1 (группа высокого риска)

Пациент К., 52 года. Диагноз: мочекаменная болезнь, коралловидный конкремент правой почки. Выполнена мини-перкутанная нефролитотрипсия.

Интраоперационно зарегистрировано повышение внутрилоханочного давления до 46 см вод. ст. ΔRI составил 0,04. Посев конкремента - положительный. Локализация инфекции - конкремент.

Расчёт баллов:

- Положительный посев - 1 балл
- Локализация (конкремент) - 1 балл
- ВЛД >40 см вод. ст. - 1 балл
- ΔRI ≥0,03 - 3 балла

Суммарный балл: 6

Согласно шкале (≥5 баллов), пациент отнесён к группе высокого риска развития послеоперационного пиелонефрита.

С учётом результатов прогностической оценки проведена индивидуализация послеоперационного ведения, включавшая коррекцию антибактериальной

терапии, усиленный клинико-лабораторный мониторинг и индивидуальный выбор сроков удаления нефростомического дренажа.

Послеоперационный период протекал без клинических признаков инфекционно-воспалительных осложнений.

Клинический пример 2 (группа низкого риска)

Пациентка С., 39 лет. Конкремент левой почки 1,8 см. Посевы - отрицательные. Локализация - без признаков инфекционного субстрата. Интраоперационное ВЛД - 32 см вод. ст. ΔRI - 0,01.

Расчёт баллов:

- Положительный посев - 0
- Локализация - 0
- ВЛД >40 см вод. ст. - 0
- ΔRI ≥0,03 - 0

Суммарный балл: 0

Пациентка отнесена к группе низкого риска. Проведено стандартное послеоперационное ведение без продления дренирования. Осложнений не зарегистрировано.

Представленные клинические примеры демонстрируют возможность использования упрощённой модели для ранней стратификации риска на основании объективных микробиологических, уродинамических и гемодинамических показателей, доступных в рутинной урологической практике.

Использование данной шкалы обеспечивает:

- своевременную идентификацию пациентов группы высокого риска,
- индивидуализацию антибактериальной терапии,
- обоснованное решение о сроках удаления нефростомы,
- снижение вероятности реализации инфекционно-воспалительных осложнений.

Таким образом, упрощённая прогностическая модель является клинически применимой и патогенетически обоснованной системой ранней стратификации

риска после ПНЛТ, пригодный для использования в условиях повседневной урологической практики.

10.10. Клиническая оценка эффективности риск-ориентированной тактики ведения пациентов на основе разработанной прогностической модели

С целью оценки клинической эффективности риск-ориентированной тактики ведения, основанной на применении разработанной прогностической модели, проведён сравнительный анализ результатов лечения 623 пациентов с мочекаменной болезнью, перенёсших перкутанную нефролитотрипсию в период с 2024 по 2025 гг. Данный этап исследования был направлен на оценку клинических результатов применения модели для стратификации риска и выбора тактики периоперационного ведения и не являлся независимой внешней валидацией её прогностических характеристик.

В исследование включено 623 пациента, которые были распределены на две группы:

- группа стандартного ведения - 296 пациентов, у которых послеоперационная тактика определялась без использования прогностической модели;

- группа с использованием прогностической модели - 327 пациентов, у которых ведение осуществлялось с учётом стратификации риска инфекционно-воспалительных осложнений.

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам ($p > 0,05$).

Основным критерием эффективности являлась частота развития послеоперационного пиелонефрита.

Установлено, что в группе стандартного ведения частота послеоперационного пиелонефрита составила 12,8% ($n = 38$), тогда как в группе с

использованием прогностической модели - 8,0% (n = 26). Различия между группами статистически значимы (p = 0,048, точный критерий Фишера).

Абсолютное снижение риска (ARR) составило 4,8%. Относительный риск (RR) составил 0,62, что соответствует снижению риска на 38% (RRR). Отношение шансов (OR) составило 0,59, что свидетельствует о снижении вероятности развития осложнений более чем в 1,7 раза.

Число пациентов, которых необходимо лечить с использованием модели для предотвращения одного случая пиелонефрита (NNT), составило 21.

Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности применения разработанной прогностической модели при выборе тактики послеоперационного ведения пациентов.

Полученные результаты позволяют предположить, что снижение частоты послеоперационного пиелонефрита ассоциировано с использованием риск-ориентированной тактики ведения, основанной на ранней стратификации риска, индивидуализации антибактериальной терапии и оптимизации послеоперационного ведения пациентов.

Дополнительно проведён анализ частоты геморрагических осложнений у пациентов, включённых в этап клинической оценки эффективности применения прогностической модели. В группе стандартного ведения геморрагические осложнения зарегистрированы у 7 из 296 пациентов (2,36%), тогда как в группе с использованием прогностической модели - у 1 из 327 пациентов (0,31%). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

Из таблицы 10.7 видно, что, применение интегративной прогностической модели ассоциировалось со снижением частоты послеоперационного пиелонефрита с 12,8 до 8,0% ($p = 0,048$), а также с уменьшением частоты геморрагических осложнений с 2,36 до 0,31% ($p < 0,05$), что свидетельствует о клинической эффективности риск-ориентированной тактики ведения пациентов.

Таблица 10.7 - Сравнительная оценка эффективности применения интегративной прогностической модели у пациентов после перкутанной нефролитотрипсии

Показатель	Группа стандартного ведения (n = 296)	Группа с использованием прогностической модели (n = 327)	p
Частота послеоперационного пиелонефрита, %	12,8	8,0	0,048
Абсолютное снижение риска (ARR), %	-	4,8	-
Относительный риск (RR)	-	0,62	-
Отношение шансов (OR)	-	0,59	-
Число пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного случая осложнения (NNT)	-	21	-
Частота геморрагических осложнений, %	2,36	0,31	<0,05
Примечание: ARR (Absolute Risk Reduction) -абсолютное снижение риска; RR (Relative Risk) - относительный риск; OR (Odds Ratio) -отношение шансов; NNT (Number Needed to Treat) - число пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного случая послеоперационного пиелонефрита. Статистическая значимость различий оценивалась с использованием точного критерия Фишера.			

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение риск-ориентированной тактики ведения, основанной на стратификации пациентов с использованием разработанной прогностической модели, сопровождалось снижением частоты послеоперационного пиелонефрита с 12,8 до 8,0% (p=0,048), а также геморрагических осложнений с 2,36 до 0,31% (p<0,05). Это подтверждает клиническую значимость разработанной прогностической концепции как основы для индивидуализации периоперационной тактики и профилактики ранних осложнений после ПНЛТ. Вместе с тем полученные результаты характеризуют

клиническую эффективность риск-ориентированной стратегии ведения пациентов и не являются независимой внешней валидацией математической модели прогнозирования послеоперационного пиелонефрита.

Клинические примеры применения интегративной прогностической модели в практике:

Пациентка М. поступила в клинику урологии с диагнозом: Мочекаменная болезнь камень правой почки. В анамнезе операций на почке и мочеточнике не производилось. По данным МСКТ размеры камня составляли 20х25х26 с локализацией в лоханке и распространением на нижнюю и среднюю чашечки. Плотность конкремента 856 HU. Расширения полостной системы почки со стороны поражения нет. Толщина функционирующей паренхимы 18-20 мм. В дооперационном периоде выполнялся посев мочи из мочевого пузыря - роста не получено. В общеклинических анализах без признаков выраженного воспаления лейкоцитов в моче 10-12 п/з, В ОАК, биохимическом анализе - без особенностей. Мочевой IL-8 =17,2 пг/мл определялся до оперативного лечения. Также исследовался уровень экспрессии гена HAVCR1 = 1,2. Пациентке выполнено оперативное вмешательство - мПНЛТ. В ходе операции при катетеризации собрана лоханочная моча, получены фрагменты конкремента, отправленные на бактериологическое исследование - роста нет. Повышения внутрилоханочного давления не зарегистрировано максимально 23 см.вод.ст., дуплексное исследование с определением разницы индекса резистентности (ΔRI =0,01).

Таким образом, согласно прогностической модели, сумма баллов составила 0 баллов - риск инфекционных осложнений низкий. Нефростомический дренаж пережат на 3 сутки, после контроля резидуальных фрагментов. Дополнительная антибиотикопрофилактика не назначалась. Осложнений в послеоперационном периоде не было.

Пациентка И. поступила в клинику урологии с диагнозом: Мочекаменная болезнь камень правой почки. В анамнезе операций на почке и мочеточнике не производилось. По данным МСКТ размеры камня составляли 21х19х16 с

локализацией в лоханке. Плотность конкремента 968 HU. Расширения полостной системы почки со стороны поражения нет. Толщина функционирующей паренхимы 18-20 мм. В дооперационном периоде выполнялся посев мочи из мочевого пузыря - роста E/coli 106проведена антибактериальная терапия на амбулаторном этапе, контрольный посев - роста нет. В общеклинических анализах без признаков выраженного воспаления лейкоцитов в моче 5-7 п/з, В ОАК, биохимическом анализе - без особенностей. Мочевой IL-8 - 41,5 пг/мл определялся до оперативного лечения. Также исследовался уровень экспрессии гена HAVCR1 = 2,11. Пациентке выполнено оперативное вмешательство - мПНЛТ. В ходе операции при катетеризации собрана лоханочная моча, получены фрагменты конкремента, отправленные на бактериологическое исследование - роста нет. Повышение внутрилоханочного давления максимально 41 см.вод.ст., дуплексное исследование с определением разницы индекса резистентности (ΔRI =0,02).

Таким образом, согласно прогностической модели, сумма баллов составила 4 балла - риск инфекционных осложнений средний. Нефростомический дренаж пережат на 3 сутки после контроля резидуальных фрагментов, однако возникла гипертермия до 37,7С, что потребовало усиления антибактериальной терапии, нефростомический дренаж удалялся на 5 сутки под контролем давления в момент пережатия.

Пациент А. поступил в клинику урологии с диагнозом: Мочекаменная болезнь камень левой почки. В анамнезе операций на почке и мочеточнике не производилось. По данным МСКТ размеры камня составляли 18х22х20 с локализацией в лоханке, нижней чашке. Плотность конкремента 911 HU. Расширения полостной системы почки со стороны поражения нет. Толщина функционирующей паренхимы 18-20 мм. В дооперационном периоде выполнялся посев мочи из мочевого пузыря - роста не обнаружено. В общеклинических анализах без признаков выраженного воспаления лейкоцитов в моче 3-5 п/з, В ОАК, биохимическом анализе - без особенностей. Мочевой IL-8 =47,5 пг/мл определялся до оперативного лечения. Также исследовался уровень экспрессии

гена HAVCR1 = 4,05. Пациентке выполнено оперативное вмешательство - мПНЛТ. В ходе операции при катетеризации собрана лоханочная моча, получены фрагменты конкремента, отправленные на бактериологическое исследование - положительный результат с конкремента. Повышение внутрилоханочного давления максимально 44 см.вод.ст., дуплексное исследование с определением разницы индекса резистентности (ΔRI =0,04).

Таким образом, согласно прогностической модели, сумма баллов составила 8 баллов - риск инфекционных осложнений высокий. В послеоперационном периоде гипертермия до 38,5С. Начата антибактериальная терапия согласно чувствительности. Нефростомический дренаж пережат на 5 сутки после контроля резидуальных фрагментов, нормализации температуры, нефростомический дренаж удалялся на 7 сутки под контролем давления в момент пережатия

Приведённые клинические примеры демонстрируют практическую применимость разработанной интегративной прогностической модели у пациентов с различной степенью риска развития послеоперационного пиелонефрита. Использование модели позволяет объективизировать раннюю стратификацию риска, индивидуализировать послеоперационную тактику ведения, включая выбор антибактериальной терапии и сроков дренирования верхних мочевых путей, и ассоциируется со снижением частоты инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии. Полученные результаты подтверждают целесообразность внедрения разработанной модели в клиническую практику урологических стационаров.

10.11. Обобщение результатов и клиническая значимость разработанной интегративной прогностической модели

Основным результатом настоящего исследования является разработка интегративной патогенетической концепции развития ранних инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии, основанной

на комплексной оценке инфекционных, уродинамических, гемодинамических и молекулярно-генетических факторов риска. Полученные результаты позволяют рассматривать развитие послеоперационного пиелонефрита как следствие взаимодействия инфекционного субстрата, интраоперационной внутрилоханочной гипертензии, нарушений внутрипочечной микроциркуляции и индивидуальной молекулярной уязвимости почечной ткани. На основании выявленных закономерностей разработана интегративная многоуровневая прогностическая модель, обеспечивающая количественную оценку риска осложнений и реализующая принципы персонализированного подхода к ведению пациентов.

Независимыми предикторами развития послеоперационного пиелонефрита по данным многофакторного логистического анализа явились положительный бактериологический посев, наличие инфекционного субстрата в лоханке и/или конкременте, повышение интраоперационного внутрилоханочного давления более 40 см вод. ст., на протяжении не менее20 секунд, увеличение $\Delta RI \geq 0{,}03$, повышение экспрессии гена HAVCR1 $\geq 3{,}45$ и концентрации IL-8 в моче $\geq 37{,}2$ пг/мл. Наиболее сильная независимая ассоциация с развитием осложнения выявлена для показателей ΔRI и экспрессии гена HAVCR1, что подчёркивает ведущую роль внутрипочечного гемодинамического ответа и исходной канальцевой уязвимости в реализации воспалительного процесса.

Полученные данные подтвердили, что инфекционный фактор формирует биологическую основу осложнения, тогда как интраоперационная уродинамическая гипертензия выступает триггерным механизмом, способствующим активации воспалительного каскада. Развитие гемодинамического стресса (ΔRI) отражает функциональную реакцию сосудистого русла на уродинамическую перегрузку и ассоциировано с переходом функциональных изменений в структурное повреждение. Молекулярные маркеры (HAVCR1, IL-8) характеризуют исходную предрасположенность почечной ткани к воспалительной и ишемической нагрузке.

Высокая дискриминационная способность интегративной модели (AUC = 0,919) свидетельствует о её высокой прогностической точности и клинической значимости. Использование модели позволяет проводить персонализированную стратификацию риска развития инфекционно-воспалительных осложнений и обоснованно определять тактику послеоперационного ведения пациентов.

Проведённая клиническая оценка эффективности показала, что применение риск-ориентированной тактики ведения пациентов, основанной на разработанной прогностической модели, ассоциировалось со статистически значимым снижением частоты послеоперационного пиелонефрита. Кроме того, выявлена тенденция к уменьшению частоты геморрагических осложнений, что может свидетельствовать о существовании взаимосвязи между выраженностью воспалительной реакции, нарушениями микроциркуляции и развитием сосудистых осложнений. Вместе с тем уточнение механизмов данной ассоциации требует дальнейших исследований.

С целью повышения клинической применимости интегративная модель была адаптирована в виде балльной шкалы, а также упрощённой хирургической версии, основанной на микробиологических, уродинамических и гемодинамических показателях. Проведённая клиническая апробация подтвердила практическую реализуемость разработанных инструментов и возможность их использования для ранней идентификации пациентов группы высокого риска в условиях повседневной клинической практики.

Таким образом, формирование послеоперационного пиелонефрита следует рассматривать как результат взаимодействия инфекционного субстрата, уродинамической перегрузки, внутрипочечного гемодинамического стресса и индивидуальной молекулярной уязвимости почечной ткани. Представленная интегративная прогностическая модель обеспечивает комплексную оценку этих факторов и позволяет не только прогнозировать развитие осложнений, но и снижать их частоту.

Полученные результаты позволяют рекомендовать внедрение разработанной модели в клиническую практику урологических стационаров как инструмента

персонализированной оценки риска и выбора тактики послеоперационного ведения пациентов. Использование риск-ориентированного подхода ассоциируется со снижением частоты инфекционно-воспалительных осложнений и может способствовать уменьшению частоты геморрагических осложнений после перкутанной нефролитотрипсии.

Проведённое исследование позволило перейти от традиционного представления о послеоперационном пиелонефрите как преимущественно инфекционном осложнении к интегративной патогенетической концепции, учитывающей взаимодействие инфекционных, уродинамических, гемодинамических и молекулярно-генетических механизмов. Полученные результаты расширяют представления о патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии, создают научную основу для их персонализированного прогнозирования и профилактики, а также обосновывают целесообразность внедрения разработанной прогностической модели в практику современной эндоурологии.

Вместе с тем настоящее исследование имеет ряд ограничений. Разработка многофакторной прогностической модели выполнена на выборке пациентов одного клинического центра, независимая внешняя валидация модели не проводилась. В связи с этим полученные показатели её дискриминационной способности требуют подтверждения в независимых проспективных выборках. Проведение многоцентровых исследований позволит оценить воспроизводимость разработанной модели и возможность её применения в различных клинических условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование позволило расширить современные представления о патогенезе ранних осложнений перкутанной нефролитотрипсии, определить клиническое значение инфекционных, уродинамических, гемодинамических и молекулярных механизмов развития послеоперационного пиелонефрита, установить факторы риска геморрагических осложнений, а также научно обосновать комплексную систему прогнозирования, профилактики и раннего мониторинга послеоперационных осложнений.

Установлено, что, несмотря на совершенствование хирургической техники, миниатюризацию перкутанных доступов и развитие методов гемостаза, ранние осложнения ПНЛТ сохраняют клиническую значимость. При этом геморрагические осложнения преимущественно связаны с особенностями формирования пункционного тракта, травматизацией почечной паренхимы и сосудистыми повреждениями, тогда как развитие послеоперационного пиелонефрита определяется взаимодействием инфекционных, уродинамических, гемодинамических и молекулярных факторов.

Анализ геморрагических осложнений подтвердил значение технических и анатомических особенностей перкутанного вмешательства. Миниатюризация доступа сопровождалась уменьшением травматизации почечной паренхимы и выраженности кровопотери при сохранении эффективности удаления конкрементов. Полученные результаты обосновывают необходимость индивидуального планирования пункционного доступа, ограничения необоснованного количества перкутанных трактов и своевременного применения органосохраняющих, в том числе эндоваскулярных, методов гемостаза при развитии сосудистых осложнений.

В отношении инфекционно-воспалительных осложнений установлено, что одним из определяющих факторов является бактериальная контаминация верхних мочевых путей и конкрементов. Исследование микробного состава почечной

лоханки и конкремента позволяет получить дополнительную информацию об инфекционном субстрате, не всегда выявляемом при стандартном бактериологическом исследовании мочи. Применение молекулярно-генетического метода выявления бактериальной ДНК на основе анализа гена 16S рРНК расширяет диагностические возможности культуральных методов, в том числе при исследовании культурально-отрицательных образцов.

Важным патогенетическим звеном формирования послеоперационного пиелонефрита является повышение внутрилоханочного давления во время ПНЛТ. Установлено, что интраоперационная внутрилоханочная гипертензия создаёт условия для возникновения пиеловенозного рефлюкса и бактериальной транслокации при наличии инфекционного субстрата. Одновременно повышение давления сопровождается увеличением внутрипочечного сосудистого сопротивления, нарушением микроциркуляции и снижением перфузии почечной паренхимы. Таким образом, уродинамический фактор выступает одним из центральных звеньев, объединяющих инфекционный и гемодинамический механизмы развития послеоперационного воспалительного осложнения.

Применение лазерной допплеровской флоуметрии позволило зарегистрировать интраоперационные изменения микроциркуляции почечной паренхимы, характеризующие её реакцию на повышение внутрилоханочного давления. Установлено, что динамика допплерографического индекса резистентности (ΔRI) отражает изменение внутрипочечного сосудистого сопротивления и может использоваться для количественной оценки гемодинамического ответа почки. Совместное применение этих методов расширяет возможности функционального мониторинга при перкутанных вмешательствах.

Молекулярные исследования позволили уточнить значение воспалительного ответа и повреждения почечной ткани в формировании послеоперационного пиелонефрита. Повышение уровней мочевых биомаркеров IL-8 и TIM-1 характеризовало выраженность локального воспаления и канальцевого

повреждения. Среди исследованных молекулярно-генетических показателей транскрипционная активность HAVCR1 сохранила независимую прогностическую значимость. Полученные результаты свидетельствуют о том, что молекулярные показатели дополняют микробиологическую и функциональную оценку состояния почки, позволяя выявлять пациентов с повышенным риском инфекционно-воспалительных осложнений.

Дополнительным направлением исследования стала оценка возможностей электрохимического анализа мочи методом джоульметрии. Установлено, что изменения джоульметрических показателей отражают динамику воспалительного процесса и могут использоваться в качестве вспомогательного инструмента послеоперационного мониторинга. Вместе с тем данные показатели не вошли в окончательную многофакторную прогностическую модель в качестве самостоятельных независимых предикторов.

На основании функциональной оценки уродинамики верхних мочевых путей разработан алгоритм удаления нефростомического дренажа, предусматривающий контроль внутрилоханочного давления при пробном пережатии нефростомы. Его применение позволило объективизировать определение сроков удаления дренажа и сопровождалось снижением частоты урологических и инфекционно-воспалительных осложнений.

Обобщение результатов клинических, микробиологических, уродинамических, гемодинамических и молекулярных исследований послужило основой для разработки интегративной многофакторной модели индивидуального прогнозирования послеоперационного пиелонефрита. В окончательную модель включены восемь бинарных предикторов, характеризующих наличие и локализацию бактериальной контаминации, повышение интраоперационного внутрилоханочного давления более 40 см вод. ст. продолжительностью не менее 20 с, транскрипционную активность HAVCR1, уровень IL-8 в моче и динамику индекса резистентности (ΔRI).

Наиболее высокие значения отношений шансов в представленной многофакторной модели установлены для транскрипционной активности HAVCR1 ≥3,45 (OR 12,12; 95% ДИ 3,85-38,14), ΔRI ≥0,03 (OR 11,42; 95% ДИ 3,54-36,83) и уровня IL-8 ≥37,2 пг/мл (OR 8,44; 95% ДИ 2,74-26,05). Полученные результаты свидетельствуют о значении сочетанной оценки молекулярных и функциональных показателей при определении индивидуального риска послеоперационного пиелонефрита.

Разработанная модель продемонстрировала высокую дискриминирующую способность (AUC = 0,919) при чувствительности 79% и специфичности 83%. Преобразование коэффициентов логистической регрессии в балльную шкалу обеспечило возможность стратификации пациентов по уровню риска и выбора дифференцированной периоперационной тактики.

Клиническая оценка риск-ориентированной стратегии, основанной на применении разработанной прогностической модели и комплекса профилактических мероприятий, показала снижение частоты послеоперационного пиелонефрита с 12,8 до 8,0% (p = 0,048). Одновременно реализация комплексного периоперационного подхода сопровождалась уменьшением частоты геморрагических осложнений. При этом снижение частоты кровотечений обусловлено совокупностью организационных, технических и лечебно-профилактических мероприятий и не должно рассматриваться как непосредственный результат прогнозирования геморрагического риска моделью, предназначенной для оценки вероятности послеоперационного пиелонефрита.

Таким образом, результаты исследования позволили сформировать целостное представление о механизмах развития ранних осложнений ПНЛТ. В отношении послеоперационного пиелонефрита обоснована интегративная патогенетическая концепция, согласно которой микробная контаминация и молекулярные особенности воспалительного ответа в сочетании с интраоперационным повышением внутрилоханочного давления, бактериальной транслокацией и нарушениями внутрипочечной гемодинамики определяют

вероятность последующей клинической реализации инфекционно-воспалительного осложнения. В отношении геморрагических осложнений установлено значение травматичности перкутанного доступа и сосудистых повреждений, что позволило определить направления их профилактики и своевременной коррекции.

Практическим результатом работы стала разработка комплексной риск-ориентированной стратегии периоперационного ведения пациентов, объединяющей индивидуальную оценку риска послеоперационного пиелонефрита, контроль интраоперационных уродинамических и гемодинамических нарушений, совершенствование хирургической техники и функционально обоснованное удаление нефростомического дренажа. Реализация данного подхода способствует персонализации лечения пациентов с нефролитиазом, повышению безопасности перкутанных вмешательств и снижению частоты ранних послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Мини-перкутанная нефролитотрипсия по сравнению со стандартной ПНЛТ характеризуется меньшим снижением уровня гемоглобина при сопоставимой эффективности удаления конкрементов. Частота послеоперационного пиелонефрита статистически значимо не различалась и составила 19,2% при стандартной ПНЛТ и 21,5% при мини-ПНЛТ ($p > 0,05$), что обосновывает необходимость комплексной оценки факторов риска инфекционно-воспалительных осложнений, не ограничивающейся диаметром перкутанного доступа.

2. Установлено, что бактериальная контаминация мочевых путей и конкрементов является значимым фактором риска послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ. Наибольшее отношение шансов среди вариантов локализации инфекционного агента выявлено при сочетанной бактериальной контаминации почечной лоханки и конкремента (OR = 4,47; 95% ДИ 2,01-8,90; $p < 0,001$). Бактериологическое исследование лоханочной мочи и конкрементов обеспечивает дополнительную прогностическую информацию по сравнению с изолированным исследованием мочи из мочевого пузыря.

3. Применение секвенирования гена 16S рРНК позволило дополнительно выявить бактериальную ДНК в 12,2% (27 из 222) образцов биологического материала с отрицательными результатами культурального исследования, расширяя возможности микробиологической диагностики у пациентов с мочекаменной болезнью.

4. Установлено, что повышение уровня IL-8 в моче ≥37,2 пг/мл является независимым предиктором развития послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ (OR = 8,44; 95% ДИ 2,74-26,05; $p < 0,001$), тогда как повышение уровня TIM-1 отражает выраженность канальцевого повреждения почечной ткани.

5. Транскрипционная активность гена HAVCR1 ≥3,45 является независимым молекулярным предиктором послеоперационного пиелонефрита, отношение

шансов развития осложнения составляет 12,12 (95% ДИ 3,85-38,14; p < 0,001). Экспрессия генов SPP1, UMOD, FN1, MGP и F2 самостоятельной прогностической значимости не продемонстрировала (p > 0,05).

6. Интраоперационное повышение внутрилоханочного давления >40 см вод. ст. продолжительностью ≥20 с является независимым предиктором развития послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ (OR = 3,54; 95% ДИ 1,69-7,42; p = 0,001), что подтверждает патогенетическую и прогностическую значимость внутрилоханочной гипертензии.

7. Установлено, что интраоперационное повышение внутрилоханочного давления сопровождается нарушением внутрипочечной микроциркуляции, проявляющимся снижением показателя микроциркуляции на 16% (p < 0,05) и увеличением ΔRI до 0,04 ± 0,02 (p < 0,05). Показатель микроциркуляции, определяемый методом лазерной допплеровской флоуметрии, обладает высокой диагностической информативностью в выявлении интраоперационной внутрилоханочной гипертензии (AUC = 0,98; 95% ДИ 0,96-0,99; p < 0,001). Увеличение ΔRI ≥0,03 является независимым предиктором послеоперационного пиелонефрита (OR = 11,42; 95% ДИ 3,54-36,83; p < 0,001).

8. Электрохимический анализ мочи (джоульметрия) обладает диагностической информативностью в выявлении послеоперационного воспалительного процесса (AUC = 0,84; 95% ДИ 0,77-0,91; p < 0,001; чувствительность около 69%, специфичность около 80% при пороговом значении ≥55 мкДж) и может применяться как дополнительный метод раннего динамического мониторинга инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ.

9. Разработанный алгоритм определения сроков удаления нефростомического дренажа на основании контроля внутрилоханочного давления позволил снизить частоту урином с 6,4 до 0,47% (p < 0,001) и клинически манифестного пиелонефрита с 6,4 до 0,9% в первые 72 часа (p = 0,002), что

обосновывает использование контроля ВЛД при определении безопасных сроков удаления нефростомы.

10. Разработана интегративная модель индивидуального прогнозирования послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии, включающая восемь микробиологических, уродинамических, гемодинамических и молекулярных предикторов. Модель характеризуется высокой дискриминирующей способностью (AUC = 0,919) при чувствительности 79% и специфичности 83%, что позволяет осуществлять индивидуальную стратификацию риска развития инфекционно-воспалительных осложнений.

11. Применение разработанной комплексной риск-ориентированной стратегии периоперационного ведения пациентов сопровождалось снижением частоты послеоперационного пиелонефрита с 12,8 до 8,0% (ARR = 4,8%; RR = 0,62; OR = 0,59; NNT = 21; p = 0,048) и геморрагических осложнений с 2,36 до 0,31% ($p < 0,05$), что свидетельствует о практической значимости дифференцированного подхода к профилактике осложнений перкутанной нефролитотрипсии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки инфекционного компонента риска перед перкутанной нефролитотрипсией рекомендуется выполнять бактериологическое исследование мочи из мочевого пузыря, а интраоперационно -лоханочной мочи и конкремента. Результаты исследования материала из верхних мочевых путей и конкремента следует учитывать при оценке риска послеоперационного пиелонефрита и коррекции антибактериальной терапии с учётом чувствительности выделенных микроорганизмов.

2. При отрицательных результатах культурального исследования и сохраняющемся подозрении на бактериальную контаминацию может применяться молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования гена 16S рРНК для дополнительного выявления бактериальной ДНК.

3. При выполнении перкутанной нефролитотрипсии рекомендуется осуществлять интраоперационный контроль внутрилоханочного давления и предупреждать его повышение более 40 см вод. ст., особенно продолжительностью 20 с и более, посредством обеспечения адекватного оттока ирригационной жидкости, оптимизации параметров ирригации и рационального выбора перкутанного доступа.

4. Для интраоперационного мониторинга внутрилоханочного давления при ПНЛТ рекомендуется использовать метод прямого измерения с антеградной установкой миниатюрного датчика непосредственно в почечную лоханку при формировании перкутанного доступа. Размещение датчика вне рабочего канала нефроскопа обеспечивает непрерывную регистрацию давления, не препятствуя выполнению литотрипсии и извлечению фрагментов конкремента.

5. Для оценки изменений внутрипочечной гемодинамики при перкутанной нефролитотрипсии целесообразно проведение ультразвуковой допплерографии с определением индекса резистентности и его динамики. Значение $\Delta RI \geq 0{,}03$ следует рассматривать как неблагоприятный гемодинамический и прогностический

признак, требующий повышенного внимания к риску послеоперационного пиелонефрита.

6. Лазерная допплеровская флоуметрия может применяться в качестве дополнительного метода интраоперационной оценки микроциркуляции почечной паренхимы для выявления гипоперфузии, ассоциированной с повышением внутрилоханочного давления.

7. Для прогнозирования послеоперационного пиелонефрита после ПНЛТ рекомендуется определять концентрацию IL-8 в моче. Значение IL-8 ≥37,2 пг/мл следует рассматривать как независимый предиктор развития инфекционно-воспалительных осложнений и учитывать при индивидуальной стратификации риска совместно с результатами микробиологических исследований, показателями внутрилоханочного давления, внутрипочечной гемодинамики и транскрипционной активности гена HAVCR1.

8. Для молекулярно-генетической оценки риска послеоперационного пиелонефрита может использоваться определение транскрипционной активности гена HAVCR1. Значение ≥3,45 следует рассматривать как независимый прогностический признак. Определение уровня белка TIM-1 может применяться для оценки выраженности канальцевого повреждения почечной ткани, но не должно использоваться в качестве самостоятельного критерия прогнозирования послеоперационного пиелонефрита.

9. Для динамической оценки воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде может применяться электрохимический анализ мочи (джоульметрия) в качестве дополнительного метода мониторинга наряду с клиническими, лабораторными и микробиологическими показателями.

10. Решение об удалении нефростомического дренажа после перкутанной нефролитотрипсии рекомендуется принимать с учётом клинического состояния пациента, восстановления пассажа мочи и результатов контроля внутрилоханочного давления. Повышение внутрилоханочного давления до 15-20 см вод. ст. и более при пробе с пережатием нефростомы следует рассматривать как

основание для дополнительной оценки проходимости верхних мочевых путей и решения вопроса об отсроченном удалении дренажа.

11. Для индивидуальной стратификации риска послеоперационного пиелонефрита рекомендуется использовать разработанную интегративную прогностическую модель, включающую микробиологические, уродинамические, гемодинамические и молекулярные предикторы. Для упрощения практического применения модели может использоваться разработанная балльная шкала оценки риска.

12. У пациентов с высоким прогнозируемым риском послеоперационного пиелонефрита рекомендуется применение дифференцированной периоперационной тактики, предусматривающей усиленный клинико-лабораторный мониторинг, индивидуализацию антибактериальной терапии, контроль внутрилоханочного давления и внутрипочечной гемодинамики, минимизацию травматичности оперативного вмешательства и индивидуальное определение сроков удаления нефростомического дренажа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

16S рРНК -16S рибосомная РНК

ARR -абсолютное снижение риска

AUC -площадь под ROC-кривой

F2 -ген протромбина

FN1 -ген фибронектина-1

G-CSF -гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

GM-CSF -гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

HAVCR1 -ген клеточного рецептора вируса гепатита А 1-го типа

Hb -гемоглобин

IL-8 -интерлейкин-8

MCP-1 -моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

MGP -ген матриксного Gla-белка

NNT -число пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода

OR -отношение шансов

RI -индекс резистентности

ROC -характеристическая кривая диагностического теста (receiver operating characteristic)

RR -относительный риск

SPP1 -ген остеопонтина

TIM-1 -молекула повреждения почек-1

UMOD -ген уромодулина

VEGF -фактор роста эндотелия сосудов

ΔRI -разница индексов резистентности поражённой и контралатеральной почек

ВЛД -внутрилоханочное давление

ДИ -доверительный интервал

ДНК -дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА -иммуноферментный анализ

ЛДФ -лазерная допплеровская флоуметрия

МКБ -мочекаменная болезнь

мПНЛТ -мини-перкутанная нефролитотрипсия

ОПП -острое повреждение почек

ПМ -показатель микроциркуляции

ПНЛТ -перкутанная нефролитотрипсия

ПЦР -полимеразная цепная реакция

СКФ -скорость клубочковой фильтрации

УЗИ -ультразвуковое исследование

ЧЛС -чашечно-лоханочная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ клинической эффективности и факторов риска возникновения осложнений при перкутанной нефролитотрипсии у пациентов с единственной почкой / Л. Д. Арустамов, М. И. Катибов, Д. С. Меринов [и др.] // Урология. - 2017. - № 6. - С. 65-71. - DOI: 10.18565/urology.2017.6.65-71.

2. Анализ экспрессии генов MGP, UMOD, SPP1, F2, FN1, HAVCR1, ассоциированных с развитием уролитиаза, у пациентов с мочекаменной болезнью / Д. Н. Хотько, Н. В. Полуконова, Т. Е. Пылаев [и др.] // Урология. - 2025. - № 3. - С. 42-47. - DOI: 10.18565/urology.2025.3.42-47.

3. Антимикробная профилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии / Т. С. Перепанова, У. А. Раджабов, С. А. Голованов [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2017. - Т. 25. - № 27. - С. 1987-1991.

4. Базарный, В. В. Клинико-диагностическое значение определения васкулоэндотелиального фактора роста в оценке прогрессирования пиелонефрита у детей / В. В. Базарный, М. В. Аверченко // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - Т. 59. - № 2. - С. 39-40.

5. Биомаркеры воспаления и ангиогенеза в моче у больных нефролитиазом до и после разрешения обструкции / А. И. Хотько, Н. Б. Захарова, Д. Н. Хотько [и др.] // Актуальные вопросы урологии. Эндокринологические и гинекологические аспекты урологического здоровья: материалы Межрегиональной научно-практической конференции. Пенза, - 2017. - С. 76-81.

6. Васильев, П. В. Лазерная доплеровская флоуметрия в исследовании микролимфодинамики / П. В. Васильев, Н. Б. Маргарянц, Н. П. Ерофеев // Современные технологии в медицине. - 2019. - Т. 11. - № 2. - С. 92-99. - DOI: 10.17691/stm2019.11.2.13.

7. Взаимосвязь между бактериями и камнями почек различного состава у пациентов с мочекаменной болезнью / Д. Н. Хотько, А. И. Хотько, А. Б. Бучарская [и др.] // Урология. - 2025. - № 4. - С. 80-84. - DOI: 10.18565/urology.2025.4.80-84.

8. Гайтон, А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл; пер. с англ. - Москва: Логосфера, 2018. - 1296 с.

9. Геморрагические осложнения перкутанной хирургии нефролитиаза / С. В. Шкодкин, Ю. Б. Идашкин, В. Н. Дмитриев [и др.] // Урология. - 2017. - № 5. - С. 80-85. - DOI: 10.18565/urology.2017.5.80-85.

10. Генетические аспекты первичной гипероксалурии: эпидемиология, этиология, патогенез и клинические проявления заболевания / Т. В. Филиппова, Д. В. Светличная, В. И. Руденко [и др.] // Урология. - 2019. - № 6. - С. 125-130. - DOI: 10.18565/urology.2019.6.125-130.

11. Диагностика активности пиелонефрита путём мониторинга электрохимических свойств мочи и динамики медиатора воспаления мочи ИЛ-8 / Д. Н. Хотько, А. И. Хотько, А. И. Тарасенко [и др.] // Вестник урологии. - 2024. - Т. 12. - № 6. - С. 38-44. - DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-6-38-44.

12. Диагностическая ценность биомаркера NGAL в определении функционального состояния почки после перкутанной нефролитотрипсии / Д. С. Меринов, С. А. Голованов, Ш. Ш. Гурбанов [и др.] // Урология. - 2024. - № 4. - С. 69-74. - DOI: 10.18565/urology.2024.4.69-74.

13. Диагностическое значение цитокинов мочи в процессе дренирования больных с обструктивной уропатией / А. И. Хотько, Н. Б. Захарова, А. Б. Полозов [и др.] // Справочник заведующего КДЛ. - 2018. - № 11. - С. 23-31.

14. Динамика маркеров ангиогенеза и воспаления у больных мочекаменной болезнью с обструктивной уропатией / В. М. Попков, Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2017. - Т. 13. - № 3. - С. 527-532.

15. Динамика остеопонтина в сыворотке крови и моче в раннем послеоперационном периоде после перкутанной нефролитотрипсии / Д. Н. Хотько, А. И. Хотько, В. М. Попков [и др.] // Урология. - 2023. - № 2. - С. 48-52. - DOI: 10.18565/urology.2023.2.48-52.

16. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. / А. Д. Каприн, О. И. Аполихин, А. В. Сивков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2022. - Т. 15. - № 2. - С. 10-17. - DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17.

17. Изменение концентрации цитокинов в моче в процессе дренирования больных с обструктивной уропатией / Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин, А. Б. Полозов [и др.] // Новости «Вектор-Бест». - 2018. - Т. 1. - № 87. - С. 11-15.

18. Инфекционные осложнения перкутанной нефролитотрипсии при инфицированных конкрементах почек / Б. В. Ханалиев, В. Г. Гусаров, Д. В. Бутарева [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2021. - Т. 16. - № 4. - С. 138-140. - DOI: 10.25881/20728255_2021_16_4_138.

19. Каликовенозная фистула: интраренальное осложнение перкутанной нефролитотрипсии / Н. Е. Калинин, С. Х. Али, Е. А. Безруков [и др.] // Урология. - 2022. - № 5. - С. 90-95. - DOI: 10.18565/urology.2022.5.90-95.

20. Камышников, В. С. Клинические лабораторные исследования / В. С. Камышников. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва: МЕДпресс-информ, 2020. - 736 с.

21. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023.

22. Ключевые гены и полиморфизмы при мочекаменной болезни, ассоциированные с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней / Н. В. Полуконова, Д. Н. Хотько, А. Б. Бучарская [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2024. - Т. 17. - № 4. - С. 144-149. - DOI: 10.29188/2222-8543-2024-17-4-144-149.

23. Кудряшов, А. В. Профилактика прессорных осложнений перкутанной нефролитотрипсии с использованием интраоперационного мониторинга внутрилоханочного давления / А. В. Кудряшов, В. В. Рогачиков, Ф. А. Севрюков //

Экспериментальная и клиническая урология. - 2025. - Т. 18. - № 4. - С. 65-71. - DOI: 10.29188/2222-8543-2025-18-4-65-71.

24. Лабораторные методы определения эффективности дренирования почки у больных мочекаменной болезнью с обструктивными уропатиями / А. И. Хотько, Н. Б. Захарова, Д. Н. Хотько [и др.] // Медицинский академический журнал. - 2016. - Т. 16. - № 4. - С. 116-117.

25. Лагун, Л. В. Бактериальные биопленки и их роль в развитии инфекций мочевыводящих путей / Л. В. Лагун, С. В. Жаворонок // Медицинский журнал. - 2013. - № 4 (46). - С. 21-27.

26. Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии / Т. С. Перепанова, С. А. Голованов, Д. С. Меринов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2016. - № 4. - С. 96-99.

27. Микробная контаминация мочевых конкрементов в зависимости от их химического состава / Д. Н. Хотько, А. И. Хотько, А. Б. Бучарская [и др.] // Урология. - 2026. - № 4. - С. 16-21. - DOI: 10.18565/urology.2026.4.16-21.

28. Микроперкутанная лазерная нефролитотрипсия / А. Г. Мартов, С. В. Дутов, С. В. Попов [и др.] // Урология. - 2019. - № 3. - С. 72-79. - DOI: 10.18565/urology.2019.3.72-79.

29. Молекулярно-генетические предикторы развития мочекаменной болезни / Д. Н. Хотько, Н. В. Полуконова, А. И. Хотько [и др.] // Урология. - 2022. - № 2. - С. 126-129. - DOI: 10.18565/urology.2022.2.126-129.

30. Мультицентровое исследование хирургических методов лечения уролитиаза по данным «Национального реестра хирургического лечения мочекаменной болезни» / Н. К. Гаджиев, В. Е. Григорьев, М. Ю. Бахтин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2019. - № 4. - С. 14-18. - DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-14-18.

31. Неймарк, А. И. Профилактика послеоперационного пиелонефрита у пациентов после проведения перкутанной нефролитотрипсии при крупных и коралловидных камнях почек / А. И. Неймарк, Д. В. Грядунов, Е. В. Сузопов //

Consilium Medicum. - 2023. - Т. 25. - № 7. - С. 429-432. - DOI: 10.26442/20751753.2023.7.202385.

32. Обзор осложнений перкутанной нефролитотомии и методов их лечения / В. А. Малхасян, И. В. Семенякин, В. Ю. Иванов [и др.] // Урология. - 2018. - № 4. - С. 147-153. - DOI: 10.18565/urology.2018.4.147-153.

33. Оптимизация сроков проведения литотрипсии после дренирования верхних мочевых путей у пациентов с мочекаменной болезнью и обструктивной уропатией / А. И. Хотько, Д. Н. Хотько, В. М. Попков [и др.] // Вестник урологии. - 2021. - Т. 9. - № 3. - С. 62-69. - DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-62-69.

34. Орлов, Л. В. Лазерная доплеровская флоуметрия в медицинской практике / Л. В. Орлов // Казанский медицинский журнал. - 2002. - Т. 83. - № 3. - С. 217-218.

35. Осложнения перкутанной нефролитотрипсии и возможные пути их коррекции / В. М. Попков, Д. Н. Хотько, А. Н. Понукалин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2023. - Т. 18. - № 1. - С. 32-36.

36. Осложнения перкутанной нефролитотрипсии: диагностика и лечение / Н. К. Гаджиев, В. М. Обидняк, Д. С. Горелов [и др.] // Урология. - 2020. - № 5. - С. 139-148. - DOI: 10.18565/urology.2020.5.139-148.

37. Патент на изобретение № 2723245 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения сроков проведения литотрипсии после разрешения обструкции при мочекаменной болезни / Хотько Д. Н., Хотько А. И., Россоловский А. Н., Тарасенко А. И., Попков В. М.; патентообладатель: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. № 2019141617; заявл. 16.12.2019; опубл. 09.06.2020, Бюл. № 16.

38. Патент на изобретение № 2735812 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/493, G01N 33/50. Способ оценки процесса ремоделирования паренхимы почки после разрешения обструкции при мочекаменной болезни / Хотько Д. Н., Хотько А. И., Россоловский А. Н., Тарасенко А. И., Попков В. М.; патентообладатель: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. № 2019141609; заявл. 16.12.2019; опубл. 09.11.2020, Бюл. № 31.

39. Патент на изобретение № 2788282 C1, Российская Федерация, МПК A61B 5/03 (2006.01), A61B 18/00 (2006.01). Способ интраоперационного определения внутрилоханочного давления при перкутанной литотрипсии у больных мочекаменной болезнью / Хотько Д. Н., Хотько А. И., Попков В. М., Тарасенко А. И.; патентообладатель: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. № 2022116373; заявл. 17.06.2022; опубл. 17.01.2023, Бюл. № 2.

40. Патент на изобретение № 2812228 C1, Российская Федерация, МПК G01N 33/48, G01N 33/487, G01N 33/493. Способ электрохимического определения наличия воспалительного процесса при калькулёзном пиелонефрите / Хотько Д. Н., Хотько А. И., Геращенко С. И., Попков В. М., Тарасенко А. И.; патентообладатель: Хотько Дмитрий Николаевич. № 2023126067; заявл. 11.10.2023; опубл. 25.01.2024, Бюл. № 3.

41. Патент на изобретение № 2855794 C1 Российская Федерация, МПК C12Q 1/68, C12Q 1/6844. Способ диагностики уролитиаза / Д. Н. Хотько, Н. В. Полуконова, Т. Е. Пылаев, С. С. Веретенников, А. Б. Бучарская, Э. Б. Попыхова, В. М. Попков; патентообладатель: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. № 2025114167; заявл. 27.05.2025; опубл. 02.02.2026, Бюл. № 4.

42. Перкутанная нефролитотрипсия при сложных формах камней почек: структурное биомоделирование / Н. К. Гаджиев, В. Е. Григорьев, Д. А. Мазуренко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2016. - № 3. - С. 46-51.

43. Повреждение ободочной кишки во время перкутанной нефролитотомии (обзор литературы и клиническое наблюдение) / С. В. Шкодкин, Ю. Б. Идашкин, М. З. А. А. Зубаиди [и др.] // Урология. - 2024. - № 1. - С. 100-106. - DOI: 10.18565/urology.2024.1.100-106.

44. Применение лазерной допплеровской флоуметрии для оценки микроциркуляции почки до и после выполнения перкутанной нефролитотрипсии / Д. Н. Хотько, А. И. Хотько, В. М. Попков [и др.] // Урология. - 2023. - № 3. - С. 28-32. - DOI: 10.18565/urology.2023.3.28-32.

45. Применение суперселективной эмболизации почечных сосудов при кровотечении в послеоперационном периоде при перкутанной нефролитотрипсии / А. В. Зырянов, И. В. Борзунов, В. О. Данилов [и др.] // Урология. - 2020. - № 2. - С. 46-50. - DOI: 10.18565/urology.2020.2.46-50.

46. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии с использованием препарата пиобактериофага / Т. С. Перепанова, Д. С. Меринов, А. В. Казаченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2019. - Т. 11. - № 1. - С. 132-138. - DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-132-138.

47. Профилактика кровотечения при «безнефростомной» методике выполнения перкутанной нефролитотрипсии / Д. С. Меринов, Ш. Ш. Гурбанов, А. В. Артемов [и др.] // Урология. - 2019. - № 4. - С. 38-43. - DOI: 10.18565/urology.2019.4.38-43.

48. Пункционный доступ новой малотравматичной иглой MG при мини-перкутанной нефролитотрипсии / Н. Е. Калинин, С. Х. Али, А. М. Дымов [и др.] // Урология. - 2023. - № 1. - С. 71-75. - DOI: 10.18565/urology.2023.1.71-75.

49. Распространенность видов мочевых камней среди взрослого населения РФ и некоторых стран СНГ / В. С. Саенко, А. З. Винаров, Ю. Л. Демидко [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2023. - Т. 7. - № 4. - С. 202-211. - DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-4-202-211.

50. Резидуальные камни после ПНЛ: проблемы диагностики и лечения (обзор литературы) / Д. С. Горелов, Н. К. Гаджиев, Г. Н. Акопян [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2019. - № 1. - С. 57-63. - DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-57-62.

51. Роль интраоперационного внутрилоханочного давления в течении послеоперационного периода перкутанной нефролитотрипсии у больных с мочекаменной болезнью / Д. Н. Хотько, А. И. Хотько, В. М. Попков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2022. - Т. 15. - № 3. - С. 82-87. - DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-3-82-87.

52. Роюк, Р. В. Современный взгляд на оперативные методы лечения нефролитиаза / Р. В. Роюк, С. К. Яровой, Г. А. Аксёнов // Вестник урологии. - 2023. - Т. 11. - № 2. - С. 154-163. - DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-154-163.

53. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2024626230. Олигонуклеотидные последовательности для молекулярно-генетического анализа аллельных полиморфизмов маркерных генов кальциевой мочекаменной болезни человека / Т. Е. Пылаев, С. С. Веретенников, Д. Н. Хотько; правообладатель: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. № 2024626184; заявл. 09.12.2024; опубл. 20.12.2024. Бюл. № 12.

54. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2025620141. База данных молекулярно-генетических нарушений у пациентов с мочекаменной болезнью при различном минеральном составе конкрементов / Т. Е. Пылаев, С. С. Веретенников, Д. Н. Хотько; правообладатель: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. № 2024626177; заявл. 09.12.2024; опубл. 10.01.2025, Бюл. № 1.

55. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2025687699. Программное обеспечение для прогнозирования развития мочекаменной болезни по относительному уровню экспрессии генов MGP, F2, FN1, UMOD, SPP1, HAVCR1 / Д. Н. Хотько, Н. В. Полуконова, А. Е. Руннова, М. О. Журавлев, Т. Е. Пылаев, С. С. Веретенников, А. Б. Бучарская, В. М. Попков; правообладатель: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. № 20256867690; заявл. 13.10.2025; опубл. 15.10.2025, Бюл. № 10.

56. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2026687485. Программное обеспечение для автоматической оценки вероятности развития послеоперационного пиелонефрита после перкутанной нефролитотрипсии / Д. Н. Хотько, А. И. Хотько, В. М. Попков, А. Е. Руннова, М. О. Журавлев; правообладатель: Хотько Д. Н. № 2026685863; заявл. 20.08.2026; опубл. 09.09.2026.

57. Современное состояние клинического значения маркеров раннего почечного повреждения / Д. Н. Хотько, А. И. Хотько, А. И. Тарасенко [и др.] // Исследования и практика в медицине. - 2022. - Т. 9. - № 2. - С. 133-142. - DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-2-12.

58. Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни / М. Ю. Просянников, Д. А. Войтко, Н. В. Анохин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2022. - Т. 15. - № 1. - С. 60-66. - DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-60-66.

59. Ультразвуковые гемодинамические параметры почек при патологии верхних мочевых путей / К. В. Куплинова, В. Е. Рязанцев, И. А. Скворцов [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. - 2025. - № 4 (154). - DOI: 10.60797/IRJ.2025.154.52.

60. Факторы, обусловливающие негативное влияние перкутанной нефролитотрипсии на функцию почки / М. М. Сулейманов, Д. А. Сытник, М. Л. Дадашов [и др.] // Бюллетень медицинской науки. - 2025. - № 3 (37). - С. 120-127. - DOI: 10.31684/25418475-2025-3-120.

61. Федорович, А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2017. - Т. 16. - № 4. - С. 11-26. - DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.

62. Фибронектин мочи как показатель фиброзирования в почке при нефрите / Л. В. Козловская, И. Н. Бобкова, В. А. Варшавский [и др.] // Терапевтический архив. - 1999. - Т. 71. - № 6. - С. 34-38.

63. Хотько, А. И. Биомаркеры ангиогенеза и воспаления мочи у больных нефролитиазом после разрешения обструкции / А. И. Хотько // Исследования молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны: материалы научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения - 2017». Самара, - 2017. - С. 41-43.

64. Цитокиновый профиль мочи и оценка нефропротективного эффекта лерканидипина у больных уролитиазом с обструктивной уропатией до и после нефростомии / В. М. Попков, Н. Б. Захарова, А. Б. Полозов [и др.] // Урологические ведомости. - 2018. - Т. 8. - № 3. - С. 20-27. - DOI: 10.17816/uroved8320-27.

65. Экспрессия профибротических маркеров TGF-β1, MMP-9 и FGFR в почках у пациентов с мочекаменной болезнью при развитии хронической болезни почек / А. М. Напшева, Д. Н. Хотько, Г. Н. Маслякова [и др.] // Урология. - 2024. - № 6. - С. 12-16. - DOI: 10.18565/urology.2024.6.12-16.

66. Эффективность блокатора кальциевых каналов лерканидипина в качестве нефропротектора при лечении больных уролитиазом с обструктивным синдромом и мониторинг цитокинового профиля крови / А. И. Хотько, Д. Н. Хотько, Н. Б. Захарова [и др.] // Урология. - 2019. - № 5. - С. 48-52. - DOI: 10.18565/urology.2019.5.48-52.

67. Эффективность, безопасность и технические особенности выполнения перкутанной нефролитотомии с точки зрения доказательной медицины (систематический обзор мета-анализов) / В. А. Малхасян, Н. К. Гаджиев, С. О. Сухих [и др.] // Вестник урологии. - 2024. - Т. 12. - № 2. - С. 87-107. - DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-2-87-107.

68. Яненко, Э. К. Коралловидный нефролитиаз: методы оперативного лечения, осложнения и их профилактика / Э. К. Яненко, О. В. Константинова, С. М. Акулин // Урология. - 2009. - № 6. - С. 62-67.

69. A model of polymicrobial catheter-associated urinary tract infection reveals biofilm-mediated modulation of treatment efficacy / I. Garratt, M. Y. Ravari, O. E. Clarke [et al.] // Journal of Applied Microbiology. - 2026. - Vol. 137. - № 5. - Article lxag098. - DOI: 10.1093/jambio/lxag098.

70. A prospective comparative study of mini-PCNL using Trilogy™ or thulium fibre laser with suction / A. Patil, R. Sharma, D. Shah [et al.] // World Journal of Urology. - 2022. - Vol. 40. - № 2. - P. 539-543. - DOI: 10.1007/s00345-021-03881-5.

71. A prospective randomized comparison of type of nephrostomy drainage following percutaneous nephrostolithotomy: large bore versus small bore versus tubeless / M. R. Desai, R. A. Kukreja, M. M. Desai [et al.] // Journal of Urology. - 2004. - Vol. 172. - № 2. - P. 565-567. - DOI: 10.1097/01.ju.0000130752.97414.c8.

72. A randomized comparison of tubeless and standard percutaneous nephrolithotomy / M. S. Agrawal, M. Agrawal, A. Gupta [et al.] // Journal of Endourology. - 2008. - Vol. 22. - № 3. - P. 439-442. - DOI: 10.1089/end.2007.0118.

73. A randomized controlled study of ureteral stent extraction string on patient's quality of life and stent-related complications after percutaneous nephrolithotomy in the prone position / Y. Qi, H. Kong, H. Xing [et al.] // Urolithiasis. - 2023. - Vol. 51. - № 1. - Article 79. - DOI: 10.1007/s00240-023-01451-5.

74. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection / M. L. Neugent, N. V. Hulyalkar, V. H. Nguyen [et al.] // mBio. - 2020. - Vol. 11. - № 2. - Article e00218-20. - DOI: 10.1128/mBio.00218-20.

75. Age-stratified analysis of the BMI-kidney stone relationship: findings from a national cross-sectional study / L. Zhou, W. Gu, Y. Jiang [et al.] // Frontiers in Medicine. - 2025. - Vol. 12. - Article 1513799. - DOI: 10.3389/fmed.2025.1513799.

76. Agrawal, M. S. Percutaneous nephrolithotomy: large tube, small tube, tubeless, or totally tubeless? / M. S. Agrawal, M. Agarwal // Indian Journal of Urology. - 2013. - Vol. 29. - № 3. - P. 219-224. - DOI: 10.4103/0970-1591.117285.

77. Agrawal, M. S. Tubeless percutaneous nephrolithotomy / M. S. Agrawal, M. Agrawal // Indian Journal of Urology. - 2010. - Vol. 26. - № 1. - P. 16-24. - DOI: 10.4103/0970-1591.60438.

78. Analysis of factors' association with risk of postoperative urosepsis in patients undergoing ureteroscopy for treatment of stone disease / J. P. Blackmur, N. U. Maitra, R. R. Marri [et al.] // Journal of Endourology. - 2016. - Vol. 30. - № 9. - P. 963-969. - DOI: 10.1089/end.2016.0300.

79. Anders, H. J. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease / H. J. Anders, K. Andersen, B. Stecher // Kidney International. - 2013. - Vol. 83. - № 6. - P. 1010-1016. - DOI: 10.1038/ki.2012.440.

80. “Angular percutaneous renal access”: multiple tracts through a single incision for staghorn calculous treatment in a single session / E. N. Liatsikos, R. Kapoor, B. Lee [et al.] // European Urology. - 2005. - Vol. 48. - № 5. - P. 832-837. - DOI: 10.1016/j.eururo.2005.08.009.

81. Antimicrobial resistance of hypervirulent Klebsiella pneumoniae: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms / C. R. Lee, J. H. Lee, K. S. Park [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. - 2017. - Vol. 7. - Article 483. - DOI: 10.3389/fcimb.2017.00483.

82. Application of nephrostomy tubes with balloon after percutaneous nephrolithotomy: a randomized controlled clinical trial / H. Su, Y. Zhu, J. Wang [et al.] // International Journal of Urology. - 2015. - Vol. 22. - № 12. - P. 1118-1121. - DOI: 10.1111/iju.12942.

83. Application of the joulemetric method to determine the composition of uroliths / S. I. Gerashchenko, S. M. Gerashchenko, D. N. Khotko [et al.] // Proceedings of the 2021 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB 2021). - 2021. - P. 190-194. - DOI: 10.1109/CSGB53040.2021.9496008.

84. Are there any new reliable markers to detect renal injury in obese children? / Ö. Bostan Gayret, M. Taşdemir, M. Erol [et al.] // Renal Failure. - 2018. - Vol. 40. - № 1. - P. 416-422. - DOI: 10.1080/0886022X.2018.1489284.

85. Arias, C. A. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance / C. A. Arias, B. E. Murray // Nature Reviews Microbiology. - 2012. - Vol. 10. - № 4. - P. 266-278. - DOI: 10.1038/nrmicro2764.

86. Armbruster, C. E. Merging mythology and morphology: the multifaceted lifestyle of Proteus mirabilis / C. E. Armbruster, H. L. T. Mobley // Nature Reviews Microbiology. - 2012. - Vol. 10. - № 11. - P. 743-754. - DOI: 10.1038/nrmicro2890.

87. Armenta, A. Functional reserve of the kidney / A. Armenta, M. Madero, B. Rodriguez-Iturbe // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - 2022. - Vol. 17. - № 3. - P. 458-466. - DOI: 10.2215/CJN.11070821.

88. Association analysis of 10 candidate genes causing Mendelian calcium nephrolithiasis in the INCIPE study: a South European general population cohort / G. Santoro, G. Lombardi, S. Andreola [et al.] // Clinical Kidney Journal. - 2023. - Vol. 16. - № 3. - P. 521-527. - DOI: 10.1093/ckj/sfac225.

89. Associations of body mass index and waist circumference with hospitalization risk of kidney stones in Chinese adults / H. Wang, J. N. Fan, C. Q. Yu [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. - 2022. - Vol. 43. - № 2. - P. 154-161. - DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210311-00201.

90. Atorvastatin inhibits renal crystal retention in a rat stone-forming model / M. Tsujihata, C. Momohara, I. Yoshioka [et al.] // Journal of Urology. - 2008. - Vol. 180. - № 5. - P. 2212-2217. - DOI: 10.1016/j.juro.2008.07.024.

91. Aune, D. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, T. Norat, L. J. Vatten // European Journal of Nutrition. - 2014. - Vol. 53. - № 8. - P. 1591-1601. - DOI: 10.1007/s00394-014-0766-0.

92. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic Escherichia coli and innate host defenses / M. A. Mulvey, J. D. Schilling, J. J. Martinez [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2000. - Vol. 97. - № 16. - P. 8829-8835. - DOI: 10.1073/pnas.97.16.8829.

93. Berkem, R. Are Ureaplasma species being disregarded in urinary tract infections? / R. Berkem, T. Özyol Atkaya // Mikrobiyoloji Bulteni. - 2025. - Vol. 59. - № 3. - P. 292-306. - DOI: 10.5578/mb.20250326.

94. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods / U. G. Kyle, I. Bosaeus, A. D. De Lorenzo [et al.] // Clinical Nutrition. - 2004. - Vol. 23. - № 5. - P. 1226-1243. - DOI: 10.1016/j.clnu.2004.06.004.

95. Biomarkers for febrile urinary tract infection in children / N. Shaikh, H. Liu, M. Kurs-Lasky [et al.] // Pediatric Nephrology. - 2022. - Vol. 37. - № 1. - P. 171-177. - DOI: 10.1007/s00467-021-05173-x.

96. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune, Y. Mahamat-Saleh, T. Norat [et al.] // European Journal of Epidemiology. - 2018. - Vol. 33. - № 11. - P. 1033-1047. - DOI: 10.1007/s10654-018-0426-4.

97. Bonventre, J. V. Kidney injury biomarkers: where are we and where are we going? / J. V. Bonventre // Nature Reviews Nephrology. - 2010. - Vol. 6. - № 2. - P. 99-107. - DOI: 10.1038/nrneph.2009.217.

98. Borissoff, J. I. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis / J. I. Borissoff, H. M. H. Spronk, H. ten Cate // New England Journal of Medicine. - 2011. - Vol. 364. - № 18. - P. 1746-1760. - DOI: 10.1056/NEJMra1011670.

99. Bozic, M. The role of VEGF in renal inflammation / M. Bozic, J. M. Valdivielso // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2015. - Vol. 30. - № 4. - P. 556-562. - DOI: 10.1093/ndt/gfu364.

100. Brubaker, L. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders / L. Brubaker, A. J. Wolfe // Annals of Translational Medicine. - 2017. - Vol. 5. - № 2. - Article 34. - DOI: 10.21037/atm.2016.11.62.

101. Brubaker, L. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? / L. Brubaker, A. Wolfe // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. - 2016. - Vol. 28. - № 5. - P. 407-412. - DOI: 10.1097/GCO.0000000000000298.

102. Brunkhorst, F. M. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin / F. M. Brunkhorst, O. K. Eberhard, R. Brunkhorst // Critical Care Medicine. - 1999. - Vol. 27. - № 10. - P. 2172-2176. - DOI: 10.1097/00003246-199910000-00016.

103. Burke, D. M. The community-based morbidity of flexible cystoscopy / D. M. Burke, D. C. Shackley, P. H. O'Reilly // BJU International. - 2002. - Vol. 89. - № 4. - P. 347-349. - DOI: 10.1046/j.1464-4096.2001.01899.x.

104. Can we identify the risk factors for SIRS/sepsis after percutaneous nephrolithotomy? A meta-analysis and literature review / D. Puia, Ș. Gheorghincă, G. D. Radavoi [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. - 2023. - Vol. 25. - № 3. - Article 110. - DOI: 10.3892/etm.2023.11809.

105. Case selection and implementation of tubeless percutaneous nephrolithotomy / Y. H. Mao, C. P. Huang, T. C. Li [et al.] // Translational Andrology and Urology. - 2021. - Vol. 10. - № 8. - P. 3415-3422. - DOI: 10.21037/tau-21-559.

106. Categorisation of complications and validation of the Clavien score for percutaneous nephrolithotomy / J. J. M. C. H. de la Rosette, D. Opondo, F. P. J. Daels [et al.] // European Urology. - 2012. - Vol. 62. - № 2. - P. 246-255. - DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.055.

107. Chade, A. R. Renovascular disease, microcirculation, and the progression of renal injury: role of angiogenesis / A. R. Chade // American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. - 2011. - Vol. 300. - № 4. - P. R783-R790. - DOI: 10.1152/ajpregu.00657.2010.

108. Change in renal blood flow in response to intrarenal pressure alterations induced by ureteroscopy in an in-vivo porcine model / R. Marom, J. J. Dau, K. R. Ghani [et al.] // World Journal of Urology. - 2023. - Vol. 41. - № 11. - P. 3181-3185. - DOI: 10.1007/s00345-023-04641-3.

109. Chemokine response to febrile urinary tract infection / G. Otto, M. Burdick, R. M. Strieter [et al.] // Kidney International. - 2005. - Vol. 68. - № 1. - P. 62-70. - DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00381.x.

110. Classification of percutaneous nephrolithotomy complications using the modified Clavien grading system: looking for a standard / A. Tefekli, M. A. Karadag, K. Tepeler [et al.] // European Urology. - 2008. - Vol. 53. - № 1. - P. 184-190. - DOI: 10.1016/j.eururo.2007.06.049.

111. Clinical comparative study of five minimally invasive surgeries for upper urinary tract calculi / L. H. Ye, Y. L. Chen, D. S. Xu [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2010. - Vol. 90. - № 4. - P. 228-230. - DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.04.005.

112. Clinical implication of routine stone culture in percutaneous nephrolithotomy—a prospective study / D. Margel, Y. Ehrlich, N. Brown [et al.] // Urology. - 2006. - Vol. 67. - № 1. - P. 26-29. - DOI: 10.1016/j.urology.2005.08.008.

113. Clinical significance of stone culture during endourological procedures in predicting post-operative urinary sepsis: should it be a standard of care - evidence from a systematic review and meta-analysis from EAU section of Urolithiasis (EULIS) / F. Ripa, C. Cerrato, Z. Tandoğdu [et al.] // World Journal of Urology. - 2024. - Vol. 42. - № 1. - Article 614. - DOI: 10.1007/s00345-024-05319-0.

114. Colonic perforation during percutaneous nephrolithotomy: an 18-year experience / M. AslZare, M. R. Darabi, B. Shakiba [et al.] // Canadian Urological Association Journal. - 2014. - Vol. 8. - № 5-6. - P. E323-E326. - DOI: 10.5489/cuaj.1646.

115. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression / M. Trudu, S. Janas, C. Lanzani [et al.] // Nature Genetics. - 2013. - Vol. 45. - № 5. - P. 531-538. - DOI: 10.1038/ng.2615.

116. Comparison between standard, mini and ultra-mini percutaneous nephrolithotomy for single renal stones: a prospective study / C. Adamou, E. Goulimi, K. Pagonis [et al.] // World Journal of Urology. - 2022. - Vol. 40. - № 10. - P. 2543-2548. - DOI: 10.1007/s00345-022-04107-y.

117. Comparison of mini percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy for renal stones > 2 cm: a systematic review and meta-analysis / P. Qin, D. Zhang, T. Huang [et al.] // International Brazilian Journal of Urology. - 2022. - Vol. 48. - № 4. - P. 637-648. - DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0347.

118. Comparison of percutaneous nephrolithotomy using pneumatic lithotripsy (Lithoclast®) alone or in combination with ultrasonic lithotripsy / C. O. Cho, J. H. Yu, L. H. Sung [et al.] // Korean Journal of Urology. - 2010. - Vol. 51. - № 11. - P. 783-787. - DOI: 10.4111/kju.2010.51.11.783.

119. Comparison of postoperative outcomes of mini percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis / C. Wan, D. Wang, J. Xiang

[et al.] // Urolithiasis. - 2022. - Vol. 50. - № 5. - P. 523-533. - DOI: 10.1007/s00240-022-01349-8.

120. Comparison of renal pelvic pressure and postoperative fever incidence between standard- and mini-tract percutaneous nephrolithotomy / C. Wu, L. X. Hua, J. Z. Zhang [et al.] // Kaohsiung Journal of Medical Sciences. - 2017. - Vol. 33. - № 1. - P. 36-43. - DOI: 10.1016/j.kjms.2016.10.012.

121. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis / S. M. Jacobsen, D. J. Stickler, H. L. T. Mobley [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. - 2008. - Vol. 21. - № 1. - P. 26-59. - DOI: 10.1128/CMR.00019-07.

122. Complications and outcomes of tubeless versus nephrostomy tube in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / V. Gauhar, O. Traxer, E. García Rojo [et al.] // Urolithiasis. - 2022. - Vol. 50. - № 5. - P. 511-522. - DOI: 10.1007/s00240-022-01337-y.

123. Complications associated with percutaneous nephrolithotomy (PCNL): a systematic review / B. K. Somani, G. Giusti, Y. Sun [et al.] // European Urology Focus. - 2017. - Vol. 3. - № 2-3. - P. 139-147. - DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.002.

124. Complications associated with percutaneous nephrolithotomy / E. Taylor, J. Miller, T. Chi [et al.] // Translational Andrology and Urology. - 2012. - Vol. 1. - № 4. - P. 223-228. - DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2012.12.01.

125. Complications in percutaneous nephrolithotomy / I. Kyriazis, V. Panagopoulos, P. Kallidonis [et al.] // World Journal of Urology. - 2015. - Vol. 33. - № 8. - P. 1069-1077. - DOI: 10.1007/s00345-014-1400-8.

126. Complications of percutaneous nephrolithotomy classified by the modified Clavien grading system: a single center’s experience over 16 years / T. S. Shin, H. J. Cho, S. H. Hong [et al.] // Korean Journal of Urology. - 2011. - Vol. 52. - № 11. - P. 769-775. - DOI: 10.4111/kju.2011.52.11.769.

127. Complications of tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy / H. Hill, S. Talamini, J. Vetter [et al.] // International Urology and Nephrology. - 2024. - Vol. 56. - № 1. - P. 63-67. - DOI: 10.1007/s11255-023-03772-1.

128. Construction and validation of the nomogram predictive model for post-percutaneous nephrolithotomy urinary sepsis / Z. Qiu, S. Zhan, Y. Song [et al.] // World Journal of Urology. - 2024. - Vol. 42. - № 1. - Article 135. - DOI: 10.1007/s00345-024-04828-2.

129. Consultation on kidney stones, Copenhagen 2019: lithotripsy in percutaneous nephrolithotomy / T. A. Axelsson, C. Cracco, M. Desai [et al.] // World Journal of Urology. - 2021. - Vol. 39. - № 6. - P. 1663-1670. - DOI: 10.1007/s00345-020-03383-w.

130. Contemporary surgical trends in the management of upper tract calculi / D. T. Oberlin, A. S. Flum, L. Bachrach [et al.] // Journal of Urology. - 2015. - Vol. 193. - № 3. - P. 880-884. - DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.006.

131. Coughlin, S. R. Thrombin signalling and protease-activated receptors / S. R. Coughlin // Nature. - 2000. - Vol. 407. - № 6801. - P. 258-264. - DOI: 10.1038/35025229.

132. Critical analysis of supracostal access for percutaneous renal surgery / R. Munver, F. C. Delvecchio, G. E. Newman [et al.] // Journal of Urology. - 2001. - Vol. 166. - № 4. - P. 1242-1246. - DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65745-X.

133. Curhan, G. C. Epidemiology of stone disease / G. C. Curhan // Urologic Clinics of North America. - 2007. - Vol. 34, № 3. - P. 287-293. - DOI: 10.1016/j.ucl.2007.04.003.

134. Current trends in percutaneous nephrolithotomy in China: a spot survey / Y. Jiang, J. Zhang, N. Kang [et al.] // Risk Management and Healthcare Policy. - 2021. - Vol. 14. - P. 2507-2515. - DOI: 10.2147/RMHP.S301484.

135. Dalrymple, L. S. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease / L. S. Dalrymple, A. S. Go // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - 2008. - Vol. 3. - № 5. - P. 1487-1493. - DOI: 10.2215/CJN.01290308.

136. Davie, E. W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation / E. W. Davie, K. Fujikawa, W. Kisiel // Biochemistry. - 1991. - Vol. 30. - № 43. - P. 10363-10370. - DOI: 10.1021/bi00107a001.

137. Denova, L. Retrospective renal sonographic study: assessment of renal volume and resistance index / L. Denova, D. Ivanov, O. Shukht // KIDNEYS. - 2024. - Vol. 13. - № 2. - P. 116-127. - DOI: 10.22141/2307-1257.13.2.2024.453.

138. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: a Cohort Study / S. Kim, Y. Chang, K. E. Yun [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. - 2017. - Vol. 70. - № 2. - P. 173-181. - DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.

139. Devuyst, O. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders / O. Devuyst, E. Olinger, L. Rampoldi // Nature Reviews Nephrology. - 2017. - Vol. 13. - № 9. - P. 525-544. - DOI: 10.1038/nrneph.2017.101.

140. Dietary habits in renal stone patients compared with healthy subjects / B. Fellström, B. G. Danielson, B. Karlström [et al.] // British Journal of Urology. - 1989. - Vol. 63. - № 6. - P. 575-580. - DOI: 10.1111/j.1464-410X.1989.tb05248.x.

141. Different tract sizes of miniaturized percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis / X. S. Gao, B. H. Liao, Y. T. Chen [et al.] // Journal of Endourology. - 2017. - Vol. 31. - № 11. - P. 1101-1110. - DOI: 10.1089/end.2017.0547.

142. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic Escherichia coli in urinary tract pathogenesis / S. S. Justice, C. Hung, J. A. Theriot [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2004. - Vol. 101. - № 5. - P. 1333-1338. - DOI: 10.1073/pnas.0308125100.

143. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // Annals of Surgery. - 2004. - Vol. 240. - № 2. - P. 205-213. - DOI: 10.1097/01.SLA.0000133083.54934.AE.

144. Discordance between preoperative urine culture and intraoperative stone/pelvis culture as a predictor of post-PCNL sepsis: a single-center retrospective

analysis for targeted antibiotic stewardship / N. Alam, G. Yaseen, M. A. Chandio [et al.] // International Urology and Nephrology. - 2026. - Vol. 58. - № 7. - P. 2553-2562. - DOI: 10.1007/s11255-026-05010-w.

145. Diversity of faecal oxalate-degrading bacteria in black and white South African study groups: insights into understanding the rarity of urolithiasis in the black group / C. A. Magwira, B. Kullin, S. Lewandowski [et al.] // Journal of Applied Microbiology. - 2012. - Vol. 113. - № 2. - P. 418-428. - DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05346.x.

146. Does a smaller tract in percutaneous nephrolithotomy contribute to high renal pelvic pressure and postoperative fever? / W. Zhong, G. Zeng, K. Wu [et al.] // Journal of Endourology. - 2008. - Vol. 22. - № 9. - P. 2147-2152. - DOI: 10.1089/end.2008.0001.

147. Does leaving residual fragments after percutaneous nephrolithotomy in patients with positive stone culture and/or renal pelvic urine culture increase the risk of infectious complications? / T. Degirmenci, I. H. Bozkurt, S. Celik [et al.] // Urolithiasis. - 2019. - Vol. 47. - № 4. - P. 371-375. - DOI: 10.1007/s00240-018-1063-9.

148. Does Mini-Percutaneous Nephrolithotomy Cause Increased Intrarenal Pressure During Percutaneous Nephrolithotomy and is This Mitigated by a Suctioning Sheath? A Randomized Control Trial / R. Khargi, J. S. Serna, K. Gupta [et al.] // Journal of Endourology. - 2025. - Vol. 39. - № 3. - P. 214-221. - DOI: 10.1089/end.2024.0390.

149. Does miniaturization actually decrease bleeding after percutaneous nephrolithotomy? A single-center randomized trial / A. Thakur, A. P. Sharma, S. K. Devana [et al.] // Journal of Endourology. - 2021. - Vol. 35. - № 4. - P. 451-456. - DOI: 10.1089/end.2020.0533.

150. Does preoperative urine culture still play a role in predicting post-PCNL SIRS? A retrospective cohort study / J. Liu, C. Zhou, W. Gao [et al.] // Urolithiasis. - 2020. - Vol. 48. - № 3. - P. 251-256. - DOI: 10.1007/s00240-019-01148-8.

151. Dougan, M. GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of cytokines: regulators of inflammation / M. Dougan, G. Dranoff, S. K. Dougan // Immunity. - 2019. - Vol. 50. - № 4. - P. 796-811. - DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.022.

152. Drug-induced kidney stones and crystalline nephropathy: pathophysiology, prevention and treatment / M. Daudon, V. Frochot, D. Bazin [et al.] // Drugs. - 2018. - Vol. 78. - № 2. - P. 163-201. - DOI: 10.1007/s40265-017-0853-7.

153. Druskin, S. C. Minimally Invasive ("Mini") Percutaneous Nephrolithotomy: Classification, Indications, and Outcomes / S. C. Druskin, J. B. Ziemba // Current Urology Reports. - 2016. - Vol. 17. - № 4. - Article 30. - DOI: 10.1007/s11934-016-0591-5.

154. Early and rapid prediction of postoperative infections following percutaneous nephrolithotomy in patients with complex kidney stones / W. Song, S. H. Li, B. R. Lv [et al.] // BJU International. - 2019. - Vol. 123. - № 6. - P. 1041-1047. - DOI: 10.1111/bju.14484.

155. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin / A. Yilmaz, E. Sevketoglu, A. Gedikbasi [et al.] // Pediatric Nephrology. - 2009. - Vol. 24. - № 12. - P. 2387-2392. - DOI: 10.1007/s00467-009-1279-6.

156. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis / C. Türk, A. Petřík, K. Sarica [et al.] // European Urology. - 2016. - Vol. 69. - № 3. - P. 475-482. - DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.041.

157. EAU Guidelines on Urolithiasis / A. Skolarikos, A. Neisius, A. Petřík [et al.]. - Arnhem: European Association of Urology, 2023. - 120 p.

158. EAU Guidelines on Urological Infections / G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyère [et al.]. - Arnhem: European Association of Urology, 2023. - 84 p.

159. Eddy, A. A. Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis / A. A. Eddy // Kidney International Supplements. - 2014. - Vol. 4. - № 1. - P. 2-8. - DOI: 10.1038/kisup.2014.2.

160. Effect of intrarenal pelvic pressure on pyelo-tubular backflow and renal cortical blood perfusion during mini-percutaneous nephrolithotomy / L. Zhou, C. Zhang, X. L. Zhan [et al.] // World Journal of Urology. - 2024. - Vol. 42. - № 1. - Article 595. - DOI: 10.1007/s00345-024-053131-6.

161. Effectiveness and safety of suction-assisted versus traditional access sheaths in minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis of 10 randomized trials / Y. Li, Z. Zhou, Y. Zhang [et al.] // BMC Urology. - 2026. - Vol. 26. - № 1. - Article 18. - DOI: 10.1186/s12894-025-02023-y.

162. Effectiveness of percutaneous nephrolithotomy, retrograde intrarenal surgery, and extracorporeal shock wave lithotripsy for treatment of renal stones: a systematic review and meta-analysis / C. H. Kim, D. Y. Chung, K. H. Rha [et al.] // Medicina (Kaunas). - 2021. - Vol. 57. - № 1. - Article 26. - DOI: 10.3390/medicina57010026.

163. El Husseini, N. Urinary tract infections and catheter-associated urinary tract infections caused by Pseudomonas aeruginosa / N. El Husseini, J. A. Carter, V. T. Lee // Microbiology and Molecular Biology Reviews. - 2024. - Vol. 88. - № 4. - Article e00066-22. - DOI: 10.1128/MMBR.00066-22.

164. Elevated renal pelvic pressures during percutaneous nephrolithotomy risk higher postoperative pain and longer hospital stay / M. Alsyouf, S. Abourbih, B. West [et al.] // Journal of Urology. - 2018. - Vol. 199. - № 1. - P. 193-199. - DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.039.

165. Enterococcus faecalis promotes innate immune suppression and polymicrobial catheter-associated urinary tract infection / B. Y. Q. Tien, H. M. S. Goh, K. K. L. Chong [et al.] // Infection and Immunity. - 2017. - Vol. 85. - № 12. - Article e00378-17. - DOI: 10.1128/IAI.00378-17.

166. Enterococcus faecalis urinary-tract infections: do they have a zoonotic origin? / C. Abat, M. Huart, V. Garcia [et al.] // Journal of Infection. - 2016. - Vol. 73. - № 4. - P. 305-313. - DOI: 10.1016/j.jinf.2016.07.012.

167. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019 / C. Zhu, D. Q. Wang, H. Zi [et al.] // Military Medical Research. - 2021. - Vol. 8. - № 1. - Article 64. - DOI: 10.1186/s40779-021-00359-8.

168. Epidemiological trends of urolithiasis at the global, regional, and national levels: a population-based study / X. Qian, J. Wan, J. Xu [et al.] // International Journal

of Clinical Practice. - 2022. - Vol. 2022. - Article ID 6807203. - DOI: 10.1155/2022/6807203.

169. Epidemiology and risk factors of urolithiasis: insights from SKIPOGH, a population-based cohort study in Switzerland / K. Stritt, M. Plouvin, S. Estoppey Younes [et al.] // Clinical Kidney Journal. - 2026. - Vol. 19. - № 2. - Article sfag002. - DOI: 10.1093/ckj/sfag002.

170. Epidemiology of stone disease across the world / I. Sorokin, C. Mamoulakis, K. Miyazawa [et al.] // World Journal of Urology. - 2017. - Vol. 35, № 9. - P. 1301-1320.

171. Epidemiology of urolithiasis in Asia / Y. Liu, Y. Chen, B. Liao [et al.] // Asian Journal of Urology. - 2018. - Vol. 5, № 4. - P. 205-214. - DOI: 10.1016/j.ajur.2018.08.007.

172. Eskandarifar, A. Urinary level of interleukin-8 in acute pyelonephritis / A. Eskandarifar, S. A. Seyedzadeh // Journal of Pediatric Nephrology. - 2021. - Vol. 9. - № 2. - DOI: 10.22037/jpn.v8i2.33880.

173. Esmon, C. T. The interactions between inflammation and coagulation / C. T. Esmon // British Journal of Haematology. - 2005. - Vol. 131. - № 4. - P. 417-430. - DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x.

174. Estimated GFR: time for a critical appraisal / E. Porrini, P. Ruggenenti, S. Luis-Lima [et al.] // Nature Reviews Nephrology. - 2019. - Vol. 15. - № 3. - P. 177-190. - DOI: 10.1038/s41581-018-0080-9.

175. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urolithiasis 2025 / A. Skolarikos, R. Geraghty, B. Somani [et al.]. - Arnhem : European Association of Urology, 2025. - 121 p.

176. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urolithiasis. Arnhem: European Association of Urology, 2024. 150 p.

177. Evaluating outcomes of complete supine percutaneous nephrolithotomy for staghorn vs multiple non-staghorn renal stones: a 10-year study / R. Falahatkar, T. Shahraki, S. Falahatkar [et al.] // World Journal of Urology. - 2021. - Vol. 39. - № 8. - P. 3071-3077. - DOI: 10.1007/s00345-020-03563-8.

178. Evan, A. P. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract / A. P. Evan // Pediatric Nephrology. - 2010. - Vol. 25. - № 5. - P. 831-841. - DOI: 10.1007/s00467-009-1116-y.

179. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder / A. J. Wolfe, E. Toh, N. Shibata [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. - 2012. - Vol. 50. - № 4. - P. 1376-1383. - DOI: 10.1128/JCM.05852-11.

180. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney / Y. Xie, M. Sakatsume, S. Nishi [et al.] // Kidney International. - 2001. - Vol. 60. - № 5. - P. 1645-1657. - DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00032.x.

181. Extensive characterisation of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis / R. Tavichakorntrakool, V. Prasongwattana, S. Sungkeeree [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2012. - Vol. 27. - № 11. - P. 4125-4130. - DOI: 10.1093/ndt/gfs057.

182. Factors predicting infectious complications following percutaneous nephrolithotomy / K. Sharma, S. N. Sankhwar, A. Goel [et al.] // Urology Annals. - 2016. - Vol. 8. - № 4. - P. 434-438. - DOI: 10.4103/0974-7796.192105.

183. Feasibility and relevance of urine culture during stone fragmentation in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery: a prospective study / E. De Lorenzis, L. Boeri, A. Gallioli [et al.] // World Journal of Urology. - 2021. - Vol. 39. - № 6. - P. 1725-1732. - DOI: 10.1007/s00345-020-03387-6.

184. Ferakis, N. Mini percutaneous nephrolithotomy in the treatment of renal and upper ureteral stones: lessons learned from a review of the literature / N. Ferakis, M. Stavropoulos // Urology Annals. - 2015. - Vol. 7. - № 2. - P. 141-148. - DOI: 10.4103/0974-7796.152927.

185. Fernström, I. Percutaneous pyelolithotomy: a new extraction technique / I. Fernström, B. Johansson // Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. - 1976. - Vol. 10. - № 3. - P. 257-259. - DOI: 10.1080/21681805.1976.11882084.

186. Ferraro, P. M. When to suspect a genetic disorder in a patient with renal stones, and why / P. M. Ferraro, A. D'Addessi, G. Gambaro // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2013. - Vol. 28. - № 4. - P. 811-820. - DOI: 10.1093/ndt/gfs545.

187. First Prize (tie): hemorrhage following percutaneous renal surgery: characterization of angiographic findings / L. Richstone, E. Reggio, M. C. Ost [et al.] // Journal of Endourology. - 2008. - Vol. 22. - № 6. - P. 1129-1135. - DOI: 10.1089/end.2008.0061.

188. First prize: factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy: prospective study / R. Kukreja, M. I. Desai, S. G. Patel [et al.] // Journal of Endourology. - 2004. - Vol. 18. - № 8. - P. 715-722. - DOI: 10.1089/0892779042360599.

189. Florencio, L. A. H. Incidence and management outcomes of vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis / L. A. H. Florencio, J. V. T. Prodigalidad // International Urology and Nephrology. - 2026. - Vol. 58. - № 7. - P. 2571-2579. - DOI: 10.1007/s11255-026-05015-5.

190. FN1 and TGFBI are key biomarkers of macrophage immune injury in diabetic kidney disease / F. Dou, Q. Liu, S. Lv [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2023. - Vol. 102. - № 45. - Article e35794. - DOI: 10.1097/MD.0000000000035794.

191. Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis / J. Halbritter, M. Baum, A. M. Hynes [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. - 2015. - Vol. 26. - № 3. - P. 543-551. - DOI: 10.1681/ASN.2014040388.

192. Frequency of urolithiasis in a prepaid medical care program / R. A. Hiatt, L. G. Dales, G. D. Friedman [et al.] // American Journal of Epidemiology. - 1982. - Vol. 115. - № 2. - P. 255-265. - DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113297.

193. Gadolinium-enhanced MRI visualizing backflow at increasing intra-renal pressure in a porcine model / S. K. Lildal, E. S. S. Hansen, C. Laustsen [et al.] // PLoS ONE. - 2023. - Vol. 18. - № 2. - Article e0281676. - DOI: 10.1371/journal.pone.0281676.

194. Ganpule, A. P. Management of the staghorn calculus: multiple-tract versus single-tract percutaneous nephrolithotomy / A. P. Ganpule, M. Desai // Current Opinion in Urology. - 2008. - Vol. 18. - № 2. - P. 220-223. - DOI: 10.1097/MOU.0b013e3282f3e6e4.

195. Geerlings, S. E. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM) / S. E. Geerlings, A. I. M. Hoepelman // FEMS Immunology and Medical Microbiology. - 1999. - Vol. 26. - № 3-4. - P. 259-265. - DOI: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x.

196. Gender-related differences in the performance of sequential organ failure assessment (SOFA) to predict septic shock after percutaneous nephrolithotomy / R. Shen, W. Zhang, S. Ming [et al.] // Urolithiasis. - 2021. - Vol. 49. - № 1. - P. 65-72. - DOI: 10.1007/s00240-020-01190-x.

197. Genetic and functional enrichments associated with Enterococcus faecalis isolated from the urinary tract / B. M. Sharon, A. P. Arute, A. Nguyen [et al.] // mBio. - 2023. - Vol. 14. - № 6. - Article e02515-23. - DOI: 10.1128/mbio.02515-23.

198. Geraghty, R. M. Worldwide trends of urinary stone disease treatment over the last two decades: a systematic review / R. M. Geraghty, P. Jones, B. K. Somani // Journal of Endourology. - 2017. - Vol. 31. - № 6. - P. 547-556. - DOI: 10.1089/end.2016.0895.

199. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators // The Lancet. - 2020. - Vol. 396. - № 10258. - P. 1204-1222. - DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

200. Global prevalence of urolithiasis: a meta-analysis accounting for methodological heterogeneity / V. J. Vera-Ponce, N. M. Sanchez-Tamay, J. Ballena-Caicedo [et al.] // Frontiers in Urology. - 2025. - Vol. 5. - Article 1705953. - DOI: 10.3389/fruro.2025.1705953.

201. Global trends in incidence and burden of urolithiasis from 1990 to 2019: an analysis of Global Burden of Disease Study Data / J. Lang, A. Narendrula, A. El-Zawahry [et al.] // European Urology Open Science. - 2022. - Vol. 35. - P. 37-46. - DOI: 10.1016/j.euros.2021.10.008.

202. Glomerular endothelial dysfunction, altered hemorheology and hemodynamic maladjustment in nephrosis with focal segmental glomerulosclerosis / N. Futrakul, V. Sitprija, P. Siriviriyakul [et al.] // Hong Kong Journal of Nephrology. - 2004. - Vol. 6. - № 2. - P. 69-73. - DOI: 10.1016/S1561-5413(09)60161-7.

203. Glomerular hemodynamics before and after release of 24-hour bilateral ureteral obstruction / A. Dal Canton, A. Corradi, R. Stanziale [et al.] // Kidney International. - 1980. - Vol. 17. - № 4. - P. 491-496. - DOI: 10.1038/ki.1980.57.

204. Gosling, R. G. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound / R. G. Gosling, D. H. King // Proceedings of the Royal Society of Medicine. - 1974. - Vol. 67. - № 6 (Pt 1). - P. 447-449. - DOI: 10.1177/00359157740676P113.

205. Griffith, D. P. Struvite stones / D. P. Griffith // Kidney International. - 1978. - Vol. 13. - № 5. - P. 372-382. - DOI: 10.1038/ki.1978.55.

206. Grimnes, S. Bioimpedance and Bioelectricity Basics / S. Grimnes, Ø. G. Martinsen. - 3rd ed. - London : Academic Press, 2015. - 560 p.

207. Haghighi, R. Ultra-mini-percutaneous nephrolithotomy (PCNL) versus standard PCNL: a randomised clinical trial / R. Haghighi, H. Zeraati, M. Ghorban Zade // Arab Journal of Urology. - 2017. - Vol. 15. - № 4. - P. 294-298. - DOI: 10.1016/j.aju.2017.10.003.

208. Hamilton, J. A. GM-CSF in inflammation / J. A. Hamilton // Journal of Experimental Medicine. - 2020. - Vol. 217. - № 1. - Article e20190945. - DOI: 10.1084/jem.20190945.

209. High-power laser lithotripsy - do we treat or harm? Histological evaluation of temperature effects in an in vivo study with thulium fiber laser / A. Peteinaris, A. Tsaturyan, V. Bravou [et al.] // Central European Journal of Urology. - 2023. - Vol. 76. - № 1. - P. 44-48. - DOI: 10.5173/ceju.2023.24.

210. Humphreys, B. D. Mechanisms of renal fibrosis / B. D. Humphreys // Annual Review of Physiology. - 2018. - Vol. 80. - P. 309-326. - DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227.

211. Hyperoxaluria leads to dysbiosis and drives selective enrichment of oxalate-metabolizing bacterial species in recurrent kidney stone endurers / M. Suryavanshi, S. Bhute, S. Jadhav [et al.] // Scientific Reports. - 2016. - Vol. 6. - Article 34712. - DOI: 10.1038/srep34712.

212. Hyperspectral imaging accurately detects renal malperfusion due to high intrarenal pressure / L. Egen, M. Hommel, C. M. Haney [et al.] // European Urology Open Science. - 2025. - Vol. 78. - P. 16-27. - DOI: 10.1016/j.euros.2025.06.007.

213. Identification of biomarkers and potential therapeutic targets of kidney stone disease using bioinformatics / Y. Gao, D. Liu, H. Zhou [et al.] // World Journal of Urology. - 2024. - Vol. 42. - № 1. - Article 17. - DOI: 10.1007/s00345-023-04704-5.

214. Impact of polymicrobial biofilms in catheter-associated urinary tract infections / A. S. Azevedo, C. Almeida, L. F. Melo [et al.] // Critical Reviews in Microbiology. - 2017. - Vol. 43. - № 4. - P. 423-439. - DOI: 10.1080/1040841X.2016.1240656.

215. Improving drainage after percutaneous nephrolithotomy based on health-related quality of life: a prospective randomized study / H. Jiang, D. Huang, S. Yao [et al.] // Journal of Endourology. - 2017. - Vol. 31. - № 11. - P. 1131-1138. - DOI: 10.1089/end.2017.0444.

216. In vitro comparison of pulsed-thulium:YAG, holmium:YAG, and thulium fiber laser / M. Chicaud, S. Kutchukian, L. Berthe [et al.] // Journal of Endourology. - 2024. - Vol. 38. - № 12. - P. 1427-1435. - DOI: 10.1089/end.2024.0424.

217. Incidence of fever and bleeding after percutaneous nephrolithotomy: a prospective cohort study / E. Sierra-Diaz, F. Dávila-Radilla, A. Espejo-Vázquez [et al.] // Cirugía y Cirujanos. - 2022. - Vol. 90. - № 1. - P. 57-63. - DOI: 10.24875/CIRU.20001130.

218. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy / C. Seitz, M. Desai, A. Häcker [et al.] // European Urology. - 2012. - Vol. 61. - № 1. - P. 146-158. - DOI: 10.1016/j.eururo.2011.09.016.

219. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years / A. Trinchieri, F. Coppi, E. Montanari [et al.] // European Urology. - 2000. - Vol. 37. - № 1. - P. 23-25. - DOI: 10.1159/000020094.

220. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury / D. E. Fouts, R. Pieper, S. Szpakowski [et al.] // Journal of Translational Medicine. - 2012. - Vol. 10. - Article 174. - DOI: 10.1186/1479-5876-10-174.

221. Interleukin-6 and interleukin-8 in the urine of children with acute pyelonephritis / K. Tullus, O. Fituri, L. G. Burman [et al.] // Pediatric Nephrology. - 1994. - Vol. 8. - № 3. - P. 280-284. - DOI: 10.1007/BF00866334.

222. Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials / J. Y. Lee, S. U. Jeh, M. D. Kim [et al.] // BMC Urology. - 2017. - Vol. 17. - № 1. - Article 48. - DOI: 10.1186/s12894-017-0239-x.

223. Intraoperative and postoperative surgical complications after ureteroscopy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy: a systematic review / A. A. Grosso, F. Sessa, R. Campi [et al.] // Minerva Urology and Nephrology. - 2021. - Vol. 73. - № 3. - P. 309-332. - DOI: 10.23736/S2724-6051.21.04294-4.

224. Is nephrostomy tube a rule following all percutaneous nephrolithotomy (PCNL)? A prospective randomized study / P. R. Chalise, B. Luitel, S. Chapagain [et al.] // Journal of Society of Surgeons of Nepal. - 2017. - Vol. 20. - № 2. - P. 43-48.

225. Kaleta, B. The role of osteopontin in kidney diseases / B. Kaleta // Inflammation Research. - 2019. - Vol. 68. - № 2. - P. 93-102. - DOI: 10.1007/s00011-018-1200-5.

226. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after

injury / T. Ichimura, J. V. Bonventre, V. Bailly [et al.] // Journal of Biological Chemistry. - 1998. - Vol. 273. - № 7. - P. 4135-4142. - DOI: 10.1074/jbc.273.7.4135.

227. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W. K. Han, V. Bailly, R. Abichandani [et al.] // Kidney International. - 2002. - Vol. 62. - № 1. - P. 237-244. - DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.

228. Kidney stone disease: risk factors, pathophysiology and management / M. Bargagli, M. Scoglio, S. A. Howles [et al.] // Nature Reviews Nephrology. - 2025. - Vol. 21. - № 11. - P. 794-808. - DOI: 10.1038/s41581-025-00990-x.

229. Kidney stones / S. R. Khan, M. S. Pearle, W. G. Robertson [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. - 2016. - Vol. 2. - Article 16008. - DOI: 10.1038/nrdp.2016.8.

230. Kim, B. S. Recent advancement or less invasive treatment of percutaneous nephrolithotomy / B. S. Kim // Korean Journal of Urology. - 2015. - Vol. 56. - № 9. - P. 614-623. - DOI: 10.4111/kju.2015.56.9.614.

231. Klahr, S. Effects of obstruction on renal functions / S. Klahr, K. P. G. Harris, M. L. Purkerson // Pediatric Nephrology. - 1988. - Vol. 2. - № 1. - P. 34-42. - DOI: 10.1007/BF00870378.

232. Kline, K. A. Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract / K. A. Kline, A. L. Lewis // Microbiology Spectrum. - 2016. - Vol. 4. - № 2. - DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012.

233. Kontak, J. A. Treatment of symptomatic caliceal diverticula using a mini-percutaneous technique with greater than 3-year follow-up / J. A. Kontak, A. D. Wright, T. M. T. Turk // Journal of Endourology. - 2007. - Vol. 21. - № 8. - P. 862-865. - DOI: 10.1089/end.2006.0343.

234. Kumar, N. Supine tubeless upper pole PCNL under spinal anaesthesia: safety, feasibility and outcomes from a tertiary endourology centre / N. Kumar, B. Somani // Arab Journal of Urology. - 2024. - Vol. 22. - № 3. - P. 159-165. - DOI: 10.1080/20905998.2024.2309780.

235. Levi, M. Inflammation and coagulation / M. Levi, T. van der Poll // Critical Care Medicine. - 2010. - Vol. 38, Suppl. 2. - P. S26-S34. - DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c98d21.

236. Li, Y. Prediction of systemic inflammatory response syndrome and urosepsis after percutaneous nephrolithotomy by urine culture, stone culture, and renal pelvis urine culture: systematic review and meta-analysis / Y. Li, L. Xie, C. Liu // Heliyon. - 2024. - Vol. 10. - № 13. - Article e33155. - DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33155.

237. Lifestyle Factors and the Microbiome in Urolithiasis: A Narrative Review / A. Koudonas, A. Anastasiadis, S. Tsiakaras [et al.] // Nutrients. - 2025. - Vol. 17. - № 3. - Article 465. - DOI: 10.3390/nu17030465.

238. Limb, J. Tubeless percutaneous renal surgery: review of first 112 patients / J. Limb, G. C. Bellman // Urology. - 2002. - Vol. 59. - № 4. - P. 527-531. - DOI: 10.1016/S0090-4295(01)01627-2.

239. Liu, Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis / Y. Liu // Nature Reviews Nephrology. - 2011. - Vol. 7. - № 12. - P. 684-696. - DOI: 10.1038/nrneph.2011.149.

240. Lojanapiwat, B. Role of preoperative and intraoperative factors in mediating infection complication following percutaneous nephrolithotomy / B. Lojanapiwat, P. Kitirattrakarn // Urologia Internationalis. - 2011. - Vol. 86. - № 4. - P. 448-452. - DOI: 10.1159/000324106.

241. Long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy in 177 patients with chronic kidney disease: a single center experience / T. Akman, M. Binbay, R. Aslan [et al.] // Journal of Urology. - 2012. - Vol. 187. - № 1. - P. 173-177. - DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.038.

242. Long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy in patients with chronic kidney disease: a single-center experience / E. Ozden, M. N. Mercimek, Y. Bostanci [et al.] // Urology. - 2012. - Vol. 79. - № 5. - P. 990-994. - DOI: 10.1016/j.urology.2011.10.066.

243. Low exposure to melamine increases the risk of urolithiasis in adults / C. C. Liu, C. F. Wu, B. H. Chen [et al.] // Kidney International. - 2011. - Vol. 80. - № 7. - P. 746-752. - DOI: 10.1038/ki.2011.154.

244. Maheshwari, P. N. Nephrostomy tube after percutaneous nephrolithotomy: large-bore or pigtail catheter? / P. N. Maheshwari, M. G. Andankar, M. Bansal // Journal of Endourology. - 2000. - Vol. 14. - № 9. - P. 735-738. - DOI: 10.1089/end.2000.14.735.

245. Management of single large nonstaghorn renal stones in the CROES PCNL global study / W. Xue, D. Pacík, W. Boellaard [et al.] // Journal of Urology. - 2012. - Vol. 187. - № 4. - P. 1293-1297. - DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.113.

246. Mariappan, P. Midstream urine culture and sensitivity test is a poor predictor of infected urine proximal to the obstructing ureteral stone or infected stones: a prospective clinical study / P. Mariappan, C. W. Loong // Journal of Urology. - 2004. - Vol. 171. - № 6, Pt. 1. - P. 2142-2145. - DOI: 10.1097/01.ju.0000125116.62631.d2.

247. Martin, R. M. Colonization, infection, and the accessory genome of Klebsiella pneumoniae / R. M. Martin, M. A. Bachman // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. - 2018. - Vol. 8. - Article 4. - DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004.

248. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy / G. Grandaliano, L. Gesualdo, F. Bartoli [et al.] // Kidney International. - 2000. - Vol. 58. - № 1. - P. 182-192. - DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00153.x.

249. McPherson, R. A. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods / R. A. McPherson, M. R. Pincus. - 24th ed. - Philadelphia : Elsevier, 2020. - 1616 p.

250. Medical management of kidney stones: American Urological Association guideline / M. S. Pearle, D. S. Goldfarb, D. G. Assimos [et al.] // Journal of Urology. - 2014. - Vol. 192. - № 2. - P. 316-324. - DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.006.

251. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement / G. Gambaro, E. Croppi, F. Coe [et al.]

// Journal of Nephrology. - 2016. - Vol. 29. - № 6. - P. 715-734. - DOI: 10.1007/s40620-016-0329-y.

252. Metabolic evaluation of urolithiasis: a narrative review / P. Angelopoulos, P. Neofytoy, S. Katsimperis [et al.] // Urologie. - 2025. - Vol. 64. - № 7. - P. 680-685. - DOI: 10.1007/s00120-025-02617-2.

253. Metzler, I. S. Surgical trends in nephrolithiasis: increasing de novo renal access by urologists for percutaneous nephrolithotomy / I. S. Metzler, S. Holt, J. D. Harper // Journal of Endourology. - 2021. - Vol. 35. - № 6. - P. 769-774. - DOI: 10.1089/end.2020.0888.

254. Michel, M. S. Complications in percutaneous nephrolithotomy / M. S. Michel, L. Trojan, J. J. Rassweiler // European Urology. - 2007. - Vol. 51. - № 4. - P. 899-906. - DOI: 10.1016/j.eururo.2006.10.020.

255. Miller, A. W. The metabolic and ecological interactions of oxalate-degrading bacteria in the mammalian gut / A. W. Miller, D. Dearing // Pathogens. - 2013. - Vol. 2. - № 4. - P. 636-652. - DOI: 10.3390/pathogens2040636.

256. Mini versus standard percutaneous nephrolithotomy: the impact of sheath size on intrarenal pelvic pressure and infectious complications in a porcine model / C. J. Loftus, B. Hinck, I. Makovey [et al.] // Journal of Endourology. - 2018. - Vol. 32. - № 4. - P. 350-353. - DOI: 10.1089/end.2017.0602.

257. ‘Mini, ultra, micro’ - nomenclature and cost of these new minimally invasive percutaneous nephrolithotomy (PCNL) techniques / A. Wright, N. Rukin, D. Smith [et al.] // Therapeutic Advances in Urology. - 2016. - Vol. 8. - № 2. - P. 142-146. - DOI: 10.1177/1756287215617674.

258. Minimally invasive PCNL-MIP / S. P. Zanetti, L. Boeri, A. Gallioli [et al.] // Archivos Españoles de Urología. - 2017. - Vol. 70. - № 1. - P. 226-234.

259. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy (PCNL): Techniques and outcomes / P. Kallidonis, A. Tsaturyan, M. Lattarulo, E. Liatsikos // Turkish Journal of Urology. - 2020. - Vol. 46. - Suppl. 1. - P. S58-S63. - DOI: 10.5152/tud.2020.20161.

260. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy vs standard PCNL for management of renal stones in the flank-free modified supine position: single-center experience / A. Sakr, E. Salem, M. Kamel [et al.] // Urolithiasis. - 2017. - Vol. 45. - № 6. - P. 585-589. - DOI: 10.1007/s00240-017-0966-1.

261. Mohamed, J. A. Biofilm formation by enterococci / J. A. Mohamed, D. B. Huang // Journal of Medical Microbiology. - 2007. - Vol. 56, Pt. 12. - P. 1581-1588. - DOI: 10.1099/jmm.0.47331-0.

262. Molitoris, B. A. Low-flow acute kidney injury: the pathophysiology of prerenal azotemia, abdominal compartment syndrome, and obstructive uropathy / B. A. Molitoris // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - 2022. - Vol. 17. - № 7. - P. 1039-1049. - DOI: 10.2215/CJN.15341121.

263. Molitoris, B. A. Rethinking CKD evaluation: should we be quantifying basal or stimulated GFR to maximize precision and sensitivity? / B. A. Molitoris // American Journal of Kidney Diseases. - 2017. - Vol. 69. - № 5. - P. 675-683. - DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.11.028.

264. Moody, T. E. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral uretheral occlusion: implications for changing sites of increased renal resistance / T. E. Moody, E. D. Vaughn Jr., J. Y. Gillenwater // Investigative Urology. - 1975. - Vol. 13. - № 3. - P. 246-251.

265. Moradali, M. F. Pseudomonas aeruginosa lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence / M. F. Moradali, S. Ghods, B. H. A. Rehm // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. - 2017. - Vol. 7. - Article 39. - DOI: 10.3389/fcimb.2017.00039.

266. Neutrophil recruitment and resistance to urinary tract infection / M. Haraoka, L. Hang, B. Frendéus [et al.] // Journal of Infectious Diseases. - 1999. - Vol. 180. - № 4. - P. 1220-1229. - DOI: 10.1086/315006.

267. Newman, J. N. Invasion and diversity in Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections / J. N. Newman, R. V. Floyd, J. L. Fothergill // Journal of Medical Microbiology. - 2022. - Vol. 71. - № 3. - Article 001458. - DOI: 10.1099/jmm.0.001458.

268. Newman, J. W. The contribution of Pseudomonas aeruginosa virulence factors and host factors in the establishment of urinary tract infections / J. W. Newman, R. V. Floyd, J. L. Fothergill // FEMS Microbiology Letters. - 2017. - Vol. 364. - № 15. - Article fnx124. - DOI: 10.1093/femsle/fnx124.

269. Norepinephrine inhibits the pelvic pressure increase in response to flow perfusion / U. Holst, T. Dissing, Y. F. Rawashdeh [et al.] // Journal of Urology. - 2003. - Vol. 170. - № 1. - P. 268-271. - DOI: 10.1097/01.JU.0000069824.13258.14.

270. Novel Irrigation Protocol for Renal Pelvis Sterilization During Percutaneous Nephrolithotomy: A Pilot Study / A. Rai, T. Aro, E. Lynch [et al.] // Journal of Endourology. - 2021. - Vol. 35. - № 9. - P. 1320-1325. - DOI: 10.1089/end.2020.0695.

271. Obesity and BMI Score as Risk Factors for Urolithiasis: A Systematic Review over 30 Years / M. Garg, P. Joseph, H. Johnson [et al.] // Current Opinion in Urology. - 2025. - Vol. 35. - № 4. - P. 338-346. - DOI: 10.1097/MOU.0000000000001298.

272. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis / V. Ophascharoensuk, C. M. Giachelli, K. Gordon [et al.] // Kidney International. - 1999. - Vol. 56. - № 2. - P. 571-580. - DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00580.x.

273. One week of ciprofloxacin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study / P. Mariappan, G. Smith, S. A. Moussa [et al.] // BJU International. - 2006. - Vol. 98. - № 5. - P. 1075-1079. - DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06450.x.

274. Osteopontin in kidney diseases: a promising therapeutic target / S. K. Sinha, P. Khare, R. Jha [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. - 2023. - Vol. 24. - № 9. - Article 8193. - DOI: 10.3390/ijms24098193.

275. Osteopontin-a molecule for all seasons / M. Mazzali, T. Kipari, V. Ophascharoensuk [et al.] // QJM: An International Journal of Medicine. - 2002. - Vol. 95. - № 1. - P. 3-13. - DOI: 10.1093/qjmed/95.1.3.

276. Osther, P. J. S. Epidemiology of kidney stones in the European Union / P. J. S. Osther // Urolithiasis: Basic Science and Clinical Practice / ed. by J. Talati, J. Tiselius,

D.G. Albala, Z. Ye. London: Springer, - 2012. - P. 3-12. - DOI: 10.1007/978-1-4471-4387-1_1.

277. Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones / D. W. Kaufman, J. P. Kelly, G. C. Curhan [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. - 2008. - Vol. 19. - № 6. - P. 1197-1203. - DOI: 10.1681/ASN.2007101058.

278. Paczosa, M. K. Klebsiella pneumoniae: going on the offense with a strong defense / M. K. Paczosa, J. Mecsas // Microbiology and Molecular Biology Reviews. - 2016. - Vol. 80. - № 3. - P. 629-661. - DOI: 10.1128/MMBR.00078-15.

279. Pain after percutaneous nephrolithotomy: impact of nephrostomy tube size / P. K. Pietrow, B. K. Auge, C. D. Lallas [et al.] // Journal of Endourology. - 2003. - Vol. 17. - № 6. - P. 411-414. - DOI: 10.1089/089277903767923218.

280. Palnizky, G. Pulmonary complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective study / G. Palnizky, S. Halachmi, M. Barak // Current Urology. - 2013. - Vol. 7. - № 3. - P. 113-116. - DOI: 10.1159/000356260.

281. Pastore, V. Urinary excretion of EGF and MCP-1 in children with vesicoureteral reflux / V. Pastore, F. Bartoli // International Brazilian Journal of Urology. - 2017. - Vol. 43. - № 3. - P. 549-555. - DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0132.

282. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis / S. De, R. Autorino, F. J. Kim [et al.] // European Urology. - 2015. - Vol. 67. - № 1. - P. 125-137. - DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.003.

283. Percutaneous nephrolithotomy: one stage or two? / J. E. A. Wickham, R. A. Miller, M. J. Kellett [et al.] // British Journal of Urology. - 1984. - Vol. 56. - № 6. - P. 582-585. - DOI: 10.1111/j.1464-410X.1984.tb06121.x.

284. Percutaneous nephrolithotomy: variables that influence hemorrhage / B. Turna, O. Nazli, S. Demiryoguran [et al.] // Urology. - 2007. - Vol. 69. - № 4. - P. 603-607. - DOI: 10.1016/j.urology.2006.12.021.

285. Plasma desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein as a marker of kidney damage and cardiovascular risk in advanced stage of chronic kidney disease / I.

Kurnatowska, P. Grzelak, A. Masajtis-Zagajewska [et al.] // Kidney and Blood Pressure Research. - 2016. - Vol. 41. - № 3. - P. 231-239. - DOI: 10.1159/000443426.

286. Podschun, R. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors / R. Podschun, U. Ullmann // Clinical Microbiology Reviews. - 1998. - Vol. 11. - № 4. - P. 589-603. - DOI: 10.1128/CMR.11.4.589.

287. Positive preoperative urine culture is a predictor of urinary tract infections and fever following suction mini-PCNL: results from a large, multicenter series from the Endourology Section of the European Association of Urology and the STUMPS Collaborative Group / A. Cormio, D. Castellani, B. K. Somani [et al.] // Therapeutic Advances in Urology. - 2025. - Vol. 17. - Article 17562872251400125. - DOI: 10.1177/17562872251400125.

288. Positive stone culture is associated with a higher rate of sepsis after endourological procedures / J. R. Eswara, A. Sharif-Tabrizi, D. Sacco // Urolithiasis. - 2013. - Vol. 41. - № 5. - P. 411-414. - DOI: 10.1007/s00240-013-0581-8.

289. Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors / A. R. El-Nahas, A. A. Shokeir, A. M. El-Assmy [et al.] // Journal of Urology. - 2007. - Vol. 177. - № 2. - P. 576-579. - DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.048.

290. Post-percutaneous nephrolithotomy systemic inflammatory response: a prospective analysis of preoperative urine, renal pelvic urine and stone cultures / R. Korets, J. A. Graversen, M. Kates [et al.] // Journal of Urology. - 2011. - Vol. 186. - № 5. - P. 1899-1903. - DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.064.

291. Pre- and postoperative predictors of infection-related complications in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy / M. Rivera, B. Viers, P. Cockerill [et al.] // Journal of Endourology. - 2016. - Vol. 30. - № 9. - P. 982-986. - DOI: 10.1089/end.2016.0191.

292. Prediction of postoperative SIRS risk factors in MetS patients undergoing PCNL / W. Song, S. H. Li, B. R. Lv [et al.] // Urolithiasis. - 2025. - Vol. 53. - № 1. - Article 135. - DOI: 10.1007/s00240-025-01806-0.

293. Predictive value of CD3+ cells and interleukin-2 receptor in systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy / Y. He, D. Xia, Y. Tong [et al.] // Frontiers in Immunology. - 2022. - Vol. 13. - Article 1017219. - DOI: 10.3389/fimmu.2022.1017219.

294. Predictive value of leukocytosis for infectious complications after percutaneous nephrolithotomy / I. H. Bozkurt, O. Aydogdu, T. Yonguc [et al.] // Urology. - 2015. - Vol. 86. - № 1. - P. 25-29. - DOI: 10.1016/j.urology.2015.04.026.

295. Preoperative midstream urine cultures vs renal pelvic urine culture or stone culture in predicting systemic inflammatory response syndrome and urosepsis after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis / M. Liu, J. Chen, M. Gao [et al.] // Journal of Endourology. - 2021. - Vol. 35. - № 10. - P. 1467-1478. - DOI: 10.1089/end.2020.1140.

296. Presence of a novel anatomical structure may cause bleeding when using the calyx access in mini-percutaneous nephrolithotomy / F. Lin, B. Li, T. Rao [et al.] // Frontiers in Surgery. - 2022. - Vol. 9. - Article 942147. - DOI: 10.3389/fsurg.2022.942147.

297. Pressure matters 2: intrarenal pressure ranges during upper-tract endourological procedures / T. Tokas, A. Skolarikos, T. R. W. Herrmann [et al.] // World Journal of Urology. - 2019. - Vol. 37. - № 1. - P. 133-142. - DOI: 10.1007/s00345-018-2379-3.

298. Pressure matters: intrarenal pressures during normal and pathological conditions, and impact of increased values to renal physiology / T. Tokas, T. R. W. Herrmann, A. Skolarikos [et al.] // World Journal of Urology. - 2019. - Vol. 37. - № 1. - P. 125-131. - DOI: 10.1007/s00345-018-2378-4.

299. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005 / T. Yasui, M. Iguchi, S. Suzuki [et al.] // Urology. - 2008. - Vol. 71. - № 2. - P. 209-213. - DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.034.

300. Prevalence of renal stones in an Italian urban population: a general practice-based study / E. Croppi, P. M. Ferraro, L. Taddei [et al.] // Urological Research. - 2012. - Vol. 40. - № 5. - P. 517-522. - DOI: 10.1007/s00240-012-0477-z.

301. Prevention and management of perioperative acute kidney injury: a narrative review / M. O'Dell Duplechin, G. T. Folds, D. P. Duplechin [et al.] // Diseases. - 2025. - Vol. 13. - № 9. - Article 295. - DOI: 10.3390/diseases13090295.

302. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / C. Wacker, A. Prkno, F. M. Brunkhorst [et al.] // Lancet Infectious Diseases. - 2013. - Vol. 13. - № 5. - P. 426-435. - DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.

303. Progress in the study of biomarkers for early prediction of systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy / W. Wu, D. Zhang, T. Jin [et al.] // Frontiers in Immunology. - 2023. - Vol. 14. - Article 1142346. - DOI: 10.3389/fimmu.2023.1142346.

304. Prospective multicenter real-world outcomes of Suction Technology Utility in Mini-PCNL Study (STUMPS) in modern-day practice: formulation of the global STUMPS registry on behalf of the Endourology Section of the European Association of Urology and the Suction Mini-PCNL Collaborative Study Group / V. Gauhar, D. Castellani, J. Kalathia [et al.] // World Journal of Urology. - 2025. - Vol. 43. - № 1. - Article 298. - DOI: 10.1007/s00345-025-05656-8.

305. Proteus mirabilis biofilm: development and therapeutic strategies / R. Wasfi, S. M. Hamed, M. A. Amer [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. - 2020. - Vol. 10. - Article 414. - DOI: 10.3389/fcimb.2020.00414.

306. Pseudomonas aeruginosa: pathogenicity and antimicrobial resistance in urinary tract infection / V. M. Paz-Zarza, S. Mangwani-Mordani, A. Martínez-Maldonado [et al.] // Revista Chilena de Infectología. - 2019. - Vol. 36. - № 2. - P. 180-189. - DOI: 10.4067/S0716-10182019000200180.

307. Ramesh, G. Inflammatory cytokines in acute renal failure / G. Ramesh, W. B. Reeves // Kidney International. - 2004. - Vol. 66, Suppl. 91. - P. S56-S61. - DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.09109.x.

308. Ramezani, A. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions / A. Ramezani, D. S. Raj // Journal of the American Society of Nephrology. - 2014. - Vol. 25. - № 4. - P. 657-670. - DOI: 10.1681/ASN.2013080905.

309. Rashid, A. O. Risk factors for fever and sepsis after percutaneous nephrolithotomy / A. O. Rashid, S. S. Fakhulddin // Asian Journal of Urology. - 2016. - Vol. 3. - № 2. - P. 82-87. - DOI: 10.1016/j.ajur.2016.03.001.

310. Renal microvascular abnormality in chronic kidney disease / M. Sila-Asna, A. Bunyaratvej, P. Futrakul [et al.] // Renal Failure. - 2006. - Vol. 28. - № 7. - P. 609-610. - DOI: 10.1080/08860220600839498.

311. Renal parenchymal injury after standard and mini percutaneous nephrostolithotomy / O. Traxer, T. G. Smith, M. S. Pearle [et al.] // Journal of Urology. - 2001. - Vol. 165. - № 5. - P. 1693-1695. - DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66395-1.

312. Renal pelvis urobiome dysbiosis is associated with postoperative systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy / Q. Wang, X. Chen, G. Deng [et al.] // mSystems. - 2025. - Vol. 10. - № 9. - Article e00780-25. - DOI: 10.1128/msystems.00780-25.

313. Renal struvite stones: pathogenesis, microbiology, and management strategies / R. Flannigan, W. H. Choy, B. Chew [et al.] // Nature Reviews Urology. - 2014. - Vol. 11. - № 6. - P. 333-341. - DOI: 10.1038/nrurol.2014.99.

314. Residual fragments after percutaneous nephrolithotomy: is it mandatory to treat them all? / A. Li Puma, F. Passarelli, E. De Lorenzis [et al.] // Urolithiasis. - 2025. - Vol. 53. - Article 107. - DOI: 10.1007/s00240-025-01775-4.

315. Retrograde intrarenal surgery versus miniaturized percutaneous nephrolithotomy for kidney stones >1 cm: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / L. A. Dorantes-Carrillo, M. Basulto-Martínez, R. Suárez-Ibarrola [et al.] // European Urology Focus. - 2022. - Vol. 8. - № 1. - P. 259-270. - DOI: 10.1016/j.euf.2021.02.008.

316. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy for treatment of lower pole renal stones: a meta-

analysis and systematic review / W. Zhang, T. Zhou, T. Wu [et al.] // Journal of Endourology. - 2015. - Vol. 29. - № 7. - P. 745-759. - DOI: 10.1089/end.2014.0799.

317. Rifai N. (ed.). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 8th ed. St. Louis: Elsevier, 2018. 1080 p.

318. Risk factors and prediction model for postoperative complications in patients with struvite stones after percutaneous nephrolithotomy and flexible ureteroscopy / C. Tian, J. Qiao, L. An [et al.] // World Journal of Urology. - 2024. - Vol. 42. - № 1. - Article 501. - DOI: 10.1007/s00345-024-05206-8.

319. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study / O. Koras, I. H. Bozkurt, T. Yonguc [et al.] // Urolithiasis. - 2015. - Vol. 43. - № 1. - P. 55-60. - DOI: 10.1007/s00240-014-0730-8.

320. Risk factors for severe bleeding associated with percutaneous nephrolithotomy: A meta-analysis / Y. Hu, X. Wang, Y. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2025. - Vol. 104. - № 31. - e43606. - DOI: 10.1097/MD.0000000000043606.

321. Risk factors for systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy / Z. He, F. Tang, H. Lei [et al.] // Progrès en Urologie. - 2018. - Vol. 28. - № 12. - P. 582-587. - DOI: 10.1016/j.purol.2018.06.006.

322. Risk factors for the fever after percutaneous nephrolithotomy: a retrospective analysis / L. Zhu, R. Jiang, L. Pei [et al.] // Translational Andrology and Urology. - 2020. - Vol. 9. - № 3. - P. 1262-1269. - DOI: 10.21037/tau.2020.03.37.

323. Risk factors of systemic inflammatory response syndrome after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy with a controlled irrigation pressure / S. Lan, B. Liu, S. Xie [et al.] // BMC Urology. - 2024. - Vol. 24. - № 1. - Article 287. - DOI: 10.1186/s12894-024-01680-9.

324. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis after calcium or combined calcium and calcitriol supplementation in postmenopausal women / S. Domrongkitchaiporn, B.

Ongphiphadhanakul, W. Stitchantrakul [et al.] // Osteoporosis International. - 2000. - Vol. 11. - № 6. - P. 486-492. - DOI: 10.1007/s001980070090.

325. Risk of kidney stones: influence of dietary factors, dietary patterns, and vegetarian-vegan diets / P. M. Ferraro, M. Bargagli, A. Trinchieri [et al.] // Nutrients. - 2020. - Vol. 12. - № 3. - Article 779. - DOI: 10.3390/nu12030779.

326. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature / P. M. Ferraro, G. C. Curhan, A. D'Addessi [et al.] // Journal of Nephrology. - 2017. - Vol. 30. - № 2. - P. 227-233. - DOI: 10.1007/s40620-016-0283-8.

327. Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy / Y. Liu, K. Xu, Y. Xiang [et al.] // Frontiers in Immunology. - 2024. - Vol. 14. - Article 1303076. - DOI: 10.3389/fimmu.2023.1303076.

328. Rovin, B. H. Chemotactic factors and renal inflammation / B. H. Rovin, L. T. Phan // American Journal of Kidney Diseases. - 1998. - Vol. 31. - № 6. - P. 1065-1084. - DOI: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631856.

329. Safety and efficacy of day-case percutaneous nephrolithotomy: a systematic review from European Society of Uro-Technology / P. Jones, G. Bennett, A. Dosis [et al.] // European Urology Focus. - 2019. - Vol. 5. - № 6. - P. 1127-1134. - DOI: 10.1016/j.euf.2018.11.012.

330. Safety and efficacy of ultrasonography as an adjunct to fluoroscopy for renal access in percutaneous nephrolithotomy (PCNL) / M. Agarwal, M. S. Agrawal, A. Jaiswal [et al.] // BJU International. - 2011. - Vol. 108. - № 8 Pt 2. - P. 1346-1349. - DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.10002.x.

331. Safety of tubeless or totally tubeless drainage and nephrostomy tube as a drainage following percutaneous nephrolithotomy: a comprehensive review / P. M. W. Tirtayasa, P. Yuri, P. Birowo [et al.] // Asian Journal of Surgery. - 2017. - Vol. 40. - № 6. - P. 419-423. - DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.03.003.

332. Saigal, C. S. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? / C. S. Saigal, G. Joyce, A. R. Timilsina

// Kidney International. - 2005. - Vol. 68. - № 4. - P. 1808-1814. - DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00599.x.

333. Schaffer, J. N. Proteus mirabilis and urinary tract infections / J. N. Schaffer, M. M. Pearson // Microbiology Spectrum. - 2015. - Vol. 3. - № 5. - DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013.

334. Schaub, J. A. Biomarkers of acute kidney injury and associations with short- and long-term outcomes / J. A. Schaub, C. R. Parikh // F1000Research. - 2016. - Vol. 5. - Article 986 (F1000 Faculty Rev). - DOI: 10.12688/f1000research.7998.1.

335. Segerer, S. Role of chemokines for the localization of leukocyte subsets in the kidney / S. Segerer, D. Schlöndorff // Seminars in Nephrology. - 2007. - Vol. 27. - № 3. - P. 260-274. - DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.02.003.

336. Silaghi, C. N. Matrix Gla protein: the inhibitor of vascular and osteoarticular calcifications / C. N. Silaghi, A. M. Crăciun, V. Cristea // Human & Veterinary Medicine. - 2011. - Vol. 3. - № 3. - P. 178-190.

337. Small-bore catheter drainage of pleural injury after percutaneous nephrolithotomy: feasibility and outcome from a single large institution series / J. S. Benson, S. T. Hart, A. O. Kadlec [et al.] // Journal of Endourology. - 2013. - Vol. 27. - № 12. - P. 1440-1443. - DOI: 10.1089/end.2013.0175.

338. Spectrum of bacterial colonization associated with urothelial cells from patients with chronic lower urinary tract symptoms / R. Khasriya, S. Sathiananthamoorthy, S. Ismail [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. - 2013. - Vol. 51. - № 7. - P. 2054-2062. - DOI: 10.1128/JCM.03314-12.

339. Stamatelou, K. Epidemiology of kidney stones / K. Stamatelou, D. S. Goldfarb // Healthcare (Basel). - 2023. - Vol. 11. - № 3. - Article 424. - DOI: 10.3390/healthcare11030424.

340. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study / P. Mariappan, G. Smith, S. V. Bariol [et al.] // Journal of Urology. - 2005. - Vol. 173. - № 5. - P. 1610-1614. - DOI: 10.1097/01.ju.0000154350.78826.96.

341. Stone culture, bladder or pelvic urine culture: the most helpful tool for an endourologist - a review of literature from EAU Section of Endourology / F. Ripa, A. Atiya, A. Quistini [et al.] // World Journal of Urology. - 2025. - Vol. 43. - № 1. - Article 447. - DOI: 10.1007/s00345-025-05558-9.

342. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs 2000 / A. Hesse, E. Brändle, D. Wilbert [et al.] // European Urology. - 2003. - Vol. 44. - № 6. - P. 709-713. - DOI: 10.1016/S0302-2838(03)00415-9.

343. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society guideline, part I / D. Assimos, A. Krambeck, N. L. Miller [et al.] // Journal of Urology. - 2016. - Vol. 196. - № 4. - P. 1153-1160. - DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.090.

344. Systemic inflammatory response syndrome following percutaneous nephrolithotomy: assessment of risk factors and their impact on patient outcomes / P. Singh, S. Yadav, A. Singh [et al.] // Urologia Internationalis. - 2016. - Vol. 96. - № 2. - P. 207-211. - DOI: 10.1159/000441954.

345. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism / M. D. Saemann, T. Weichhart, M. Zeyda [et al.] // Journal of Clinical Investigation. - 2005. - Vol. 115. - № 2. - P. 468-475. - DOI: 10.1172/JCI22720.

346. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication / J. M. Bates, H. M. Raffi, K. Prasadan [et al.] // Kidney International. - 2004. - Vol. 65. - № 3. - P. 791-797. - DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00452.x.

347. Taylor, E. N. Body size and 24-hour urine composition / E. N. Taylor, G. C. Curhan // American Journal of Kidney Diseases. - 2006. - Vol. 48. - № 6. - P. 905-915. - DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.09.004.

348. Tegegne, D. T. Catheter-associated urinary tract infections: understanding the interplay between bacterial biofilm and antimicrobial resistance / D. T. Tegegne, I. J.

Abbott, B. Poźniak // International Journal of Molecular Sciences. - 2025. - Vol. 26. - № 18. - Article 9193. - DOI: 10.3390/ijms26189193.

349. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study / H. J. Kramer, H. K. Choi, K. Atkinson [et al.] // Kidney International. - 2003. - Vol. 64. - № 3. - P. 1022-1026. - DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.t01-2-00171.x

350. The changing incidence and presentation of urinary stones over 3 decades / W. Kittanamongkolchai, L. E. Vaughan, F. T. Enders [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. - 2018. - Vol. 93. - № 3. - P. 291-299. - DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.018.

351. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, M. L. de Oliveira [et al.] // Annals of Surgery. - 2009. - Vol. 250. - № 2. - P. 187-196. - DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.

352. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients / J. de la Rosette, D. Assimos, M. Desai [et al.] // Journal of Endourology. - 2011. - Vol. 25. - № 1. - P. 11-17. - DOI: 10.1089/end.2010.0424.

353. The clinical urine culture: enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms / T. K. Price, T. Dune, E. E. Hilt [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. - 2016. - Vol. 54. - № 5. - P. 1216-1222. - DOI: 10.1128/JCM.00044-16.

354. The global, prevalence, and risk factors of postoperative fever after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis / R. Falahatkar, S. Falahatkar, M. A. Khajavi Gaskarei [et al.] // Asian Journal of Urology. - 2024. - Vol. 11. - № 2. - P. 253-260. - DOI: 10.1016/j.ajur.2022.04.008.

355. 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 / A. F. Awedew, H. Han, B. N. Berice [et al.] // eClinicalMedicine. - 2024. - Vol. 78. - Article 102924. - DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102924.

356. The Hickman peel-away sheath: alternative for pediatric percutaneous nephrolithotomy / M. Helal, T. Black, J. Lockhart [et al.] // Journal of Endourology. - 1997. - Vol. 11. - № 3. - P. 171-172. - DOI: 10.1089/end.1997.11.171.

357. The human urinary microbiome: bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults / D. A. Lewis, R. Brown, J. Williams [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. - 2013. - Vol. 3. - Article 41. - DOI: 10.3389/fcimb.2013.00041.

358. The influencing factors of infectious complications after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis / G. Zhou, Y. Zhou, R. Chen [et al.] // Urolithiasis. - 2023. - Vol. 51. - № 1. - Article 17. - DOI: 10.1007/s00240-022-01376-5.

359. The interaction between enterobacteriaceae and calcium oxalate deposits / E. Barr-Beare, V. Saxena, E. E. Hilt [et al.] // PLoS One. - 2015. - Vol. 10. - № 10. e0139575. - DOI: 10.1371/journal.pone.0139575.

360. The microbiome of kidney stones and urine of patients with nephrolithiasis / U. Lemberger, P. Pjevac, B. Hausmann [et al.] // Urolithiasis. - 2023. - Vol. 51. - Article 27. - DOI: 10.1007/s00240-022-01403-5.

361. The microbiome of the urinary tract: a role beyond infection / S. A. Whiteside, H. Razvi, S. Dave [et al.] // Nature Reviews Urology. - 2015. - Vol. 12. - № 2. - P. 81-90. - DOI: 10.1038/nrurol.2014.361.

362. The percutaneous nephrolithotomy global study: classification of complications / G. Labate, P. Modi, A. Timoney [et al.] // Journal of Endourology. - 2011. - Vol. 25. - № 8. - P. 1275-1280. - DOI: 10.1089/end.2011.0067.

363. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease / L. Rampoldi, F. Scolari, A. Amoroso [et al.] // Kidney International. - 2011. - Vol. 80. - № 4. - P. 338-347. - DOI: 10.1038/ki.2011.134.

364. The retrorenal colon in the supine and prone patient / K. D. Hopper, J. L. Sherman, J. M. Luethke [et al.] // Radiology. - 1987. - Vol. 162. - № 2. - P. 443-446. - DOI: 10.1148/radiology.162.2.3797658.

365. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode / A. D. Rule, J. C. Lieske, X. Li [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. - 2014. - Vol. 25. - № 12. - P. 2878-2886. - DOI: 10.1681/ASN.2013091011.

366. Thongprayoon, C. Determining the true burden of kidney stone disease / C. Thongprayoon, A. E. Krambeck, A. D. Rule // Nature Reviews Nephrology. - 2020. - Vol. 16, № 12. - P. 736-746. - DOI: 10.1038/s41581-020-0320-7.

367. Tikhonov, I. A study of interleukin-8 and defensins in urine and plasma of patients with pyelonephritis and glomerulonephritis / I. Tikhonov, A. Rebenok, A. Chyzh // Nephrology Dialysis Transplantation. - 1997. - Vol. 12. - № 12. - P. 2557-2561. - DOI: 10.1093/ndt/12.12.2557.

368. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994 / K. K. Stamatelou, M. E. Francis, C. A. Jones [et al.] // Kidney International. - 2003. - Vol. 63, № 5. - P. 1817-1823. - DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x.

369. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2)·IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse long-term outcomes in patients with AKI / J. L. Koyner, A. D. Shaw, L. S. Chawla [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. - 2015. - Vol. 26. - № 7. - P. 1747-1754. - DOI: 10.1681/ASN.2014060556.

370. To, W. S. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair / W. S. To, K. S. Midwood // Fibrogenesis & Tissue Repair. - 2011. - Vol. 4. - Article 21. - DOI: 10.1186/1755-1536-4-21.

371. Trends in percutaneous nephrolithotomy use and outcomes in the United States / K. R. Ghani, J. D. Sammon, N. Bhojani [et al.] // Journal of Urology. - 2013. - Vol. 190. - № 2. - P. 558-564. - DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.036.

372. Trends in Upper Tract Stone Disease in England: Evidence from the Hospital Episodes Statistics Database / N. J. Rukin, Z. A. Siddiqui, E. C. P. Chedgy [et al.] //

Urologia Internationalis. - 2017. - Vol. 98. - № 4. - P. 391-396. - DOI: 10.1159/000449510.

373. Troxel, S. A. Renal intrapelvic pressure during percutaneous nephrolithotomy and its correlation with the development of postoperative fever / S. A. Troxel, R. K. Low // Journal of Urology. - 2002. - Vol. 168. - № 4, Pt. 1. - P. 1348-1351. - DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64446-1.

374. Tubeless PCNL versus standard PCNL for the treatment of upper urinary tract stones: a propensity score matching analysis / Y. Hao, X. Shen, D. Han [et al.] // International Urology and Nephrology. - 2024. - Vol. 56. - № 4. - P. 1281-1288. - DOI: 10.1007/s11255-023-03872-y.

375. Tubeless PCNL with patient in supine position: procedure for all seasons? With comprehensive technique / A. M. Rana, J. P. Bhojwani, N. N. Junejo [et al.] // Urology. - 2008. - Vol. 71. - № 4. - P. 581-585. - DOI: 10.1016/j.urology.2007.10.059.

376. Tubeless percutaneous nephrolithotomy is associated with less pain and shorter hospitalization compared with standard or small bore drainage: a meta-analysis of randomized, controlled trials / S. Ni, C. Qiyin, W. Tao [et al.] // Urology. - 2011. - Vol. 77. - № 6. - P. 1293-1298. - DOI: 10.1016/j.urology.2010.10.023.

377. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: the new standard of care? / D. E. Zilberman, M. E. Lipkin, J. J. de la Rosette [et al.] // Journal of Urology. - 2010. - Vol. 184. - № 4. - P. 1261-1266. - DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.020.

378. Tubeless percutaneous renal surgery / G. C. Bellman, R. Davidoff, J. Candela [et al.] // Journal of Urology. - 1997. - Vol. 157. - № 5. - P. 1578-1582. - DOI: 10.1016/S0022-5347(01)64799-2.

379. Tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis / J. Wang, C. Zhao, C. Zhang [et al.] // BJU International. - 2012. - Vol. 109. - № 6. - P. 918-924. - DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10463.x.

380. Ultrasound-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a description of three novel ultrasound-guided needle techniques / C. Chu, S. Masic, M.

Usawachintachit [et al.] // Journal of Endourology. - 2016. - Vol. 30. - № 2. - P. 153-158. - DOI: 10.1089/end.2015.0185.

381. Understanding the gut-kidney axis in nephrolithiasis: an analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers / A. Ticinesi, C. Milani, A. Guerra [et al.] // Gut. - 2018. - Vol. 67. - № 12. - P. 2097-2106. - DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315734.

382. Ureterorenoscopy during normothermic machine perfusion: effect of varying renal pelvis pressure / R. Dumbill, A. Mellati, B. D. Yang [et al.] // BJU International. - 2023. - Vol. 131. - № 1. - P. 50-52. - DOI: 10.1111/bju.15911.

383. Uribarri, J. The first kidney stone / J. Uribarri, M. S. Oh, H. J. Carroll // Annals of Internal Medicine. - 1989. - Vol. 111. - № 12. - P. 1006-1009. - DOI: 10.7326/0003-4819-111-12-1006.

384. Urinary cytokines as markers of latent inflammation in children with chronic pyelonephritis and anorectal malformations / D. Morozov, O. Morozova, I. Budnik [et al.] // Journal of Pediatric Urology. - 2016. - Vol. 12. - № 3. - Article 153.e1-153.e6. - DOI: 10.1016/j.jpurol.2016.01.013.

385. Urinary fungi associated with urinary symptom severity among women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) / J. C. Nickel, A. Stephens, J. R. Landis [et al.] // World Journal of Urology. - 2020. - Vol. 38. - P. 433-446. - DOI: 10.1007/s00345-019-02764-0.

386. Urinary microbes and postoperative urinary tract infection risk in urogynecologic surgical patients / K. J. Thomas-White, X. Gao, H. Lin [et al.] // International Urogynecology Journal. - 2018. - Vol. 29. - № 12. - P. 1797-1805. - DOI: 10.1007/s00192-018-3767-3.

387. Urinary stone disease: advancing knowledge, patient care, and population health / C. D. Scales Jr., G. E. Tasian, A. L. Schwaderer [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - 2016. - Vol. 11. - № 7. - P. 1305-1312. - DOI: 10.2215/CJN.13251215.

388. Urinary symptoms are associated with certain urinary microbes in urogynecologic surgical patients / C. S. Fok, X. Gao, H. Lin [et al.] // International Urogynecology Journal. - 2018. - Vol. 29. - № 12. - P. 1765-1771. - DOI: 10.1007/s00192-018-3732-1.

389. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy / J. Gutierrez, A. Smith, P. Geavlete [et al.] // World Journal of Urology. - 2013. - Vol. 31. - № 5. - P. 1135-1140. - DOI: 10.1007/s00345-012-0836-y.

390. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options / A. L. Flores-Mireles, J. N. Walker, M. Caparon [et al.] // Nature Reviews Microbiology. - 2015. - Vol. 13. - № 5. - P. 269-284. - DOI: 10.1038/nrmicro3432.

391. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder / E. E. Hilt, K. McKinley, M. M. Pearce [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. - 2014. - Vol. 52. - № 3. - P. 871-876. - DOI: 10.1128/JCM.02876-13.

392. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses / T. Knoll, A. B. Schubert, D. Fahlenkamp [et al.] // Journal of Urology. - 2011. - Vol. 185. - № 4. - P. 1304-1311. - DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.073.

393. Using the Modified Clavien Grading System to Classify Complications of Percutaneous Nephrolithotomy / A. K. Singh, P. K. Shukla, S. W. Khan [et al.] // Current Urology. - 2018. - Vol. 11. - № 2. - P. 79-84. - DOI: 10.1159/000447198.

394. Vachvanichsanong, P. Extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae urinary tract infections / P. Vachvanichsanong, E. B. McNeil, P. Dissaneewate // Epidemiology and Infection. - 2021. - Vol. 149. - Article e12. - DOI: 10.1017/S0950268820003015.

395. Vaidya, V. S. Biomarkers of acute kidney injury / V. S. Vaidya, M. A. Ferguson, J. V. Bonventre // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. - 2008. - Vol. 48. - P. 463-493. - DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615.

396. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis / R. J. M. W. Rennenberg, A. G. H. Kessels, L. J. Schurgers [et al.] // Vascular

Health and Risk Management. - 2009. - Vol. 5. - № 1. - P. 185-197. - DOI: 10.2147/VHRM.S4822.

397. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: are there any predictive factors? / A. Srivastava, K. J. Singh, A. Suri [et al.] // Urology. - 2005. - Vol. 66. - № 1. - P. 38-40. - DOI: 10.1016/j.urology.2005.02.010.

398. Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cells / J. Kanellis, S. Fraser, M. Katerelos [et al.] // American Journal of Physiology - Renal Physiology. - 2000. - Vol. 278. - № 6. - P. F905-F915. - DOI: 10.1152/ajprenal.2000.278.6.F905.

399. Vitamin K dependent protection of renal function in multi-ethnic population studies / F. F. Wei, N. E. A. Drummen, A. E. Schutte [et al.] // EBioMedicine. - 2016. - Vol. 4. - P. 162-169. - DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.01.011.

400. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis / J. S. Lees, F. A. Chapman, M. D. Witham [et al.] // Heart. - 2019. - Vol. 105. - № 12. - P. 938-945. - DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313955.

401. Wagenlehner, F. M. E. Urosepsis—from the view of the urologist / F. M. E. Wagenlehner, A. Pilatz, W. Weidner // International Journal of Antimicrobial Agents. - 2011. - Vol. 38, Suppl. - P. 51-57. - DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.007.

402. Walker, V. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic / V. Walker, E. M. Stansbridge, D. G. Griffin // Annals of Clinical Biochemistry. - 2013. - Vol. 50. - № 2. - P. 127-139. - DOI: 10.1258/acb.2012.012122.

403. Wang, Y. Identification of fibronectin 1 (FN1) and complement component 3 (C3) as immune infiltration-related biomarkers for diabetic nephropathy using integrated bioinformatic analysis / Y. Wang, M. Zhao, Y. Zhang // Bioengineered. - 2021. - Vol. 12. - № 1. - P. 5386-5401. - DOI: 10.1080/21655979.2021.1960766.

404. Webster J.G. Medical Instrumentation: Application and Design. 4th ed. Hoboken , NJ: John Wiley & Sons, 2009. 768 p.

405. What makes the kidney susceptible to hypoxia? / R. G. Evans, D. W. Smith, C. J. Lee [et al.] // Anatomical Record. - 2020. - Vol. 303. - № 10. - P. 2544-2552. - DOI: 10.1002/ar.24260.

406. Wiles, T. J. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic Escherichia coli / T. J. Wiles, R. R. Kulesus, M. A. Mulvey // Experimental and Molecular Pathology. - 2008. - Vol. 85. - № 1. - P. 11-19. - DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.03.007.

407. Wolfe, A. J. “Sterile Urine” and the Presence of Bacteria / A. J. Wolfe, L. Brubaker // European Urology. - 2015. - Vol. 68. - № 2. - P. 173-174. - DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.041.

408. Worcester, E. M. Clinical practice. Calcium kidney stones / E. M. Worcester, F. L. Coe // New England Journal of Medicine. - 2010. - Vol. 363. - № 10. - P. 954-963. - DOI: 10.1056/NEJMcp1001011.

409. Wright, F. S. Effects of urinary tract obstruction on glomerular filtration rate and renal blood flow / F. S. Wright // Seminars in Nephrology. - 1982. - Vol. 2. - № 1. - P. 5-16.

410. Yitgin, Y. Role, importance and assessment of dietary habits in urolithiasis patient / Y. Yitgin, H. Asrak, T. Tefik // World Journal of Urology. - 2023. - Vol. 41. - № 5. - P. 1229-1233. - DOI: 10.1007/s00345-023-04277-3.

411. Yuan, S. Assessing causal associations of obesity and diabetes with kidney stones using Mendelian randomization analysis / S. Yuan, S. C. Larsson // Molecular Genetics and Metabolism. - 2021. - Vol. 134. - № 1-2. - P. 212-215. - DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.08.010.

412. Zoccali, C. Endothelial dysfunction in CKD: a new player in town? / C. Zoccali // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2008. - Vol. 23. - № 3. - P. 783-785. - DOI: 10.1093/ndt/gfm924.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Частота выделения микроорганизмов и чувствительность к антимикробным препаратам в 2021-2024 годах

Таблица А.1 - Частота выделения микроорганизмов и чувствительность к антимикробным препаратам (%) в 2021 г.

Микроорганизм	Число положительных посевов, n	Цефазолин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Кларитромицин	Линкомицин	Доксициклин	Меропенем	Амикацин	Гентамицин	Цефтазидим	Левофлоксацин	Цефтриаксон	Ампициллин	Фурадонин	Цефепим	Ко-тримоксазол
E. coli	372			58,1					97		33,9	77,7	40,9		87,9		44,9
Pseudomonas aeruginosa	51			52,9				56,9	86,3		9,8					13,7	
Enterobacter aerogenes	15			53,3					66,7		20	80	20		46,7		40
Klebsiella pneumoniae	146			32,2					78,8		13	58,2			49,3		37
Proteus vulgaris	35			74,3							28,6	82,9	28,6		57,1		31
Proteus mirabilis	16			87,5							62,5	93,7	62,5		62,5		25
Staphylococcus epidermidis	8	62,5			87,5	75	37,5							62,5			
Staphylococcus aureus	11	45,5			72,7		72,7							63,6			
Staphylococcus saprophyticus	9	33,3			77,8		77,8							33,3			
Enterococcus faecalis	170		31,2	28,2						42,9				11,8	95,9		
Enterococcus faecium	22		22,7	31,8						18,2				0	63,6		
Morganella morganii	7			57,1					85,7		14,3				42,9		42,9
Streptococcus spp.	2																
Acinetobacter baumannii	3			66,7							0		0		0		
Citrobacter freundii	6			66,7					83,3		66,7	83,3			83,3		
Klebsiella oxytoca	12			58,3					83,3		41,7	58,3			75		33,3
Enterobacter cloacae	4			25					25		0	25	0		25		
Всего	889																

Таблица А.2 - Частота выделения микроорганизмов и чувствительность к антимикробным препаратам (%) в 2022 г.

Микроорганизм	Число положительных посевов, n	Цефазолин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Кларитромицин	Линкомицин	Доксициклин	Меропенем	Амикацин	Гентамицин	Цефтазидим	Левофлоксацин	Цефтриаксон	Ампициллин	Фурадонин
E. coli	461			56,8					98,3		37,5	56,4	43,4		90,5
Pseudomonas aeruginosa	42			61,9				76,2	92,9	71,4	9,5		26,2		64,3
Enterobacter aerogenes	12			91,7					91,7		66,7	91,7	66,7		83,3
Klebsiella pneumoniae	155			32,9					85,2		25,8	34,2	19,4		41,9
Proteus vulgaris	39			74,4					89,7		53,8	69,2	64,1		79,5
Proteus mirabilis	37			62,2					91,9		48,6	59,5	73		62,2
Staphylococcus epidermidis	23	43,5			56,5	91,3	87							43,5	73,9
Staphylococcus aureus	12	66,7			91,7	75	91,7							66,7	83,3
Staphylococcus saprophyticus	11	36,4			54,5		90,9							36,4	72,7
Enterococcus faecalis	236		31,4	30,9						47,9				17,8	93,6
Enterococcus faecium	33		18,2	18,2						36,4				0	66,7
Salmonella группы Д	2														
Morganella morganii	6			83,3							66,7	83,3	66,7		83,3
Citrobacter freundii eh1	2								0		0	0	0		0
Всего	1071														

Таблица А.3 - Частота выделения микроорганизмов и чувствительность к антимикробным препаратам (%) в 2023 г.

Микроорганизм	Число положительных посевов, n	Цефазолин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Кларитромицин	Линкомицин	Доксициклин	Меропенем	Амикацин	Гентамицин	Цефтазидим	Левофлоксацин	Цефтриаксон	Ампициллин	Фурадонин
E. coli	530			53,8					96,4		33,2	50,9	46		95,5
Pseudomonas aeruginosa	61			47,5				45,9	83,6	63,9	0		16,4		
Enterobacter aerogenes	9			66,7					88,9		11,1	55,6	22,2		77,8
Klebsiella pneumoniae	179			39,7					81		9,5	32,4	16,8		48
Proteus vulgaris	42			71,4					90,5		59,5	61,9	64,3		59,5
Proteus mirabilis	36			72,2					94,4		58,3	63,9	80,6		55,6
Staphylococcus epidermidis	16	62,5			68,7	93,7	81,2							62,5	93,7
Staphylococcus aureus вч	9	88,9			77,8	77,8	88,9							88,9	
Staphylococcus saprophyticus	12	58,3			66,7	58,3	83,3							58,3	
Enterococcus faecalis	259		24,7	31,7						53,7				3,5	96,5
Enterococcus faecium	26		46,2	11,5						46,2				0	80,8
Salmonella группы Д	2														
Morganella morganii	5										20	40	40		20
Всего	1186														

Таблица А.4 - Частота выделения микроорганизмов и чувствительность к антимикробным препаратам (%) в 2024 г.

Микроорганизм	Число положительных посевов, n	Цефазолин	Ванкомицин	Ципрофлоксацин	Кларитромицин	Ампициллин	Доксициклин	Меропенем	Амикацин	Гентамицин	Цефтазидим	Левофлоксацин	Цефтриаксон	Амоксиклав	Цефепим	Фурадонин
E. coli	522			49,4					98,3		35,2	52,3	40,8			83,5
Pseudomonas aeruginosa	60			51,7				63,3	90	75	11,7				13,3	
Enterobacter aerogenes	11			36,4					81,8		27,3	36,4	18,2			45,5
Enterobacter cloacae	9			33,3					55,6		22,2	33,3	11,1			33,3
Klebsiella pneumoniae	191			32,5					90,1		16,8	33,5	21,5			43,5
Proteus vulgaris	46			69,6					95,7		32,6	73,9	50			28,3
Proteus mirabilis	34			55,9					97,1		55,9	58,8	76,5			17,6
Staphylococcus epidermidis	15	73,3	100	66,7	80,0									73,3	73,3	93,3
Staphylococcus aureus вч	12	58,3	100	50	58,3		50,0					50,0	58,3	58,3		50
Staphylococcus saprophyticus	5	40		60	60							80	40	40		80
Enterococcus faecalis	284		100	28,2		3,2				51,8		38,7				91,9
Enterococcus faecium	29		100	13,8		3,4				51,7		37,9				65,5
Salmonella группы Д	1			100					100		100	100	100			100
Morganella morganii	5			80,0					100		60	100	40			60
Всего	1224															