

На правах рукописи

БЕРЕЖНОЙ АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ

**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

14.01.17 – Хирургия

14.01.23 - Урология

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Красноярск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Винник Юрий Семёнович
Севрюков Федор Анатольевич

Официальные оппоненты:

Власов Алексей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва", г. Саранск, Медицинский институт, кафедра факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, заведующий;

Лубянский Владимир Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО, профессор;

Теодорович Олег Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндоскопической урологии, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» __ 2021 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д.208.037.05, созданного ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, по адресу: 660022, г. Красноярск, Партизана Железняка, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России: www.krasgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Кочетова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В мире на сегодняшний день проводится большое количество операций по поводу разных патологий и одним из объективных параметров оценки эффективности проведенного лечения является качество жизни пациента. Важным критерием, влияющим на данный показатель является развитие послеоперационных осложнений. Однако, отсутствие единой концепции прогноза и как следствие профилактики послеоперационных осложнений затрудняет оценку качества выполнений оперативных вмешательств (Дибиров М.Д. и соавт., 2019; Кутаносова А.В. и соавт., 2017).

В России ежегодно проводится около 200 тысяч операций по поводу уролитиаза, из которых в 17% случаев пациенты получают высокотехнологичную медицинскую помощь. Несмотря на постоянное усовершенствование методов и технологий хирургического лечения МКБ, количество послеоперационных осложнений по-прежнему остаётся значительным и, по данным литературы, в зависимости от метода операции и подходов к оценке тяжести осложнений составляет от 10 до 25% (Журунова М.С. и соавт., 2016; Теодорович О.В. и соавт., 2016; Marschang S.et al., 2015).

Из них осложнения воспалительного характера встречаются с частотой от 11 до 30% и во многом зависят от метода лечения и характера течения патологического процесса, который проявляется бактериурией, серозным или гнойным пиелонефритом, или, наконец, уросепсисом. Наиболее часто встречается бактериурия у 65% пациентов, пиелонефрит встречается у 40%, а уросепсис только у 3% пациентов с осложнениями (Акилов Ф.А. и соавт., 2013; Лубянский В.Г. и соавт., 2016; Hogberg L. D. et al., 2014).

Наибольшую угрозу для жизни пациентов представляют геморрагические осложнения, которые бывают как при перкутанных, так и при дистанционных методах оперативного лечения. Развитие геморрагических осложнений проявляется в форме макрогематурии и кровотечения (4% случаев после дистанционной литотрипсии и литоэкстракции) или паранефральной гематомы (1% случаев). После эндоскопических вмешательств макрогематурия наблюдается в 2-4,8% случаев, в том числе 0,7-1,4% пациентам требуется переливание компонентов крови (Ша - степень тяжести послеоперационных осложнений согласно усовершенствованной классификации Clavien-Dindo) (Хасигов А.В. и соавт., 2013; Журавлев В.Н. и соавт., 2016).

Течение осложненного процесса выздоровления в послеоперационный период при МКБ сопровождается изменениями состояния клеток эндотелия сосудистой стенки, и этот процесс обусловлен дисрегуляцией систем, поддерживающих гомеостаз, и, в частности, деструктивным влиянием цитокинов и других медиаторов воспаления. В оценке дисфункции эндотелия особое внимание уделяется изучению целого ряда маркерных изменений состояния крови, например, таких как феномен блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов и наличие мембран высвобожденных микрочастиц в

периферической крови, а также экспрессия клетками крови и эндотелиоцитами различных рецепторов (Инжутова А.И. и соавт., 2010; Obeidy P. et al., 2020).

Блеббинг плазматической мембраны лимфоцита представляет собой динамичный процесс, обусловленный взаимодействием между белками цитоскелета и мембраной. Нарушение взаимодействий цитоскелета, окислительные процессы белковых групп мембран клеток и изменение активности протеаз приводят к изменению энергетического и ионного гомеостаза плазматической мембраны клетки, что проявляется в виде ее пузырения. В ходе терминального блеббинга происходит высвобождение свободных микрочастиц (микровезикул), имеющих прокоагулянтную и антигенную активность, что приводит к иницированию развития эндотелиальной дисфункции и повреждению сосудистой стенки (Винник Ю.С. и соавт., 2019; Кондратьева Т.С. и соавт., 2018; Tixeira R. et al., 2020).

Существуют различные шкалы, позволяющие проводить относительную оценку тяжести осложнений, происходящих в послеоперационном периоде при лечении МКБ (Малхасян В.А., 2018). Однако до сих пор не разработан единый подход в оценке тяжести течения и прогнозирования осложнений в ранние послеоперационные сроки. Именно этим и обоснован неослабевающий научный интерес к вопросам прогнозирования исхода заболевания и выбора тактики лечения при осложненном течении уролитиаза.

Степень разработанности темы

Несмотря на широкий арсенал существующих методов ранней диагностики, проблемы послеоперационных осложнений при уролитиазе, прогнозирование развития неблагоприятного течения заболевания, а также разработка индивидуализированных профилактических стратегий до сих пор остаются непроработанными и потому актуальными. Врачи практического здравоохранения нуждаются в методической поддержке для принятия решений, позволяющих им определять лечебно-диагностическую тактику ведения таких больных. Накопленный ранее опыт применения многофакторных систем анализа в медицине продемонстрировал их высокий диагностический и прогностический потенциал. В тоже время, до сих пор не были созданы компьютерные программы, позволяющие прогнозировать вероятность возникновения геморрагических и воспалительных осложнений, возникающих в послеоперационном периоде при лечении уролитиаза. Не были также разработаны и алгоритмы персонифицированной тактики ведения пациентов, несмотря на их важные преимущества, такие как неинвазивность, нетребовательность к дорогостоящему оборудованию и расходным материалам, независимость от субъективного восприятия диагноста, что и является важным аргументом в пользу целесообразности разработки и применения подобных систем (Власов А.П. и соавт., 2017; Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2019).

Цель настоящего исследования

Улучшение результатов профилактики и лечения послеоперационных осложнений в хирургии мочекаменной болезни путем разработки способов раннего прогноза.

Задачи исследования

1. Провести изучение частоты возникновения и тяжести осложнений послеоперационного периода при мочекаменной болезни.

2. Изучить факторы риска развития геморрагических и воспалительных осложнений послеоперационного периода при мочекаменной болезни.

3. Разработать и внедрить в клиническую практику компьютерную программу «Прогноз развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью» оценить ее диагностическую ценность.

4. Разработать и внедрить в клиническую практику компьютерную программу «Прогноз развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью» оценить ее диагностическую ценность.

5. Оценить состояние коагуляционного звена системы гемостаза и эндотелиальной недостаточности у пациентов в зависимости от риска развития геморрагических осложнений послеоперационного периода при мочекаменной болезни.

6. Оценить иммунологический статус и эндотелиальную недостаточность у пациентов в зависимости от риска развития воспалительных осложнений послеоперационного периода при мочекаменной болезни.

7. В зависимости от риска развития геморрагических и воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде использовать разработанные алгоритмы лечебно-диагностической тактики

Научная новизна

Определен комплекс факторов риска развития осложнений геморрагического характера: анамнестические данные (рецидивный уролитиаз, кровотечения в анамнезе, макро- и микрогематурия в текущем эпизоде заболевания); данные предоперационной КТ, рентгенодиагностических исследований (состояние уродинамики, наличие признаков гидронефроза и характеристики конкремента - локализации, размера и конфигурации, а также их плотность); результаты развернутого общего анализа крови (число эритроцитов, число тромбоцитов); а также показатели системы гемостаза (количество тромбоцитов, АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО и фибриноген).

Выявлен комплекс признаков, влияющих на риск развития воспалительных осложнений: данные предоперационной КТ, рентгенодиагностических исследований (состояние уродинамики, наличие признаков гидронефроза); результаты развернутого общего анализа крови (число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимического анализа

крови (уровень глюкозы, альбумина, электролитов, креатинина, билирубина) и мочи (суточный диурез, удельный вес, прозрачность, реакция и рН, протеины, лейкоциты, эритроциты, солевой фон); показатели системной воспалительной реакции (температура тела, тахикардия, тахипное, лейкоцитоз или лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы, появление палочкоядерных нейтрофилов).

Впервые изучены особенности коагуляционного звена гемостаза и развития эндотелиальной дисфункции в зависимости от риска развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с уролитиазом. У пациентов с высоким риском развития осложнений было установлено развитие хронической гиперкоагуляции, с отсутствием острой тромбинемии, умеренным повышением концентрации фибриногена и активности факторов протромбинового комплекса, увеличением экспрессии лимфоцитами CD38 и CD31, возрастанием количество лимфоцитов в терминальном состоянии и свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения в периферической крови.

Выявлены особенности в показателях иммунного звена и эндотелиальной недостаточности у пациентов при высоком риске развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде при уролитиазе, которые характеризуются супрессией Т-клеточного звена иммунитета, затрагивающей Т-хелперы и Т-супрессоры, активацией гуморального звена иммунитета, а также высокими показателями лимфоцитов в состоянии терминального блеббинга.

Разработаны компьютерные программные модули «Способ прогнозирования развития геморрагических осложнений послеоперационного периода у больных с мочекаменной болезнью» и «Способ прогнозирования развития воспалительных осложнений послеоперационного периода у больных с мочекаменной болезнью», обладающие высокой диагностической ценностью и позволяющие выявить группу пациентов с высоким риском развития послеоперационных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость

Установлен комплекс факторов риска, которые являются «индикаторами» достоверности определения прогноза развития осложненного течения послеоперационного периода мочекаменной болезни.

Результаты комплексного исследования коагуляционного звена системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции при риске развитии осложнений геморрагического характера у пациентов с уролитиазом расширяют представления о патогенезе течения заболевания и послеоперационных осложнений.

Доказана роль иммунной системы и эндотелиальной недостаточности в развитии воспалительных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов с мочекаменной болезнью, что расширяет знания об этиологии и патогенезе заболевания.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении для определения прогноза развития осложнений послеоперационного периода при уролитолизе. Разработанные программы для ЭВМ позволяют определить индивидуализированную стратегию и тактику лечения больного с мочекаменной болезнью.

Методология и методы исследования

Клиническое исследование выполнено у 1330 пациентов с уролитолизом. Предметом исследования стала оценка состояния коагуляционного звена гемостаза, иммунной системы и структурно-функционального состояния иммунокомпетентных клеток, в зависимости от особенностей осложненного течения послеоперационного периода уролитолиза и определении эффективности применения многофакторных систем прогноза развития геморрагических или воспалительных осложнений заболевания. Исследование выполнено с учетом принципов доказательной медицины. Полученные данные обработаны с использованием стандартных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наибольшее практическое значение при развитии геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с уролитолизом имеют следующий комплекс диагностически значимых факторов: рецидивный уролитолиз, наличие кровотечений в анамнезе, гематурия, размер и плотность конкрементов, а также некоторые показатели коагулограммы. Пороговым значением в оценке риска развития осложнения оказалась сумма баллов, равная 8. Другими словами, если результаты показывают значение выше 8 баллов, то это соответствует высокому риску развития геморрагических осложнений.

2. В результате проведения многофакторного анализа удалось выявить несколько биологических показателей и маркёров, позволяющих оценить вероятность возникновения воспалительных осложнений у пациентов в послеоперационном периоде при лечении уролитолиза. К ним относятся такие маркёры как уровень СОЭ, ЛИИ, показатель содержания альбумина, степень выраженности и характер протеинурии и лейкоцитурии, наличие признаков системной воспалительной реакции, а также наличие гидронефроза и характер нарушения уродинамики.

3. При развитии геморрагических осложнений у пациентов с уролитолизом в коагуляционном звене гемостаза обнаруживается состояние хронической гиперкоагуляции, сопровождающееся отсутствием острой тромбинемии и умеренным повышением концентрации фибриногена. Возрастает также активность факторов протромбинового комплекса. В периферической крови наблюдается повышение уровня экспрессии маркёров, характерных для лимфоцитов CD38 и CD31 и возрастание количества лимфоцитов, находящихся в терминальном состоянии. Наблюдается также повышение уровня так называемых свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения.

4. При высоком риске развития осложнений воспалительного характера у пациентов с уролитиазом наблюдается нарастание лимфопении, сопровождающееся снижением относительного содержания Т-хелперов, НК-клеток и выраженным снижением иммунорегуляторного индекса. Нарастает и число лимфоцитов, находящихся как в состоянии начального, так и терминального блеббинга плазматической мембраны. Увеличивается содержание свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения и нарастает экспрессия лимфоцитарных маркеров CD31 и CD38. Клеточная гибель иммуноцитов, протекающая через апоптоз и некроз, напрямую коррелирует с осложненным течением заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования основана на анализе клинико-лабораторных данных, полученных от 1330 пациентов с уролитиазом, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленных на проверку первичной документации.

Основные положения работы представлены на XII съезде Российского Общества Урологов, г. Москва, 2012, симпозиуме "Современные тенденции в развитии урологии", г. Москва, 2014, межрегиональной конференции "Современные подходы к диагностике и лечению урологических заболеваний", г. Абакан, 2015, Восточно-Сибирской межрегиональной конференции Урологов и Нефрологов, г. Красноярск, 2015, конференции "Современная клиническая урология: Вопросы взаимодействия стационарного и амбулаторного звена при оказании высокотехнологичной медицинской помощи", г. Владивосток, 2017, Конференции урологов Восточной-Сибири с международным участием «Красноярск 2018», г. Красноярск, 2018 г.; на IV Конгрессе урологов ОАО РЖД, г. Москва, 2019 г., на XX Конгрессе российского общества урологов, г. Москва, 2020 г.

Уровень внедрения

Результаты исследования внедрены в клиническую практику урологических отделений частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск» и краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4». Отдельные теоретические положения работы внедрены в учебный процесс кафедры общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана и урологии, андрологии и сексологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России по дисциплине «Факультетская хирургия, урология» для специальности 31.05.01 – Лечебное дело и 31.05.02 – Педиатрия, а также в последипломном образовании для обучающихся в клинической ординатуре по специальности – Урология.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 43 научные работы, в научных изданиях и журналах, в том числе 15 – в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный ВАК РФ, из них 5 – в журналах, индексируемых SCOPUS. Получены свидетельства о регистрации программ для ЭВМ № 2018665149 от 3.12.18 «Прогноз развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью» и № 2019611648 от 30.01.19 «Прогноз развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью».

Личный вклад автора

Автором лично были проведены: анализ литературных сведений по теме исследования; обследование и лечение, включая оперативное, пациентов, включенных в исследование; статистическая обработка и анализ полученных результатов; написание диссертации и публикаций по теме исследования. Автор принимал непосредственное участие в выполнении фазово-контрастной микроскопии на базе НИИ молекулярной медицины и патобиохимии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (заведующий – д. м. н., профессор Салмина А.Б.).

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Диссертационная работа соответствует формулам специальностям 14.01.17 – Хирургия и 14.01.23 – Урология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальностям, конкретно 1, 2 пунктам паспорта хирургия и 1, 2, 3 пунктам паспорта урология.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 289 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5-ти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список литературы включает 481 источник, из них 183 – на русском и 298 – на иностранных языках. Текст иллюстрирован 48 таблицами и 23 рисунками.

Исследовательская работа выполнена на базах кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана и кафедры урологии, андрологии и сексологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, урологического отделения частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

В работе были обследованы 1330 пациентов после оперативного лечения МКБ обоего пола в возрасте от 19 до 82 лет (при этом возрастная медиана была на уровне 54 [37; 69] лет). Поскольку у мужчин МКБ встречается в 3 раза чаще, чем у женщин, обследованных мужчин было больше (всего 990 случаев, или 74,40±2,12% от полного числа

обследованных пациентов). Соответственно процент обследованных женщин был меньше ($25,60 \pm 1,18\%$), а абсолютное число пациенток равно 340 человек.

Первичную диагностику заболевания проводили и подтверждали на основе данных клинического анамнеза и клинико-лабораторных показателей, устанавливаемых в условиях урологического стационара. Также дополнительно проводили инструментальную диагностику уролитиаза и оценивали тяжесть состояния пациента.

Целью первого этапа нашего исследования было изучение частоты встречаемости послеоперационных осложнений, а также особенностей их течения при мочекаменной болезни. Исследование охватило 1240 пациентов с диагностированной мочекаменной болезнью, при этом все больные были разделены на группы с неосложненным и осложненным течением послеоперационного периода.

С целью разработки способов прогнозирования развития возможных послеоперационных осложнений, на втором этапе исследования были изучены факторы риска, способствующие возникновению геморрагических и/или воспалительных осложнений при хирургическом лечении мочекаменной болезни.

Для этого пациенты были распределены по трём клиническим группам: группа 1.1 включала 996 пациентов, подвергнутых оперативному лечению, у которых в послеоперационном периоде не было диагностировано развитие геморрагических или воспалительных осложнений; группа 1.2 включала 96 пациентов, у которых в послеоперационном периоде возникли осложнения геморрагического характера; и в группе 1.3 находились 148 пациентов, у которых в послеоперационном периоде наблюдались осложнения воспалительного характера. Следует подчеркнуть, что все пациенты в трех клинических группах были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии основного заболевания и частотам встречаемости сопутствующих заболеваний.

Анализ клинических данных пациентов, распределённых по трём группам, позволил в дальнейшем разработать оригинальные способы прогнозирования развития осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью. В результате были разработаны методики прогнозирования развития как геморрагических, так и воспалительных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью, которые послужили основанием для создания программного обеспечения ЭВМ и установления его диагностической ценности.

В дальнейшем было оценено состояние коагуляционной системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов в зависимости от риска развития геморрагических осложнений послеоперационного периода при мочекаменной болезни (группа 2.2). А также мы оценили иммунологический гомеостаз, состояние эндотелиальной дисфункции и особенности

микрофлоры мочи у пациентов в зависимости от риска развития воспалительных осложнений послеоперационного периода при мочекаменной болезни (группа 2.3).

На третьем этапе исследования была адаптирована и внедрена в клиническую практику тактика диагностики и профилактики осложнений послеоперационного периода при мочекаменной болезни.

Разработанный дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

При этом включение пациентов в исследуемую группу проводили на основе установления следующих критериев:

1. Основная группа – пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет до 82 лет с подтверждённой клинико-инструментальной картиной уролитиаза, находящиеся вне стадии обострения, не имеющие осложнений основного заболевания, которым в плановом порядке было проведено оперативное лечение. Обязательным в этой группе было также получение письменного информированного согласия на участие пациентов в исследовании.

2. Контрольная группа, состоящая из 30 человек, в которую входили практически здоровые лица обоего пола в возрасте от 18 лет.

Критерии, по которым пациентов не включали в настоящее исследование: наличие в анамнезе у пациентов с декомпенсированной сопутствующей патологией различного характера, включая эпилепсию, тиреотоксикоз, злокачественные новообразования любой локализации, а также острое нарушение мозгового кровообращения, острую

сердечнососудистую недостаточность, и, в частности, острый инфаркт миокарда и состояния, требующие приема антикоагулянтных препаратов непрямого действия. Не включали пациентов с уролитиазом, у которых в послеоперационном периоде было зарегистрировано сочетание геморрагических и воспалительных осложнений. Исключали также женщин, находящихся в послеродовом и лактационном периодах, и беременных пациенток.

Важнейшим критерием исключения пациента был также его отказ от участия в исследовании.

Классифицировали заболевание согласно РКР по урологии, 2017.

Все данные в ходе проведения клинических, лабораторных и инструментальных исследований были занесены в электронную базу и затем структурированы в виде таблиц.

Следует отметить, что участие пациентов в настоящем исследовании было подтверждено их информированным добровольным согласием на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Лабораторные методы исследования

У всех пациентов проводили общий анализ крови унифицированным методом, включавший определение количества эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита, абсолютного количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы. Производили расчет интегральных гематологических показателей по стандартным формулам.

Анализ биохимических показателей крови осуществлялся при поступлении, в динамике и в ряде случаев по требованию: оценивали уровень билирубина и его фракций, мочевины, креатинина, общего белка, маркеров цитолиза – АсАТ и АлАТ.

Исследование мочи, так называемый общий анализ мочи проводили при поступлении пациента в стационар и в дальнейшем в динамике в процессе лечения. Забор биоматериала (среднюю порцию мочи) проводили рано утром. При этом оценивали стандартные показатели, определяемые при анализе. Микробиологические исследования и идентификацию возбудителя проводили в микробиологической лаборатории. Все изоляты определяли до установления вида бактерий. Исследование средней порции утренней мочи осуществляли с соблюдением правил забора материала в соответствии с «Методическими указаниями 4.2. 2039-05».

Оценку клеточного звена иммунитета проводили методом непрямой иммуофлюоресценции с участием моноклональных антител к CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ (ООО «Сорбент» г. Москва). Количество В-лимфоцитов определяли по экспрессии рецепторов CD16 в реакции непрямой иммуофлюоресценции. Функциональную активность В-лимфоцитов подсчитывали по уровню основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови – IgA, IgG, IgM. С помощью «Латекс-теста» подсчитывали процент фагоцитирующих клеток, фагоцитарный индекс (ФИ) и среднее число фагоцитированных частиц латекса (ФЧ). Используя НСТ-тест (тест

восстановления красителя нитросинего тетразолия), подсчитывали процент клеток, имеющих в цитоплазме синие гранулы восстановленного диформаза.

Инструментальные методы диагностики у исследуемых пациентов

Для диагностики и дифференциальной диагностики мочекаменной болезни применяли рентгенологический метод. В частности проводили обзорную рентгенографию области почек, мочеточников и мочевого пузыря на предмет выявления рентгенпозитивных камней. Исследования проводили на рентгеновских аппаратах PHILLIPS MEDIO 65-CR-H, Prestilix 1600-X (сDRS), APELEM (сDRS) по общепринятым стандартным методикам.

При отсутствии противопоказаний больным проводили экскреторную урографию, которая позволяет устанавливать анатомические особенности почек и мочеточников. В ходе выполнения таких исследований пациентам предварительно внутривенно вводили контрастное вещество в дозировке 0,5 мл/кг, а затем делали через 5, 10 и 15 минут серию снимков. Если контрастирование чашечно-лоханочной системы почек было недостаточным, то через 24 часа делали так называемые отсроченные снимки. Следует отметить, что показатели чувствительности метода соотносимы с чувствительностью обзорной рентгенографии. Противопоказаниями для этого метода исследований являются аллергические реакции на контрастное вещество, высокий уровень креатина в крови (более 170 ммоль/л). Предварительная подготовка пациентов к исследованию включала в себя соблюдение диеты, снижающей газообразование, и постановку накануне очистительной клизмы. С целью исключения возможных аллергических реакций на препараты проводили скарификационные кожные пробы.

Поскольку ультразвуковое исследование органов брюшной полости является основным диагностическим методом, его проводили каждому больному при поступлении и в дальнейшем в динамике по показаниям. УЗИ позволяет определять наличие камней, их локализацию и оценивать размеры, а также диагностировать наличие гидронефроза и нарушения уродинамики. Следует отметить, что специфичность метода обычно выше при локализации камней в теле почки, по сравнению с их расположением в мочеточнике. Исследования проводили на аппаратах Aloka-500, Logiq-400, Logiq 500, Logiq 700, Siemens Omnia, Esactae-Idea-4 по стандартным общепринятым методикам.

На сегодняшний день наиболее значимым диагностическим методом является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), позволяющая диагностировать прямые и косвенные признаки уролитиаза, его осложнения, а также сопутствующие заболевания. При исследовании конкремента определяли его внутреннюю архитектуру. Анализировалась структура конкремента, слоистость, наличие ядра или плотной оболочки. Определялись точные габариты конкремента, объем и плотность с помощью специальной программы Vitrea.

Методы оценки блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов и свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения

Забор крови для подсчёта числа лимфоцитов и циркулирующих микрочастиц лимфоцитарного происхождения осуществляли в до- и послеоперационном периоде. Оценку проводили на базе НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО КрасГУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Лимфоциты и микрочастицы выделяли по стандартной методике: центрифугированием гепаринизированной крови в градиенте плотности с использованием среды Lympholyte H CL5010 производства «Cedarlane Laboratories Limited» (Канада), переносили на предметное стекло, накрывали препарат покровным стеклом и немедленно микроскопировали. Подсчет проводили на основе фазово-контрастной микроскопии с помощью микроскопа «Olympus BX-41», Япония.

Полученные клетки исследовали при помощи фазово-контрастной микроскопии при 80-кратном увеличении (x 80) на универсальном микроскопе «Olympus BX-41», фирмы «Olympus», Япония. Цифровые фотографии снимали с помощью камеры «Olympus DP72» фирмы «Olympus», Япония. На препаратах определяли как число лимфоцитов, находящихся в состоянии начального блеббинга (к ним относятся клетки, несущие на плазматической мембране небольшие везикулы, занимающие до 1/3 радиуса клетки), так и число лимфоцитов, находящихся в состоянии терминального блеббинга (клетки, несущие крупные множественные везикулы плазматической мембраны, занимающие более 1/3 радиуса клетки). Определяли также суммарный блеббинг, который оценивали как сумму клеток, находящихся в состоянии начального и терминального блеббинга в процентном отношении от общего числа лимфоцитов. (На препаратах просматривали не менее 30 полей зрения, набирая не менее 100 выделенных лимфоцитов.)

Свободные микрочастицы лимфоцитарного происхождения выявляли следующим образом. Первоначально проводили дифференциальное центрифугирование гепаринизированной крови в градиенте плотности в среде Lympholyte H CL5010 фирмы «Cedarlane Laboratories Limited» (Канада). Полученные клетки и микрочастицы идентифицировали при помощи фазово-контрастного микроскопа «Olympus BX-41» фирмы «Olympus» (Япония) при 80-кратном увеличении. Цифровые изображения не менее 30 полей на каждом препарате получали с помощью камеры «Olympus DP72» фирмы «Olympus», Япония. Анализ изображений проводили в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения Image J. NIH («National Institutes of Health», США). Число визуализируемых микрочастиц рассчитывали на 100 визуализированных лимфоцитов.

Оценка экспрессии специфических маркерных CD31 и CD38 рецепторов лимфоцитов

С целью выяснения фенотипа лимфоцитов определяли наличие на их поверхности специфических CD31 и CD38 лимфоцитарных рецепторов. Для этого использовали метод непрямой иммунофлюоресценции, основанный на

взаимодействии CD-рецепторов со специфическими (antihuman) моноклональными антителами мыши.

Оценка коагуляционного звена системы гемостаза

Исследовали следующие показатели системы гемостаза: АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО, концентрацию фибриногена в плазме, РФМК в плазме, активность антитромбина III, XII-зависимый фибринолиз, эуглобулиновый лизис, индуцированный стрептазой, индекс резерва плазминогена, количество тромбоцитов в крови, агрегацию тромбоцитов на агрегометре спонтанную и АДФ-индуцированную, SIA-тест, протеин С. Забор крови для определения вышеперечисленных показателей проводили до операции и на 1–3-е сутки после операции.

Методы статистического анализа полученных результатов

Статистическую обработку полученных данных выполнили с помощью программы Statistica 6.1. Результаты статистической обработки были сведены в таблицы и использованы в рисунках и графиках.

Для оценки нормальности распределения применили критерий Шапиро-Уилка (W). В случае, если распределение исследуемого признака не отличалось от нормального, то для его описания приводили среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), сравнение признаков, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с помощью параметрических методов статистики, предварительно оценивая равенство дисперсии. Если распределение совокупностей исследуемых данных отличалось от нормального, то для описания величины использовали медиану и квартили ($Me [Q1; Q3]$) (Гланц С., 1999 г.).

Для сравнения исследуемых групп при равенстве дисперсий в случае нормального распределения величин у пациентов различных групп применяли метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При неравенстве дисперсий в случае нормального распределения и при распределении, отличном от нормального для сравнения величин между группами использовали критерий Краскела- Уоллисса (Kruskel-Wallis). Если в результате принимали альтернативную гипотезу о различии групп, то далее попарно сравнивали их с помощью t-критерия Стьюдента (для равных дисперсий при нормальном распределении) или критерия Манна-Уитни (U-test) (для распределений, отличных от нормального, и в случае неравных дисперсий при нормальном распределении).

Для выявления статистически значимых различий в одной группе пациентов на разных сроках лечения применяли ранговый дисперсионный анализ по Фридмену (Friedman ANOVA). Если принимали альтернативную гипотезу о различии групп, то попарно сравнивали их с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых групп (при равных дисперсиях и нормальном распределении) или критерия Вилкоксона (Wilcoxon) (для распределений, отличных от нормального, и в случае неравенства дисперсий при нормальном распределении). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (Автандилов Г.Г., 1990г.).

Наличие взаимосвязи между признаками изучали с помощью однофакторного корреляционного анализа (Rs). Для определения влияния независимых переменных в условиях непараметрического распределения использовали многофакторный анализ (Factorial ANOVA). Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности исследовали с помощью множественного регрессионного анализа, определяли коэффициенты корреляции (r) Спирмена и уровень их значимости. Компьютерная программа была создана с использованием редактора Microsoft Visual Studio 2008 на языке программирования Visual Basic.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура осложнений послеоперационного периода при мочекаменной болезни

В исследование были включены 1240 пациентов с диагностированной МКБ. Все больные были разделены на группы с неосложненным и осложненным течением послеоперационного периода. Пациентам проводили различные виды оперативных вмешательств. ДУВЛ является одним из малоинвазивных методов лечения МКБ, и была выполнена 574 пациентам (что составило $46,29 \pm 1,42\%$ от общего числа всех прооперированных пациентов). В $93,72 \pm 1,01\%$ (538) случаев это было единственное лечение, которое привело к разрушению мочевого камня. В $4,70 \pm 0,88\%$ (27) случаев после выполнения сеанса ДУВЛ потребовалось проведение уретероскопии и КЛТ, вследствие образования крупных фрагментов камня. Также в 9 случаях ($1,57 \pm 0,52\%$) после проведения сеанса ДУВЛ потребовалось проведение уретероскопии и литоэкстракции мелких фрагментов камня. Вторым по частоте применения методом оперативного вмешательства ($26,45 \pm 1,84\%$ случаев) послужила перкутанная фистульная нефролитолапаксия, которую проводили в качестве основного метода лечения МКБ у 328 пациентов. Уретероскопия и КЛТ была выполнена у 242 пациентов, что составило $19,52 \pm 1,13\%$, при этом дополнительная необходимость в стентировании мочеточника возникла у 5 пациентов. Уретероскопия, литоэкстракция была использована в 37 случаев ($2,98 \pm 0,48\%$).

У 10 пациентов ($0,81 \pm 0,25\%$) для купирования пиелонефрита потребовалась перкутанная нефростомия. В 16 случаях ($1,29 \pm 0,32\%$) была выполнена чрезкожная чрезфистульная нефролитолапаксия у пациентов с ранее наложенной перкутанной нефростомой. Уретеролитотомия была выбрана в качестве метода лечения у 5 пациентов ($0,40 \pm 0,18\%$). В 10 случаях ($0,81 \pm 0,25\%$) потребовалась уретеролитотомия и стентирование мочеточника. В 9 случаях ($0,73 \pm 0,24\%$) потребовалось выполнение пиелотомии по поводу наличия у них коралловидных камней. В 4 случаях ($0,32 \pm 0,16\%$) была выполнена нефрэктомия, причём во всех этих случаях речь шла о пациентах с тяжёлой клиникой уросепсиса.

В дальнейшем мы классифицировали послеоперационные осложнения при уrolитиазе согласно наиболее популярным шкалам, таким как

“Clavien—Dindo”, “Accordion” и “Российская редакция классификации осложнений в хирургии”. Из 1240 пациентов, включённых в исследование на данном этапе, у 244 (19,67%) больных были выявлены различные осложнения послеоперационного периода. Структура послеоперационных осложнений согласно данным классификациям представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Структура послеоперационных осложнений при мочекаменной болезни в зависимости от степени тяжести

Степень п\о осложнений		Clavien—Dindo	Accordion	Российская редакция классификации осложнений
I степень		197 (15,89%)	34 (2,74%)	180 (14,52%)
II степень		9 (0,73%)	154 (12,42%)	52 (4,19%)
III степень	IIIА степень	4 (0,32%)	18 (1,45%)	12 (0,97%)
	IIIБ степень	17 (1,37%)		
IV степень	IVА степень	11 (0,89%)	33 (2,66%)	-
	IVБ степень	4 (0,32%)		
V степень		1 (0,08%)	4 (0,32%)	-
VI степень		-	1 (0,08%)	-
Всего		244 (19,67%)	244 (19,67%)	244 (19,67%)

Оценка факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений раннего периода, показала значимое влияние ранее перенесенных оперативных пособий.

Согласно анамнезу у 210 пациентов (16,94 ±1,06%), включённых в настоящее исследование, ранее уже проводились операции по поводу МКБ. Для впервые прооперированных больных неосложненное течение послеоперационного периода протекало в 88,45±0,99% случаев, следовательно, осложнения встречались в 11,5% случаев. Из них осложнения воспалительного характера доминировали, поскольку были выявлены в 9,3±0,91% случаев, а вот геморрагические осложнения встречались только в 2,23±0,46% случаев. Для пациентов, ранее уже оперированных по поводу МКБ, послеоперационный период протекал без осложнений в 62,38±3,34% случаев, что почти на 26% меньше, чем для пациентов, впервые прооперированных. Среди пациентов осложнения воспалительного характера были зафиксированы в 24,76±2,98% случаев, а геморрагические осложнения встречались почти в 2 раза реже (в 12,86±2,31% случаев). Для случаев, проанализированных в работе, коэффициент ассоциации по Пирсону, устанавливающий связь между воспалительными осложнениями и повторной операцией, составляет 0,62, а вот между повторной операцией и кровотечением уже 0,81. Следует отметить, что риск кровотечения обычно

значимо возрастает с увеличением числа повторно проводимых оперативных вмешательств.

Был проведен анализ развития послеоперационных осложнений в зависимости от вида оперативного вмешательства. Однако, приведенные данные являются относительными, так как выбор оперативной тактики зависит от многих факторов влияющих на течение интра- и послеоперационного периода. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Частота послеоперационных осложнений при мочекаменной болезни в зависимости от вида оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Число пациентов с осложненным течением п\о периода
ДУВЛ	29 (11,88%)
ДУВЛ, уретероскопия КЛТ	5 (2,05%)
ДУВЛ, уретероскопия и литоэкстракция, при мелких фрагментах камня	5 (2,05%)
Уретероскопия, КЛТ	72 (29,51%)
Уретероскопия, литоэкстракция, при мелких камнях мочеточника	13 (5,33%)
Уретероскопия КЛТ стентирование мочеточника	1 (0,41%)
Перкутанная нефростомия	2 (0,82%)
Перкутанная нефролитолапаксия	93 (38,11%)
Перкутанная фистульная нефролитолапаксия	10 (4,09%)
Уретеролитотомия	1 (0,41%)
Уретеролитотомия стентирование мочеточника	4 (1,64%)
Пиелолитотомия	5 (2,05%)
Нефрэктомия	4 (1,64%)
Всего	244 (100%)

Наиболее частые осложнения при дроблении камня встречаются при нахождении его в верхней трети мочеточника (41 случай, 44,57±5,20%). В 36 случаях (39,13±5,09%) осложнения были связаны с локализацией камня в области чашечно-лоханочного аппарата, а в 12 случаях (13,04±3,51%) осложнений камень локализовался в средней трети мочеточника. И только в 3-х клинических наблюдениях осложнения, связанные с фрагментацией конкремента, возникали при локализации камня в нижней трети мочеточника. Такие осложнения обычно встречаются в единичных случаях и вызываются они в первую очередь крупными конкрементами (более 20 мм в сечении). Эти данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Локализация конкрементов у пациентов с осложнениями послеоперационного периода, связанными с фрагментацией камня

Локализация	Число пациентов n=92
Камни чашечно-лоханочной системы	36 (39,13±5,09%)
Камни верхней трети мочеточника	41 (44,57±5,20%)
Камни средней трети мочеточника	12 (13,04±3,51%)
Камни нижней трети мочеточника	3 (3,26±1,85%)

Таким образом, нами установлено, что 83,70±3,85% осложнений, связанных с фрагментацией конкрементов, возникали у пациентов с высокой локализацией камней в верхней трети мочеточника или выше.

Размер конкрементов также оказывает значимое влияние на развитие осложнений, связанных с фрагментацией камня. У пациентов данной группы не было камней меньше 5 мм в любом направлении измерения. Только в 6 случаях (6,52±2,57%) развитие осложнений было связано с камнями небольшого размера от 5 до 10 мм в поперечнике. В 29 случаях (31,52±4,84%) размеры конкремента были от 11 до 20 мм. Но в подавляющем большинстве случаев (57 пациентов, или 61,96±5,06%) пациенты с осложнениями, вызванными фрагментацией конкремента, имели крупные конкременты, размеры которых достигали более 20 мм.

Таким образом, наличие у пациентов с мочекаменной болезнью конкрементов более 10 мм в диаметре, а также их более высокая плотность, значительно увеличивают риск развития осложнений, связанных с фрагментацией камней. При этом в 74 случаях (80,43±4,14%) возникновение осложнений было связано с проведением ДУВЛ у пациентов, имевших камни плотностью более 1000 ед. НУ.

Другие послеоперационные осложнения наблюдали у 18 пациентов МКБ, что составило 1,45±0,34%. В структуре других осложнений преобладает пневмония, которую наблюдали у 10 (0,81±0,25%) пациентов. Острый тромбоз вен нижних конечностей был выявлен у 3 пациентов (0,24±0,14%). Тромбозмболия легочной артерии была диагностирована в 1 (0,08±0,08%) случае. Острая сердечная недостаточность, обусловленная инфарктом миокарда, возникла у 2 (0,16±0,11%) пациентов и острое нарушение мозгового кровообращения развилось у 2 (0,16±0,11%) пациентов. Летальность составила 0,48 ±0,19% (6) случаев.

Структура воспалительных осложнений в послеоперационном периоде при уролитиазе

Осложнения воспалительного характера были связаны с развитием бактериурии, либо серозного или гнойного пиелонефрита, а также уросепсиса. В рамках данной работы осложнения этой нозологии были диагностированы в 148 случаях, что составило 11,93±0,92%. Данные о структуре послеоперационных осложнений воспалительного характера представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Структура послеоперационных осложнений воспалительного характера у пациентов МК

Характер осложнений	Число пациентов, n= 1240
Бактериурия, при неинфицированных камнях	93 (7,5±0,75%)
Серозный пиелонефрит	32 (2,58±0,45%)
Гнойный пиелонефрит	18 (1,45±0,34%)
Уросепсис	5 (0,40±0,18%)
Всего	148 (11,93±0,92%)

У пациентов, у которых в послеоперационном периоде развилась бактериурия, при неинфицированных конкрементах (n=93), выявленное осложнение характеризовалось отсутствием яркой клинической картины. В 36,56±4,99% (34) случаев бактериурия протекала бессимптомно и была выявлена исключительно как лабораторный феномен. В оставшихся 63,44±4,99% (59) случаях помимо бактериурии регистрировали субфебрильную лихорадку. Признаков синдрома системного воспалительного ответа у данной группы пациентов выявлено не было. Однако, в остальных группах были диагностированы признаки SIRS различной степени выраженности, данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Признаки SIRS у пациентов с осложнениями воспалительного характера на момент установления осложнения

Признаки	Бактериурия, при неинфицированных камнях, n=93	Серозный пиелонефрит n=32	Гнойный пиелонефрит n=18	Уросепсис n=5
Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$	-	15 46,88±8,82%	18 100%	3 60±20,91%
Температура тела $\leq 36^{\circ}\text{C}$	-	-	-	2 40±20,91%
Тахикардия >90 уд./мин.	-	-	5 27,77±10,56%	5 100%
Тахипноэ >20 /мин.	-	-	-	2 40±20,91%
Лейкоцитоз $>12 \cdot 10^9/\text{л}$	-	-	15 83,33±8,78%	3 60±20,91%
Лейкопения $<4 \cdot 10^9/\text{л}$	-	-	-	2 40±20,91%
Палочкоядерные нейтрофилы $>10\%$	-	-	4 22,22±9,79%	5 100%

У 59 пациентов ($63,44 \pm 4,99\%$ случаев) с бактериурией при неинфицированных конкрементах отсутствовали признаки гидронефроза, а у 26 пациентов ($27,96 \pm 4,65\%$ случаев) были выявлены также признаки гидронефроза I степени, и лишь у 8 пациентов ($8,60 \pm 2,91\%$) изменения в почках соответствовали проявлениям гидронефроза II степени. У тех пациентов, у которых в послеоперационном периоде развился серозный пиелонефрит, в 10 случаях ($31,25 \pm 8,19\%$) при поступлении отсутствовали признаки гидронефроза. У 15 пациентов ($46,88 \pm 8,82\%$ случаев) были выявлены признаки гидронефроза I степени, а в 7 случаях ($21,88 \pm 7,31\%$), изменения, выявленные в почках, соответствовали гидронефрозу II степени. В то же время в обеих группах не было пациентов с гидронефрозом III степени. Следует отметить, что во всех случаях развития гнойного пиелонефрита при поступлении в стационар пациенты имели различные признаки гидронефроза. У 5 из них ($27,78 \pm 10,56\%$) изменения соответствовали гидронефрозу I степени, а у 10 ($55,56 \pm 11,71\%$) чашечно-лоханочная система была расширена настолько, что изменения соответствовали гидронефрозу II степени. Наконец, у 3 пациентов ($16,67 \pm 8,87\%$) при поступлении был диагностирован гидронефроз III степени, и это была наиболее тяжелая группа пациентов с высоким риском развития почечной недостаточности. В группе пациентов с уросепсисом в 2 случаях был выявлен гидронефроз II степени, а в 3 случаях – III степени.

У 65 пациентов ($69,89 \pm 4,76\%$ случаев) с развившейся впоследствии бактериурией при неинфицированных конкрементах было отмечено изначальное снижение диуреза, и только у 28 пациентов ($30,11 \pm 4,76\%$ случаев) уродинамика почки не была нарушена. При серозном пиелонефрите, диагностированном на момент поступления пациентов в стационар, в подавляющем большинстве случаев (28 пациентов, $87,50 \pm 5,85\%$) в пораженной почке присутствовали нарушения уродинамики. В группе пациентов, у которых в послеоперационном периоде развились гнойный пиелонефрит и уросепсис, на момент их поступления в стационар уже присутствовали нарушения уродинамики в пораженной почке.

При сравнении интегральных гематологических индексов у пациентов с диагностированной бактериурией и серозным пиелонефритом, протекающим на фоне неинфицированных конкрементов, статистически значимые различия были выявлены по показателям ЛИИ, РОН, ИЛСОЭ и ИЛГ, что позволяет оценить степень выраженности воспалительной реакции и эндотоксикоза. У пациентов с диагностированной бактериурией и гнойным пиелонефритом сравнительная оценка интегральных гематологических индексов также показала статистически значимые различия. Сравнительная оценка показателей ИГИ, проведенная между группами пациентов, страдающими сопутствующим серозным или гнойным пиелонефритом, показала статистически значимые различия по ЛИИ, РОН и ИЛГ (данные представлены в таблице 6).

Таблица 6 - Интегральные гематологические индексы у пациентов с послеоперационными осложнениями воспалительного характера на момент установления осложнения

Показатель	Контроль	Бактериурия, при неинфицированных конкрементах n=93	Серозный пиелонефрит n=32	Гнойный пиелонефрит n=18	Уросепсис n=5*
Лейкоциты, *10 ⁹	6,2 [5,9; 6,8]	9,4 [6,5; 10,5] p=0,728	10,9 [9,8;11,7], p =0,039 p ¹ =0,632	15,9 [12,5; 21,4] p<0,001 p ¹ <0,001 p ² <0,001	17,6 [3,5; 22,9]
СОЭ, мм/час	10 [7; 15]	14 [10; 21] p=0,503	42 [26; 44] p<0,001 p ¹ <0,001	52 [34; 66] p<0,001 p ¹ <0,001 p ² =0,046	68 [42; 72]
ЛИИ	1,12 [0,95; 1,42]	1,38 [1,00; 1,79] p=0,528	2,03 [1,84; 2,30] p<0,001 p ¹ <0,001	3,15 [2,49;3,85] p<0,001 p ¹ <0,001 p ² <0,001	4,06 [3,84;5,12]
РОН	10,50 [8,72;13,52]	17,50 [12,00; 22,78] p=0,236	23,10 [22,40; 26,10] p<0,001 p ¹ =0,031	36,10 [30,29; 46,35] p<0,001 p ¹ <0,001 p ² <0,001	44,57 [39,12; 48,88]
ИЛСОЭ	4,95 [3,88; 6,04]	2,84 [2,50; 3,79] p=0,113	1,30 [1,20; 1,54] p<0,001 p ¹ <0,001	1,10 [0,96; 1,19] p<0,001 p ¹ <0,001 p ² =0,005	0,92 [0,84; 1,15]
ИЛГ	2,54 [2,08; 2,94]	2,48 [2,10; 3,10] p=0,624	1,59 [1,45; 1,70] p<0,001 p ¹ <0,001	1,20 [1,15; 1,30] p<0,001 p ¹ <0,001 p ² <0,001	1,10 [1,00; 1,16]

p – различие с группой контроля.

p¹ – различие с группой пациентов, с диагностированной бактериурией, при неинфицированных конкрементах

p² – различие с группой пациентов, с диагностированным серозным пиелонефритом

*- представленные данные не подлежат статистическому анализу ввиду малого числа наблюдений.

Структура геморрагических осложнений в послеоперационном периоде при уролитолизе

Хорошо известно, что дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) является одним из малоинвазивных методов лечения мочекаменной болезни. По нашим данным у 541 пациента (94,25±0,97% случаев) после сеансов ДУВЛ не было геморрагических осложнений. И только в 11 случаях

(у $1,91 \pm 0,23\%$ пациентов) была диагностирована субкапсулярная гематома, а у 5 пациентов ($0,87 \pm 0,46\%$ случаев) паранефральная гематома. Известно, что почечная колика и макрогематурия после проведения сеансов ДУВЛ являются специфическими симптомами послеоперационного периода и не расцениваются как осложнения. При выполнении нашего исследования макрогематурия сохранявшаяся в течение 3-х суток, была зафиксирована у 17 пациентов ($2,96 \pm 0,03\%$ случаев).

Оценка размеров и плотности конкрементов у пациентов, которым проводились сеансы ДУВЛ, показала, что в клинической группе пациентов, у которых не было геморрагических осложнений, размеры конкрементов в среднем составляли 18 [8; 26] мм. Данные, отражающие размеры и плотность конкрементов представлены в таблице 7.

Таблица 7. - Характер конкрементов у пациентов, которым проводились сеансы ДУВЛ

Характеристики конкремента	Без осложнений n=541	Макрогематурия в течение 3-х суток n=17	Субкапсулярная гематома n=11*	Паранефральная гематома n=5*
Размер камня, мм в диаметре	18 [8; 26]	24 [12; 32] p=0,612	26 [14; 29]	18 [10; 24]
Плотность камня, ед. НУ	764 [656; 960]	1052 [1010; 1240] p<0,001	1089 [1035; 1310]	1080 [1030; 1150]
Оксалатные камни, %	461 $85,21 \pm 1,53\%$	15 $88,24 \pm 5,10\%$	9 $81,82 \pm 6,13\%$	5 100%
Уратные камни, %	80 $14,79 \pm 1,53\%$	2 $11,76 \pm 3,09\%$	2 $18,18 \pm 3,03\%$	-

p – различие с группой пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода.

* - число наблюдений недостаточно для статистического анализа.

После проведения уретероскопии или контактной литотрипсии (КЛТ) геморрагические осложнения были выявлены у 24 пациентов ($9,92 \pm 1,92\%$ случаев), при этом у 14 пациентов ($5,79 \pm 1,60\%$) регистрировалась транзиторная макрогематурия, а у 10 пациентов ($4,13 \pm 1,15\%$) – устойчивая гематурия. Уретероскопия и литоэкстракция мелких камней мочеточников в 3 случаях ($8,11 \pm 4,49\%$) сопровождалась транзиторной макрогематурией. При перкутанной нефролитотомии геморрагические осложнения наблюдали у 29 пациентов ($8,84 \pm 1,66\%$ случаев), в том числе у 14 пациентов ($4,27 \pm 1,26\%$) – транзиторную макрогематурию, у 10 пациентов ($3,05 \pm 0,95\%$) – устойчивую макрогематурию и у 5 ($1,52 \pm 0,68\%$) – кровотечение в области послеоперационной раны. Уретеролитотомия только в 2 случаях была осложнена кровотечением. При этом у одного пациента выявили устойчивую

макрогематурию, а у другого наблюдалось кровотечение в области операционной раны. Пиелолитотомия в 2 случаях была осложнена кровотечением из послеоперационной раны, в 2 случаях – устойчивой макрогематурией и в 1 случае – транзиторной макрогематурией.

Таким образом, выбор оперативного вмешательства может влиять на характер возможного осложнения в послеоперационном периоде. Например, осложнения, возникающие в результате проведения дистанционной литотрипсии, могут быть связаны с процессом фрагментации камня, а осложнения воспалительного характера наиболее часто проявляются бактериурией и развитием серозного пиелонефрита. Фактором риска в развитии геморрагических осложнений может быть гипокоагуляционный синдром, часто диагностируемый уже в предоперационном периоде. Высокий процент осложнений, сохраняющихся в послеоперационном периоде при лечении уrolитиаза, диктует необходимость поиска диагностически значимых факторов риска.

Разработка способа прогноза развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с уrolитиазом

В целях определения диагностически значимых признаков, статистическому анализу подвергнуто 45 предполагаемых факторов риска послеоперационного кровотечения, в том числе 2 немодифицируемых фактора – возраст и пол. В качестве анамнестических факторов риска рассматривались следующие: рецидивный уrolитиаз, кровотечения в анамнезе, макро- и микрогематурия в текущем эпизоде заболевания. По данным предоперационной КТ, рентгенодиагностических исследований, изучались факторы состояния уродинамики, наличие гидронефроза и характеристики конкремента, локализации, размера и конфигурации, а также их плотность (в единицах Хаунсфилда - HU). В числе факторов риска учитывались результаты развернутого общего анализа крови (число эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина, лейкоцитарная формула, число тромбоцитов, СОЭ и др.), биохимического анализа крови (уровень глюкозы, альбумина, электролитов, креатинина, билирубина) и мочи (суточный диурез, удельный вес, прозрачность, реакция и рН, протеины, лейкоциты, эритроциты, солевой фон).

В группе факторов, непосредственно связанных с риском кровотечения у пациентов, такие показатели системы гемостаза, как количество тромбоцитов, АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО и фибриноген анализировались углубленно.

В результате были выявлены наиболее встречаемые факторы риска развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде, представленные в таблице 8.

Таблица 8 - Частота встречаемости изучаемых факторов риска у обследованных больных

Изучаемый фактор риска	Группа 1.1 (n=996)	Группа 1.2 (n=96)
Наличие рецидивного уролитиаза в анамнезе	159 (15,9%)	74 (77,1%) p <0,001
Кровотечение в анамнезе	201 (20,2%)	32 (33,3%) p <0,001
Размер конкремента ≥ 5 мм	103 (10,3%)	39 (40,6%) p <0,001
Плотность конкремента ≥ 400 ед. НУ	65 (6,5%)	27 (28,1%) p <0,001
АЧТВ ≥ 40 сек.	411 (41,3%)	52 (54,1%) p =0,034
ПВ ≥ 15 сек.	704 (70,7%)	81 (84,4%) p =0,056
ТВ ≥ 16 сек.	197 (19,8%)	69 (71,9%) p <0,001
Тромбоциты $\leq 200 \cdot 10^{12}$	458 (45,9%)	48 (50,0%) p <0,001
Наличие гематурии	347 (34,8%)	44 (45,8%) p <0,001

Наличие взаимосвязи между отдельными признаками (факторами риска) устанавливали с помощью однофакторного корреляционного анализа (Rs). Для определения влияния независимых переменных в условиях непараметрического распределения использовали многофакторный анализ (Factorial ANOVA). Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности изучали при помощи множественного регрессионного анализа, вычисляли коэффициенты корреляции (r) Спирмена, и уровни их значимости (таблица № 9).

Таблица 9 – Корреляционная связь факторов риска и геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде при уролитиазе

	Показатель	значимость (p)	коэффициент корреляции Спирмена	связь
1	Наличие рецидивного уролитиаза в анамнезе	0,007	0,379	средняя
2	Кровотечение в анамнезе	0,003	0,472	относительно сильная
3	Размер конкремента ≥ 5 мм	0,001	0,611	сильная
4	Плотность конкремента ≥ 400 ед. НУ	0,001	0,723	сильная
5	АЧТВ ≥ 40 сек.	0,008	0,395	средняя
6	ПВ ≥ 15 сек.	0,012	0,369	средняя
7	ТВ ≥ 16 сек.	0,017	0,314	средняя
8	Тромбоциты $\leq 200 \cdot 10^{12}$	0,045	0,273	средняя
9	Наличие гематурии	p<0,001	0,531	относительно сильная

Примечание: * – связь имеет статистическую значимость, если $p < 0,05$

Применение различных методов статистического анализа позволило определить диагностически значимые факторы риска геморрагических осложнений оперативного лечения МКБ, которым были присвоены баллы.

В целях формирования прогноза полученные баллы суммировались, пороговым значением было определено 8 баллов, то есть, если у пациента в

результате подсчета количество баллов было меньше 8, то риск развития кровотечения оценивался как низкий, а если баллов было 8 и больше, то риск кровотечения после операции оценивался как высокий. Примеры балльной оценки риска развития послеоперационных геморрагических осложнений по наиболее весомым факторам риска представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Факторная оценка риска геморрагических осложнений оперативного лечения МКБ (факторы риска - в соответствующих единицах измерения, оценка - в баллах)

Факторы риска	Баллы			
	0	+1	+2	+3
Рецидивный уролитиаз	нет	нет	+	-
Кровотечение в анамнезе	нет	нет	нет	+
Размер конкремента, мм	до 5	5-10	10-20	более 20
Плотность конкремента, ед. НУ	до 400	400-600	600-1000	свыше 1000
АЧТВ, сек.	до 40	40-42	более 42	-
ПВ, сек.	до 15	15-17	более 17	-
ТВ, сек.	до 16	16-19	более 19	-
Тромбоциты, $\cdot 10^{12}$	более 200	170-200	менее 170	-
Гематурия	отсутствие	эпизоды микрогематурии	постоянная микрогематурия	макрогематурия

Апробация разработанного способа прогноза риска послеоперационного кровотечения показала высокие показатели диагностической значимости: точность составила 96,5%, чувствительность – 92,3%, специфичность – 97,1%, прогностическая значимость положительного результата – 91,2%, прогностическая значимость отрицательного результата – 94,8%.

На основе результатов проведенного статистического анализа был разработан компьютерный программный модуль «Способ прогнозирования развития геморрагических осложнений послеоперационного периода у больных с мочекаменной болезнью» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019611648 от 30.01.19).

Программный модуль скрининг-прогноза позволяет быстро и эффективно оценить индивидуальную клиническую ситуацию, выбрать оптимальный способ оперативного лечения МКБ и предоперационной профилактики кровотечений.

Сферой применения предложенного программного модуля является практическое звено здравоохранения, в частности, урология. Условия применения программы: пациенты старше 18 лет обоего пола, имеющие МКБ, поступившие для проведения плановой операции, для оценки риска развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

На основе полученных данных нами был разработан алгоритм, учитывающий риск развития кровотечения в раннем послеоперационном периоде у пациентов с уrolитиазом. При прогнозировании низкого риска развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде хирургическая тактика не изменяется. Однако, у пациентов с прогнозируемым высоким риском развития осложнений требуется изменить тактику лечения согласно преваляированию следующих признаков, рисунок 2.



Рисунок 2 – Алгоритмы выбора лечебно-диагностической тактики у пациентов с уrolитиазом, с учетом риска развития геморрагических осложнений

Особенности коагуляционного звена гемостаза у пациентов в зависимости от риска развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде

Следующий этап исследования включал набор клинических групп исследования для выявления особенностей развития нарушений в коагуляционном звене гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Было создано две группы: 2.1 (n=30) пациенты с уrolитиазом, с благоприятным течением послеоперационного периода и группа 2.2 (n=30) пациенты с уrolитиазом, послеоперационный период у которых осложнился развитием геморрагических осложнений различного характера. Данные показателей коагуляционного звена гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью в предоперационном периоде представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Показатели коагуляционного звена гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью в предоперационном периоде

Показатели	Контрольная группа	Группа 2.1	Группа 2.2
АЧТВ, сек.	28,0-34,0	24,2 [21,9; 26,4] p ¹ <0,001	42,7 [39,6; 44,1] p ¹ <0,001 p ² <0,001
ПВ, сек	12,1	11,0 [9,5; 13,1] p ¹ =0,051	16,6 [14,3; 18,7] p ¹ <0,001 p ² <0,001
ТВ, сек	9,0-14,0	15,8 [14,7;17,8] p ¹ <0,001*	22,8 [19,1;24,7] p ¹ <0,001 p ² <0,001
ПТИ, %	80-100	71 [64,2;78,7] p ¹ <0,001*	113 [100,1;124,3] p ¹ =0,032 p ² <0,001
D-Димер, нг/мл	≤250	150 [123,3;174,8] p ¹ <0,001	179 [132,7;258,3] p ¹ =0,078 p ² =0,046
МНО	2,0-3,0	1,23 [0,88; 1,29] p ¹ <0,001	1,02 [0,93; 1,17] p ¹ <0,001 p ² =0,056
Фибриноген, г/л	2,0-4,0	3,2 [2,8; 4,1] p ¹ =0,027	5,1 [4,3; 6,5] p ¹ <0,001 p ² <0,001
РФМК в плазме, мг/100мл	≥3,5	3,0 [2,6; 3,4] p ¹ =0,054	4,4 [3,3;5,8] p ¹ =0,076 p ² =0,007
Активность антитромбина III,%	80,0-120,0	83,1 [78,5; 85,3] p ¹ =0,076	116,9 [101,1; 123,4] p ¹ =0,043 p ² <0,001
Тромбоциты, тыс/мкл	15,0-400,0	234,2 [212,8; 265,9] p ¹ =0,070	353 [321,8; 377,9] p ¹ =0,051 p ² <0,001
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, спонтанная, % агрегации	0-2,0	0,2 [0,0; 0,3] p ¹ =0,059	0,4 [0,1; 0,6] p ¹ =0,056 p ² =0,064
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, АДФ-индуцированная, % агрегации,	34,0-57,0	17,3 [15,7; 19,9] p ¹ <0,001	42,4 [39,3; 45,9] p ¹ =0,075 p ² <0,001
Протеин С	0,7-1,3	0,82 [0,62; 1,06] p ¹ =0,021	1,05 [0,81; 1,14] p ¹ =0,065 p ² =0,075

p₂ – достоверность различия между показателями контроля и исследуемой группой;

p¹ – достоверность различия между показателями групп 2.1 и 2.2

У пациентов группы 2.1 в послеоперационном периоде РФМК достигало показателя 4,0 [2,5; 4,7] мг/100мл, а также повышение активности факторов свертывания: АЧТВ составил 28,4 [22,3; 31,2] сек.; ПВ - 14,5 [11,9; 16,7] сек.; ТВ - 16,2 [13,1; 18,5] сек.; ПТИ - 83 [67,3; 89,1]%, однако, показатели были статистически не достоверны в сравнении с контрольной группой. Происходило снижение активности D-Димера до 210 [175,1; 237,2] нг/мл. Стимулированная агрегационная активность тромбоцитов снизилась до 23,2 [18,7; 26,4]. Было определено снижение активности антитромбина III 61,2 [52,3; 81,4]%.

При анализе коагуляционного звена гемостаза у пациентов группы 2.2 в послеоперационном периоде обращало на себя внимание наличие высокого уровня тромбинемии (РФМК 4,7 [3,1; 5,9] мг/100мл). Была повышена активность факторов протромбинового комплекса: АЧТВ - 44,6 [37,1; 47,2]

сек., ПВ до 17,3 [15,3; 19,8] сек., ТВ до 25,1 [21,3; 27,6] сек., ПТИ до 117 [103,1; 128,4]%, показатель МНО был снижен и составлял 1,34 [0,97; 1,76]. Фибриногенемия достигла значений 6,2 [4,4; 7,8] г/л. На фоне нормальных значений спонтанной агрегации тромбоцитов 0,7 [0,3; 0,9]% было зарегистрировано снижение агрегационной активности при стимуляции АДФ 32,1 [25,6; 43,5]. Показатель протеина С был в пределах средних контрольных значений, что составило 1,21 [0,94; 1,42].

Развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов в зависимости от риска развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде

Течение патологического процесса находит отражение в изменениях состояния эндотелия сосудистой стенки, обусловлен же данный процесс дисрегуляцией систем, поддерживающих гомеостаз и, в частности, деструктивными эффектами цитокинов и других медиаторов. В оценке дисфункции эндотелия особое внимание уделяется изучению следующих маркеров: феномен блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов, наличие мембран высвобожденных микрочастиц в периферической крови и экспрессия клетками крови и эндотелиоцитами различных рецепторов. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12- Показатели эндотелиальной недостаточности у пациентов с уролитиазом в предоперационном периоде

Показатели	Контрольная группа	Группа 2.1	Группа 2.2
Лимфоциты в состоянии начального блеббинга	5,22 [3,45; 6,29]	5,27 [3,81; 7,23] p ¹ =0,543	7,34 [5,35; 9,67] p ¹ =0,056, p ² =0,067
Лимфоциты в состоянии терминального блеббинга	3,39 [1,72; 4,44]	2,67 [1,70; 4,08] p ¹ =0,612	16,09 [13,87; 19,21] p ¹ <0,001, p ² <0,001
Суммарный блеббинг лимфоцитов	9,25 [6,10; 11,31]	8,25 [6,32; 10,50] p ¹ =0,512	21,03 [18,34; 25,65] p ¹ <0,001, p ² <0,001
Циркулирующие микрочастицы лимфоцитарного происхождения	386 [200; 453]	423 [213; 568] p ¹ =0,432	874 [643; 1095] p ¹ <0,001, p ² <0,001
Лимфоциты активированные CD 38	12,40 [8,82; 15,07]	14,24 [11,32; 16,54] p ¹ =0,467	19,94 [17,35; 22,37] p ¹ <0,001, p ² <0,001
Лимфоциты активированные CD 31	8,14 [6,03; 10,22]	17,89 [15,35; 21,02] p ¹ <0,001	35,08 [29,21; 41,40] p ¹ <0,001, p ² <0,001

p₂ – достоверность различия между показателями контроля и исследуемой группой;

p¹ – достоверность различия между показателями групп 2.1 и 2.2

При анализе данных, полученных в послеоперационном периоде, было выявлено статистически значимое повышение экспрессии лимфоцитами CD38, преобладающее в клинической группе 2.2 (16,28 и 26,14 соответственно). Подобная тенденция была отмечена при экспрессии

лимфоцитами CD31, со статистически значимым повышением в клинической группе 2.2 (26,31 и 43,29 соответственно). Это может свидетельствовать о развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с геморрагическими осложнениями в послеоперационном периоде. Однако, механизмы развития этого состояния различны. CD31 участвует в адгезии лимфоцитов к сосудистой стенке, приводя к локализованному асептическому воспалению сосудистой стенки. CD38 активирует лимфоциты, усиливая продукцию цитокинов и запускает серию апоптических процессов в эндотелиоците, изменяя кальциевый баланс и разрушение эндотелия сосудов.

У пациентов группы 2.1 количество лимфоцитов с интактной плазматической мембраной соответствовало показателям контрольной группы, а количество блеббингирующих лимфоцитов уменьшалось в сравнении с показателями пациентов клинической группы 2.2. При этом отмечалось значительное увеличение (практически в 6 раз) лимфоцитов, находящихся в терминальном блеббинге у пациентов клинической группы 2.2. При регистрации показателя наличия циркулирующих микрочастиц наибольшее количество было зафиксировано у пациентов клинической группы 2.2, 1050 [826; 1558]. Статистически достоверное увеличение показателя было зарегистрировано в клинической группе 2.1 - 796 [663; 852].

Разработка способа прогноза развития воспалительных осложнений у больных мочекаменной болезнью в раннем послеоперационном периоде

Данный этап исследования включал 148 (11,94%) пациентов (группа 1.3). Критерием включения пациентов в исследование было развитие в послеоперационном периоде осложнений воспалительного характера.

В целях определения диагностически значимых признаков статистическому анализу подвергнуто 38 предполагаемых факторов риска развития воспалительных осложнений, в том числе 2 немодифицируемых фактора – возраст и пол. По данным предоперационной КТ, рентгенодиагностических исследований изучались факторы состояния уродинамики, наличия признаков гидронефроза. В числе факторов риска учитывались результаты развернутого общего анализа крови (число эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ и др.), биохимического анализа крови (уровень глюкозы, альбумина, электролитов, креатинина, билирубина) и мочи (суточный диурез, удельный вес, прозрачность, реакция и рН, протеины, лейкоциты, эритроциты, солевой фон).

В группе факторов углубленно анализировались показатели синдрома системной воспалительной реакции: температура тела, тахикардия, тахипное, лейкоцитоз или лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы, появление палочкоядерных нейтрофилов.

В результате были выявлены наиболее встречаемые факторы риска развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде (таблица 13).

Таблица 13 - Частота встречаемости изучаемых факторов риска у обследованных больных

Изучаемый фактор риска	Группа 1.1 (n=996)	Группа 1.3 (n=148)
СОЭ ≥ 20 мм/час	95 (9,54%)	23 (15,54%) p <0,001
ЛИИ $\geq 1,5$	64 (6,43%)	17 (11,49%) p <0,001
Альбумин ≤ 35 г\л	74 (7,43%)	21 (14,19%) p <0,001
Белок в моче $\geq 0,5$ г\л	69 (6,92%)	32 (21,62%) p <0,001
Лейкоциты в моче ≥ 10 в поле зр.	365 (36,64%)	74 (50,00%) p <0,001
Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$	5 (0,50%)	4 (2,70%) p <0,001
Температура тела $\leq 36^{\circ}\text{C}$	235 (23,60%)	25 (16,89%) p =0,025
Тахикардия >90 уд./мин.	15 (1,51%)	5 (3,38%) p <0,001
Тахипноэ >20 /мин.	12 (1,20%)	3 (2,03%) p <0,001
Лейкоцитоз $>12 \cdot 10^9$ /л	3 (0,30%)	4 (2,70%) p <0,001
Лейкопения $<4 \cdot 10^9$ /л	0 (0%)	0 (0%) p <0,001
Палочкоядерные нейтрофилы $>10\%$	4 (0,40%)	3 (2,03%) p <0,001
Нарушение уродинамики	401 (40,26%)	86 (58,10%) p =0,037
Гидронефроз	386 (38,76%)	97 (65,54%) p <0,001

Нами было изучено влияние основных факторов риска на развитие воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде при уролитиазе, данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Корреляционная связь факторов риска и воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде при уролитиазе

	Показатель	значимость (p)	коэффициент корреляции Спирмена	связь
1	СОЭ ≥ 20 мм/час	0,003	0,469	относительно сильная
2	ЛИИ $\geq 1,5$	0,001	0,674	сильная
3	Альбумин ≤ 35 г\л	0,012	0,354	средняя
4	Белок в моче $\geq 0,5$ г\л	0,017	0,312	средняя
5	Лейкоциты в моче ≥ 10 в поле зр.	0,021	0,378	средняя
6	Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$	0,001	0,731	сильная
7	Температура тела $\leq 36^{\circ}\text{C}$	0,014	0,339	средняя
8	Тахикардия >90 уд./мин.	0,004	0,430	относительно сильная
9	Тахипноэ >20 /мин.	0,016	0,298	средняя
10	Лейкоцитоз $>12 \cdot 10^9$ /л	0,001	0,720	сильная
11	Лейкопения $<4 \cdot 10^9$ /л	0,001	0,601	сильная
12	Палочкоядерные нейтрофилы $>10\%$	0,001	0,709	сильная
13	Нарушение уродинамики	0,009	0,375	средняя
14	Гидронефроз	0,011	0,381	средняя

Примечание: * – связь имеет статистическую значимость, если $p < 0,05$

На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования развития воспалительных осложнений послеоперационного

периода у больных с мочекаменной болезнью, основанный на бальной оценке наличия факторов риска (таблица 15).

Таблица 15 - Факторная оценка риска воспалительных осложнений оперативного лечения МКБ (факторы риска - в соответствующих единицах измерения, оценка - в баллах)

Факторы риска	Баллы			
	0	+1	+2	+3
СОЭ, мм/час	≥20	20-40	41-60	≤60
ЛИИ	≥1,5	1,5-2,5	2,5-3,5	≤3,5
Альбумин, г\л	≤35	30-35	25-30	≥30
Белок в моче, г\л	≥0,5	0,5-1,0	1,0-1,5	≤1,5
Лейкоциты в моче, в поле зр.	≥10	10-25	От 25	сплошь
Температура тела ≥38 ⁰ С	-	наличие	-	-
Температура тела ≤36 ⁰ С	-	-	наличие	-
Тахикардия >90 уд./мин.	-	наличие	-	-
Тахипноэ >20 /мин.	-	-	наличие	-
Лейкоцитоз >12*10 ⁹ /л	-	-	наличие	-
Лейкопения <4*10 ⁹ /л	-	-	-	наличие
Палочкоядерные нейтрофилы >10%	-	-	наличие	-
Нарушение уродинамики	-	-	наличие	-
Гидронефроз	-	I ст.	II ст.	III ст.

Баллы суммировали. Проанализировав данные о течение послеоперационного периода у исследуемых пациентов, заключили, что оценка менее 8 баллов по предложенной схеме свидетельствовала о крайне низком риске развития воспалительных осложнений. Оценка 8-17 баллов свидетельствовала о риске развития серозного пиелонефрита, 18-27 баллов – гнойного пиелонефрита, а 28 баллов и выше о риске развития уросепсиса.

На основании полученных данных была разработана программа для ЭВМ («Способ прогнозирования развития воспалительных осложнений послеоперационного периода у больных с мочекаменной болезнью»).

Диагностическая ценность разработанного способа прогноза имеет чувствительность 89,4%, специфичность – 94,4%, точность – 91,2%, прогностическую значимость положительного результата – 87,5%, прогностическую значимость отрицательного результата – 91,2%.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что на основании комплексного исследования можно прогнозировать развитие воспалительных осложнений у пациентов с мочекаменной болезнью в предоперационном или раннем послеоперационном периоде. Результаты прогнозирования, полученные с помощью предложенного способа, целесообразно использовать в лечебной практике для решения задач оценки послеоперационного периода и динамического наблюдения за больным после перенесенной операции по поводу уrolитиаза.

На основе полученных данных нами был разработан алгоритм, учитывающий риск развития воспаления в раннем послеоперационном периоде у пациентов с уrolитиазом. Алгоритм представлен на рисунке 3.



Рисунок 3 – Алгоритмы выбора лечебно-диагностической тактики, учитывающий риск развития воспаления в раннем послеоперационном периоде у пациентов с уrolитиазом

Особенности показателей иммунного звена у пациентов в зависимости от риска развития воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде

Следующий этап исследования включал набор клинических групп исследования для выявления особенностей развития нарушений в иммунном звене и эндотелиальной дисфункции. Было создано две группы: 2.1 (n=30) пациенты с уrolитиазом, с благоприятным течением послеоперационного периода и группа 2.3 (n=30) пациенты с уrolитиазом, послеоперационный период у которых осложнился развитием воспалительных осложнений различного характера.

Оценивая показатели иммунного звена у пациентов группы 2.1 в предоперационном периоде, зарегистрировано незначительное отклонение исследуемых показателей от средних значений контрольной группы. Следует отметить развитие лимфопении как в процентном, так и в абсолютном значениях (p=0,058, p=0,040). Показатели клеточного звена иммунитета находились в пределах средних значений контрольной группы, достоверных различий выявлено не было. Было отмечено незначительное снижение показателей фагоцитарного звена иммунитета на фоне увеличения функционального теста восстановления синего тетразолия. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Показатели иммунного статуса у пациентов с мочекаменной болезнью в предоперационном периоде

Показатели	Контрольная группа	Группа 2.1	Группа 2.3
Лейкоциты, ($\times 10^9/\text{л}$)	5,70 [4,21; 7,55]	6,32 [4,53;8,21] p=0,036	11,52 [9,41; 13,09] p<0,001, p ₁ <0,001
Лимфоциты, ($\times 10^9/\text{л}$)	2,13 [1,82; 3,44]	1,92 [1,34; 2,76] p=0,058	1,31 [0,87; 1,54] p<0,001, p ₁ =0,046
Лимфоциты, %	37,90 [34,18; 45,63]	29,73 [24,81; 33,20] p=0,040	21,62 [18,70; 23,51] p<0,001, p ₁ <0,001
CD3 ⁺ , %	59,32 [57,08; 59,81]	57,24 [52,12; 59,05] p=0,094	34,32 [31,27; 37,12] p<0,001, p ₁ <0,001
CD4 ⁺ , %	32,12 [30,43; 33,34]	28,21 [26,27; 31,56] p=0,042	18,10 [15,32; 21,19] p<0,001, p ₁ <0,001
CD8 ⁺ , %	30,45 [29,23; 32,14]	29,13 [27,50; 33,75] p=0,053	27,07 [24,11; 29,17] p=0,432, p ₁ =0,501
CD16 ⁺ , %	16,64 [16,03; 17,42]	16,20 [14,73; 18,76] p=0,068	12,45 [10,34; 14,05] p<0,001, p ₁ <0,001
CD19 ⁺ , %	13,33 [8,54; 15,10]	13,27 [11,34; 16,80] p=0,097	14,24 [12,67;17,70] p=0,460, p ₁ =0,561
ИРИ	1,15 [1,10; 1,21]	0,94 [0,70; 1,14] p=0,035	0,78 [0,51; 0,93] p<0,001, p ₁ =0,058
ФИ	68,05 [65,91; 75,67]	62,16 [58,24; 79,27] p=0,047	55,21 [51,34; 57,27] p<0,001, p ₁ <0,001
ФЧ	9,44 [8,54; 10,97]	7,34 [5,02; 8,93] p=0,025	6,93 [4,23; 9,02] p=0,045, p ₁ =0,531
НСТ-тест	8,53 [7,42; 9,54]	11,4 [9,47; 13,20] p=0,057	5,24 [3,03; 7,20] p<0,001, p ₁ <0,001

p — статистическая значимость различий с показателями контрольной группы,

p₁ — с показателями группы 2.1.

В исследуемых группах в послеоперационном периоде было зарегистрировано значимое увеличение абсолютного числа лейкоцитов, в группе 2.1 - 12,54 [11,02; 19,67] $\times 10^9/\text{л}$, в группе 2.3 - 15,87 [14,61; 24,62] $\times 10^9/\text{л}$, при этом достоверного различия между группами выявлено не было (p₁=0,701). Особенностью развития воспалительных осложнений при мочекаменной болезни являлось наличие у пациентов признаков лимфопении, при этом в группе 2.3 содержание лимфоцитов было значимо ниже и составляло 0,82 [0,61; 0,90] $\times 10^9/\text{л}$ в сравнении с группой 2.1 (1,42 [1,01; 1,50]) (p₁<0,001). Тенденция сохранялась и при процентном расчете показателя и составила в группе 2.1 28,37 [25,41; 34,76], в группе 2.3 19,62 [16,02; 22,51] p<0,001, p₁<0,001. Уровень Т-лимфоцитов (CD3⁺) у пациентов группы 2.1 не имел значимого отличия от группы контроля и составлял 56,15 [53,61; 57,53]% (p=0,536). А у пациентов группы 2.3 этот показатель составлял 22,51 [20,42; 23,11]% (p<0,001, p₁<0,001). Уровень клеток CD4⁺ был снижен у всех пациентов в группах и составил в группе 2.1 – 24,35 [21,14; 28,43] % (p=0,029), в группе 2.3 14,90 [12,22; 16,15]% (p<0,001,

$p_1 < 0,001$). Уровень CD8+ статистически значимо в группах не различался. У пациентов группы 2.3 наблюдали снижение NK-клеток (CD16+) до 9,82 [7,61; 10,05] % ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$), на фоне незначительного уменьшения показателя в группе 2.1 (15,72 [14,22; 16,85] $p = 0,702$). Популяция В-лимфоцитов (CD19+) не отличалась от нормальных значений в обеих группах пациентов. Снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) было характерно для всех пациентов, однако в группе 2.3 имело место более выраженное его снижение до 0,52 [0,49; 0,59] ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$). Развитие воспалительных осложнений сопровождалось снижением функциональных показателей фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток. Фагоцитарный индекс в группе 2.1 составил 74,63 [68,52; 80,43], $p = 0,724$, а в группе 2.3 - 59,42 [53,51; 63,46] ($p = 0,029$, $p_1 < 0,001$). НСТ-тест у пациентов группы 2.1 составил 12,22 [9,96; 14,70] $p = 0,526$, а в группе 2.3 - 7,53 [3,90; 8,37] $p = 0,397$, $p_1 = 0,052$.

Оценивая динамику изменений показателей иммунного звена у пациентов группы 2.1 следует отметить, что статистически значимого отличия в данных до и послеоперационного периода выявлено не было. Происходило незначительное снижение показателя CD4⁺, на фоне увеличения фагоцитарного индекса.

В послеоперационном периоде у пациентов клинической группы 2.3 было зарегистрировано незначительное снижение абсолютного и процентного содержания лимфоцитов в периферической крови. Отмечалось достоверное снижение показателя CD3⁺ и CD16⁺ ($p < 0,001$), на фоне незначительного уменьшения показателя CD4⁺. Таким образом, происходило незначительное уменьшение иммунорегуляторного индекса. Незначительная фагоцитарная активация была зарегистрирована за счет увеличения показателя НСТ-теста.

Развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов в зависимости от риска развития воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде

При анализе показателей блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов у пациентов группы 2.1 статистически достоверных отличий с показателями контрольной группы выявлено не было. Показатель наличия свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения достоверно не отличался от средних показателей группы контроля (423 [213; 568] $p^1 = 0,432$). Отмечалась незначительное увеличение экспрессии маркера CD38 (14,24 [11,32; 16,54] $p^1 = 0,467$), на фоне достоверного увеличения экспрессии маркера CD31 (17,89 [15,35; 21,02] $p^1 < 0,001$). В группе 2.3 было зарегистрировано увеличение показателей блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов: показатель начальной стадии блеббинга был увеличен до 13,14 [11,45; 15,94] $p^1 < 0,001$, терминального блеббинга - 9,45 [7,21; 12,34] $p^1 < 0,001$ и суммарного блеббинга - 21,56 [18,66; 28,28] $p^1 < 0,001$. Также отмечалось увеличение количества циркулирующих микрочастиц лимфоцитарного происхождения, 631 [423; 827] $p^1 = 0,023$, $p^2 = 0,034$.

Происходило достоверное возрастание экспрессии маркеров CD38 и CD31, 17,30 [15,45; 19,20] и 25,50 [22,14; 28,31] $p^1 < 0,001$, $p^2 < 0,001$ соответственно. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17- Показатели эндотелиальной недостаточности у пациентов с уролитиазом в предоперационном периоде

Показатели	Контрольная группа	Группа 2.1	Группа 2.3
Лимфоциты в состоянии начального блеббинга	5,22 [3,45; 6,29]	5,27 [3,81; 7,23] $p^1=0,543$	13,14 [11,45; 15,94] $p^1 < 0,001 p^2 < 0,001$
Лимфоциты в состоянии терминального блеббинга	3,39 [1,72; 4,44]	2,67 [1,70; 4,08] $p^1=0,612$	9,45 [7,21; 12,34] $p^1 < 0,001 p^2 < 0,001$
Суммарный блеббинг лимфоцитов	9,25 [6,10; 11,31]	8,25 [6,32; 10,50] $p^1=0,512$	21,56 [18,66; 28,28] $p^1 < 0,001 p^2 < 0,001$
Циркулирующие микрочастицы лимфоцитарного происхождения	386 [200; 453]	423 [213; 568] $p^1=0,432$	631 [423; 827] $p^1 = 0,023 p^2 = 0,034$
Лимфоциты активированные CD38	12,40 [8,82; 15,07]	14,24 [11,32; 16,54] $p^1=0,467$	17,30 [15,45; 19,20] $p^1 < 0,001 p^2 = 0,028$
Лимфоциты активированные CD31	8,14 [6,03; 10,22]	17,89 [15,35; 21,02] $p^1 < 0,001$	25,50 [22,14; 28,31] $p^1 < 0,001 p^2 < 0,001$

p^2 – достоверность различия между показателями контроля и исследуемой группой;

p^1 – достоверность различия между показателями групп 2.1 и 2.3

Характеризуя показатели блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов у пациентов с уролитиазом в послеоперационном периоде, следует отметить, что в группе 2.1 содержание клеток в состоянии начального блеббинга было в 1,5 раза выше, чем у лиц контрольной группы, в группе 2.3 этот показатель превышал показатель группы контроля в 3 раза и составил 15,92 [13,20; 17,01]%. Наиболее выраженные отличия наблюдали по показателю терминального блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов, в группе 2.1 этот показатель составил 8,55 [6,98; 12,04]% ($p < 0,001$), в группе 2.3 он был в 7 раз выше показателя группы контроля и составил 21,93 [17,67; 30,45]% ($p < 0,001$). Повышение суммарного блеббинга происходило преимущественно за счет лимфоцитов в состоянии терминального блеббинга в обеих группах, при этом в группе 2.1 этот показатель составил 16,23 [11,84; 22,91] $p^1=0,117$, в группе 2.3 – 38,12 [31,07; 46,55]% ($p < 0,001$). Было зарегистрировано достоверное увеличение показателя наличия циркулирующих микрочастиц лимфоцитарного происхождения в обеих группах, 796 [663; 852] и 835 [623; 1069] $p^1 < 0,001$ соответственно. Отмечалось возрастание экспрессии CD38, в группе 2.1 показатель составил 16,28 [9,28; 19,15] $p^1 = 0,654$ и в группе 2.3 - 25,09 [21,95; 28,34] $p^1 < 0,001$. Однако экспрессия маркера CD31 была более выраженная и регистрировалась на показателях 26,31 [21,34; 30,68], 34,58 [31,21; 37,48] $p^1 < 0,001$ соответственно.

Отличительным фактором является увеличение количества лимфоцитов в состоянии терминального блеббинга у пациентов с развитием воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде, свидетельствующее о выраженном апоптозе иммунных клеток. Возрастание экспрессии CD38 и CD31 позволяет сделать вывод о развитии эндотелиальной дисфункции при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с уролитиазом.

Особенности показателей микрофлоры мочи у пациентов в зависимости от риска развития воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде

Анализируя данные посева мочи у пациентов группы 2.1 в предоперационном периоде, выявили, что у большинства больных высевался тот или иной микроорганизм, посев был стерилен у 3 (10,0%). При положительном посеве в основном преобладала грамотрицательная флора, на долю которой пришлось 63,3%. Грамположительная флора была выявлена в 23,3%, не было обнаружено грибов. На долю микробных ассоциаций пришлось 1 (3,3%) (таблица 18).

Таблица 18- Микробный спектр у пациентов с уролитиазом в предоперационном периоде

Возбудитель	Группа 2.1	Группа 2.3
<i>Escherichia coli</i>	8 (26,6%)	9 (30,0%) p =0,037
<i>P. mirabilis</i>	2 (6,6%)	3 (10,0%) p =0,023
<i>Klebsiella pneumonia</i>	4 (13,3%)	1 (3,3%) p <0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (6,6%)	2 (6,6%)
<i>S. haemolyticus</i>	6 (20,0%)	6 (20,0%)
<i>Streptococcus D</i>	1 (3,3%)	1 (3,3%)
<i>E. faecalis</i>	3 (10,0%)	4 (13,3%) p =0,029
Дрожжеподобные грибы	0 (0%)	1 (3,3%) p =0,034
Микробные ассоциации	1 (3,3%)	3 (10,0%) p <0,001
Посев стерилен	3 (10,0%)	0p <0,001

При анализе микрофлоры мочи в послеоперационном периоде выявлено, что динамика видового состава микроорганизмов в клинических группах отличается. В группе 2.1 увеличилось количество стерильных посевов до 7 (48,3%), что позволяет судить об эффективности проводимого комплексного лечения уролитиаза. Количество посевов с наличием микробных ассоциаций было 4 (13,3%), а дрожжеподобные грибы высевались в 2 (6,6%) случаев. Изучение видового состава условно-патогенных бактерий в общей структуре выделенных микроорганизмов выявило преобладание грамотрицательных микроорганизмов, доля которых составила 10 (33,3%) случаев, на долю грамположительной флоры приходилось 7 (23,3%). Данные представлены в таблице 5.9.

Энтеробактерии были представлены следующим видовым составом: *Enterobacter faecalis* – 2 (6,6%), *Klebsiella pneumonia* – 2 (6,6%) и *Escherichia coli* – 4 (13,3%) и *Proteus mirabilis* – 1 (3,3%). В 1 (3,3%) высевалась

Pseudomonas aeruginosa – 1 (3,3%). Грамположительная флора была представлена *Streptococcus* - 3 (10,0%) и *S. Haemolyticus* – 4 (13,3%).

В микробном пейзаже мочи пациентов группы 2.3 выявлены стерильный посев у 1 (3,3%) пациента, преобладала грамотрицательная флора, на долю которой пришлось 17 (56,6%) случаев. Грамположительная флора высевалась 4 (13,3%) случаев, дрожжеподобные грибы были выявлены в 2 (6,6%) и на долю микробных ассоциаций пришлось 6 (20,0%).

Анализ видового состава микрофлоры показал, что в структуре грамотрицательных бактерий ведущее место продолжали занимать бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, преимущественно *E. coli* – 11 (36,6%) от общего числа выделенных микроорганизмов. На долю *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter faecalis* приходилось 1 (3,3%) и 2 (6,6%) соответственно, *Proteus mirabilis* – 1 (3,3%). Грамотрицательная флора также была представлена *Pseudomonas aeruginosa* – 2 (6,6%). Грамположительная флора была представлена *S. haemolyticus* в 3 (10,0%) случаях и *Streptococcus* в 1 (3,3%) случае.

Отличительным моментом является увеличение числа посевов с наличием *Escherichia coli* в группе 2.3 ($p < 0,001$) и уменьшение посевов с *Streptococcus* ($p < 0,001$); увеличение количества микробных ассоциаций в группе 2.3 и возрастание стерильных посевов в группе 2.1 в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Изучена частота возникновения осложнений и особенности течения послеоперационного периода в хирургии мочекаменной болезни, которые характеризуются развитием осложнений воспалительного характера у 148 пациентов ($11,93 \pm 0,92\%$), геморрагического характера от 8,11% до 13,33% в зависимости от оперативного вмешательства, на долю других неспецифических осложнений послеоперационного периода пришлось 1,45%.

2. Факторами риска развития осложнений геморрагического характера являются: рецидивный уролитиаз, кровотечения в анамнезе, макро- и микрогематурия в текущем эпизоде заболевания, данные предоперационной КТ, рентгенодиагностических исследований (состояние уродинамики, наличие признаков гидронефроза и характеристики конкремента-локализации, размера и конфигурации, а также их плотность), показатели системы гемостаза (количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, МНО). На развитие осложнений воспалительного характера в хирургии МКБ значимое влияние оказывают следующие факторы: состояние уродинамики, наличие признаков гидронефроза; результаты развернутого общего анализа крови (число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ), уровень альбумина, протеинурия, лейкоцитурия; выраженность системной воспалительной реакции.

3. Разработанный способ прогноза развития геморрагических осложнений при хирургическом лечении мочекаменной болезнью, обладает точностью 96,5%, чувствительностью – 92,3%, специфичностью – 97,1%, прогностической значимостью положительного результата – 91,2%, прогностической значимостью отрицательного результата – 94,8%.

4. Разработанный способ прогноза развития воспалительных осложнений при хирургическом лечении мочекаменной болезнью обладает чувствительностью 89,4%, специфичностью – 94,4%, точностью – 91,2%, прогностической значимостью положительного результата – 87,5%, прогностической значимостью отрицательного результата – 91,2%.

5. Высокий риск развития геморрагических осложнений у пациентов с уролитиазом характеризуется изменениями в коагуляционном звене гемостаза в виде хронической гиперкоагуляции, с отсутствием острой тромбинемии, умеренным повышением концентрации фибриногена и активности факторов протромбинового комплекса. Эндотелиальная дисфункция обусловлена увеличением экспрессии лимфоцитами CD38 и CD31, возрастанием количества лимфоцитов в терминальном состоянии и свободных микрочастиц лимфоцитарного происхождения в периферической крови.

6. У пациентов с высоким риском развития воспалительных осложнений иммунное звено характеризуется супрессией Т-клеточного звена, затрагивающей Т-хелперы и Т-супрессоры, активацией гуморального звена иммунитета, а также наличием лимфоцитов в состоянии терминального блеббинга.

7. Были разработаны и включены в клиническую практику алгоритмы выбора лечебно-диагностической тактики, учитывающий риск развития кровотечения и воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с хирургическим лечением уролитиазом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Неблагоприятное течение послеоперационного периода в хирургии уролитиаза характеризуется наличием следующих предикторов, специфичных для осложнений геморрагического характера, таких как рецидивный уролитиаз, кровотечения в анамнезе, макро- и микрогематурия в текущем эпизоде заболевания, данные предоперационной КТ, рентгенодиагностических исследований (состояние уродинамики, наличие признаков гидронефроза и характеристики конкрементов - локализации, размера и конфигурации, а также их плотность), показатели системы гемостаза (количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, МНО).

2. Высокий риск развития послеоперационных осложнений воспалительного характера в хирургии мочекаменной болезни определяется наличием комплекса следующих факторов: состоянием уродинамики,

наличием признаков гидронефроза; результатами развернутого общего анализа крови (число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ), уровне альбумина, протеинурией, лейкоцитурией; выраженностью системной воспалительной реакции.

3. Использование компьютерных программ прогнозирования развития геморрагических или воспалительных осложнений послеоперационного периода в хирургии мочекаменной болезни позволяет определить прогноз развития осложнений, устранить факторы риска и профилактировать возможное осложнение.

4. При выполнении оперативных вмешательств у пациентов с уролитиазом в предоперационном периоде с целью профилактики риска развития воспалительных или геморрагических осложнений необходимо использовать разработанные лечебно-диагностические алгоритмы, позволяющие оптимизировать необходимость дополнительной лабораторно-инструментальной диагностики и определить способ оперативного пособия и его этапность.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Бережной, А.Г. Раневой диализ в лечении деструктивной формы пиелонефрита/ Ф.П. Капсаргин, А.В. Романенко, Л.Ф. Зуева [и др. в т.ч. А.Г. Бережной] // Сборник материалов I конгресса урологов Сибири. - Кемерово - 2012.- С. 135-137.

2. **Бережной, А.Г.** Топографо-анатомическое обоснование использования оперативного доступа к почке / А.Г. Бережной, Е.В. Дябкин, Ф.П. Капсаргин [и др.] // **Новости хирургии.** – 2012. – № 4. – С. 75-80.

3. Бережной, А.Г. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений при перкутанных операциях по поводу камней почек / А.Г. Бережной, Ф.П. Капсаргин, М.П. Мылтыгашев [и др.] // Сборник материалов V межрегиональной научно-практической конференции урологов Байкальского региона Актуальные вопросы оперативной урологии, онкоурологии.- Чита. - 2012. - С. 4-5.

4. Бережной, А.Г. Воспалительные осложнения при проведении эндоурологических операций по поводу МКБ и их профилактика / А.Г. Бережной, Л.Ф. Зуева, Е.А. Алексеева [и др.]// Сборник II Конгресса урологов Сибири с международным участием. - Томск. -2013. – С. 29-30.

5. Бережной, А.Г. Применение анатомически обоснованного оперативного доступа к верхней трети мочеточника при мочекаменной болезни / А.Г. Бережной, Ф.П. Капсаргин, Е.В. Дябкин // Врач-аспирант. – 2013. – № 2.1 (57). – С. 125-130.

6. Бережной, А.Г. Результаты пластических операций при стриктуре пиелоуретрального сегмента / М.П. Мылтыгашев, Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной [и др.] // Сборник II Конгресс урологов Сибири с международным участием. - Томск. -2013. – С. 95-97.

7. Бережной, А.Г. Оперативное лечение камней мочеточников / Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной, Л.Ф. Зуева [и др.] // 40 лет на страже здоровья:

- сб.тр. краев. науч.-практич. конф., посвящ ГКБСМП им. Н.С. Карповича. - Красноярск, ООО Новые компьютерные технологии. - 2013. – С. 177-184.
8. Бережной, А.Г. Особенности лечебной тактики больных нефролитиазом / Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной, Л.Ф. Зуева [и др.] // 40 лет на страже здоровья: сб.тр. краев. науч.-практич. конф., посвящ ГКБСМП им. Н.С. Карповича. -Красноярск, ООО Новые компьютерные технологии. - 2013. – С. 184-190.
9. **Бережной, А.Г.** Современные подходы хирургического лечения мочекаменной болезни / Ф.П. Капсаргин, Е.В. Дябкин, А.Г. Бережной // **Новости хирургии.** –2013. - Т.21., №5.- С. 101-106.
10. Бережной, А.Г. Сравнительный анализ хирургического лечения камней мочеточника / Ф.П. Капсаргин, Е.В. Дябкин, А.Г. Бережной [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2013. - №5. - С. 19-20.
11. Бережной, А.Г. Использование нейронных сетей в выборе метода лечения мочекаменной болезни / Ф.П. Капсаргин, А.В. Ершов, Л.Ф. Зуева [и др. в т.ч. А.Г. Бережной] // Первая краевая. -2015. - Т.58. - №5. – С. 46-47.
12. **Бережной, А.Г.** Применение метода ионной хроматографии в метафилактике мочекаменной болезни / Ф.П. Капсаргин, Ю.В. Юсенко, Л.Ф. Зуева [и др. в т.ч. А.Г. Бережной] // **Сибирское медицинское обозрение.** - 2015. - Т.92. - №2. – С. 41-46.
13. Бережной, А.Г. Применение нейронных сетей в выборе метода лечения мочекаменной болезни / Ф.П. Капсаргин, А.В. Ершов, Л.Ф. Зуева [и др. в т.ч. А.Г. Бережной] // Омский научный вестник. 2015. Т.138. - №1. – С. 68-70.
14. Бережной, А.Г. Опыт симультанных операций в урологии/ Т.В. Черепанова, А.Г. Бережной, М.П. Мылтыгашев [и др.] // Сборник V Конгресса урологов Сибири. Актуальные вопросы урологии. - Красноярск, Тип. КАСС. -2016. – С. 254-256.
15. Бережной, А.Г. Нейронные сети в выборе метода лечения МКБ / А.В. Ершов, Ф.П. Капсаргин, К.В. Симонов [и др. в т.ч. А.Г. Бережной] // Сборник V Российского Конгресса по Эндоурологии и Новым Технологям. -Ростов-на-Дону, ООО Аркол. -2016. – С. 171-172.
16. Бережной, А.Г. Экспертные системы в диагностике заболеваний нижних мочевых путей/ А.В. Ершов, А.Г. Бережной, М.П. Мылтыгашев [и др.] // Slovak International Scientific Journal.- 2016. - №1. – С. 8-11.
17. Бережной, А.Г. Оперативный доступ к почке без рассечения мышц, нервов и сосудов поясничной области / А.А. Залевский, А.Г. Бережной // Символ науки. – 2017. - №6. - С. 142-144.
18. **Бережной, А.Г.** Анализ результатов лечения нефро и уретеролитиаза на современном этапе / А.Г. Бережной, Ф.П. Капсаргин, А.В. Ершов [и др.] // **Уральский медицинский журнал.** -2017. - №3. - С. 90-94.
19. Бережной, А.Г. Анализ результатов ДУВЛ камней почек и мочеточников / Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной, А.В. Ершов [и др.] // Сборник научных трудов VI Конгресса урологов Сибири с международным

участием, Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний - Барнаул. -2017. – С. 45-46.

20. Бережной, А.Г. Результаты эндоурологического лечения пациентов с мочекаменной болезнью / Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной, А.В. Ершов [и др.] // Сборник научных трудов VI Конгресса урологов Сибири с международным участием, Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний - Барнаул. -2017. – С. 46-48.

21. Бережной, А.Г. Экспертные системы в оценке данных урофлоуграмм / А.В. Ершов, Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной [и др.] // Вестник урологии. 2018. Т.6. - №3. – С. 12-16.

22. **Бережной, А.Г.** Ретроспективное исследование инфекционных осложнений у пациентов с мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде / А.Г. Бережной, Ю.С. Винник, А.В. Ершов // **Московский хирургический журнал.** -2018. -Т.4. - №62. - С. 45-50.

23. Бережной, А.Г. Клиническое обоснование эффективности ДУВЛ камней почек с использованием нейронных сетей / Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной, А.В. Ершов [и др.] // Сборник трудов XVIII конгресса Российского общества урологов и российско-китайского форума по урологии. – Екатеринбург. -2018. – С. 116-117.

24. **Бережной, А.Г.** Геморрагические осложнения послеоперационного периода у пациентов с мочекаменной болезнью после дистанционной литотрипсии / Ю.С. Винник, А.Г. Бережной, А.В. Борисов [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2019. - №1. – С. 1-8.

25. **Бережной, А.Г.** Послеоперационные осложнения у больных с мочекаменной болезнью / Ю.С. Винник, А.Г. Бережной, Ф.П. Капсаргин // **РМЖ (Русский Медицинский Журнал). Медицинское обозрение.** – 2019. - №12. - С. 44-47.

26. Бережной, А.Г. Особенности интегральных показателей общего анализа мочи у пациентов с мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде / А.Г. Бережной, Ф.П. Капсаргин, А.В. Ершов // Урологические ведомости.- 2019. -Т.9. - №5. – С. 19-20.

27. Бережной, А.Г. Результаты применения нейросетевых программ при прогнозировании эффективности дистанционной литотрипсии камней почек / А.В. Ершов, Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной // Урологические ведомости.- 2019. -Т.9. - №5. – С. 38-39.

28. Бережной, А.Г. Создание нейросетевой системы поддержки в выборе тактики лечения при мочекаменной болезни / А.В. Ершов, Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной // Урологические ведомости.- 2019. -Т.9. - №5. – С. 39-40.

29. **Бережной, А.Г.** Возможности прогнозирования развития воспалительных осложнений послеоперационного периода у больных с мочекаменной болезнью / Ю.С. Винник, А.Г. Бережной, С.С. Дунаевская [и др.] // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.** – 2019. - №2. – С. 109-113.

30. **Бережной, А.Г.** Возможности прогнозирования развития геморрагических осложнений у пациентов с мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде / А.Г. Бережной, Ю.С. Винник, Ф.П. Капсаргин [и др.] // **Московский хирургический журнал.** - 2019. - Т.1. - №65. - С. 5-9.
31. Бережной, А.Г. Особенности изменений иммунного статуса и блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов при мочекаменной болезни, осложненной пиелонефритом / А.Г. Бережной, Ф.А. Севрюков, Ю.С. Винник [и др.] // Урология. - 2019. - №5. - С. 60-63.
32. **Бережной, А.Г.** Прогнозирование развития воспалительных осложнений у больных мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде / А.Г. Бережной, Ю.С. Винник // **Врач и информационные технологии.** - 2019. - №1. - С. 54-58.
33. Бережной, А.Г. Особенности микрофлоры мочи у пациентов с уролитиазом, осложненным пиелонефритом / А.Г. Бережной, С.С. Дунаевская, М.А. Бережная [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2020. - Т.43, №2. – С. 322-327.
34. **Бережной, А.Г.** Особенности изменений в системе гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью / А.Г. Бережной, С.С. Дунаевская, А.О. Мамонтов [и др.] // **РМЖ (Русский Медицинский Журнал). Медицинское обозрение.** – 2020. - №2. - С. 101-104.
35. **Бережной, А.Г.** Прогнозирование риска геморрагических осложнений оперативного лечения уролитиаза / А.Г. Бережной, Ф.А. Севрюков, Ю.С. Винник [и др.] // **Урология.** - 2020. - №4. - С. 5-9.
36. Бережной, А.Г. Особенности эндотелиальной дисфункции при развитии геморрагических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с уролитиазом / С.С. Дунаевская, А.Г. Бережной, Ю.С. Винник // **Новости хирургии.** – 2020. – Т. 28, №5. – С. 551-557.
37. Бережной, А.Г. Инфекционные осложнения у пациентов с мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде / А.Г. Бережной, А.В. Ершов, Ф.П. Капсаргин // Урология. - 2020. - № S5. - С. 96-97.
38. Бережной, А.Г. Применение нейронных сетей при проведении дистанционной литотрипсии у пациентов с мочекаменной болезнью / А.В. Ершов, А.Г. Бережной, Ф.П. Капсаргин // Урология. - 2020. - № S5. - С. 126-127.
39. Бережной, А.Г. Методика нейронных сетей при прогнозировании ранних послеоперационных осложнений у пациентов с мочекаменной болезнью / А.В. Ершов, Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной // Урология. - 2020. - № S5. - С. 154-155.
40. Бережной, А.Г. Разработка нейросетевого классификатора при выборе метода лечения МКБ / А.В. Ершов, Ф.П. Капсаргин, А.Г. Бережной // Урология. - 2020. - № S5. - С. 155-156.
41. **Бережной, А.Г.** Современные принципы консервативного лечения мочекаменной болезни / А.Г. Бережной, К.В. Сачивко, С.С. Дунаевская // **Современные проблемы науки и образования.** – 2020. - №6. – С. 1-8.

42. **Бережной, А.Г.** Формирование эндотелиальной дисфункции при осложненном течении послеоперационного периода при уролитиазе / А.Г. Бережной, Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская // **Московский хирургический журнал.** - 2020. - Т.73. - №3. - С. 96-102.

43. **Бережной, А.Г.** Изменения экспрессии молекул сосудистой адгезии при мочекаменной болезни / А.Г. Бережной, С.С. Дунаевская // **Современные проблемы науки и образования.** – 2021. - №1. – С. 1-8.

44. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2018665149 «Прогноз развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью» от 03.12.2018 г.

45. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2019611648 «Прогноз развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью» от 30.01.2019 г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

1. АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
2. ДЛТ – дистанционная литотрипсия
3. ИЛГ - индекс соотношения лимфоцитов к гранулоцитам
4. ИСЛ - индекс соотношения сегментоядерных нейтрофилов к лимфоцитам
5. ИСЛМ - индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам
6. ИСНМ - индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам
7. ИСНЛ - индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам
8. КЛТ – контактная литотрипсия
9. КТ – компьютерная томография
10. ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу
11. МКБ – мочекаменная болезнь
12. МНО - международное нормализованное отношение
13. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
14. НСТ-тест - тест восстановления нитросинего тетразолия
15. ПВ - протромбиновое время
16. РОН – реактивный ответ нейтрофилов
17. ТВ - тромбиновое время
18. УЗИ – ультразвуковое исследование
19. СОЭ – скорость оседания эритроцитов
20. ФИ – фагоцитарный индекс
21. ФЧ – фагоцитарное число
22. SIRS – синдром системного воспалительного ответа