

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ УРОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ
РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.А. ЛОПАТКИНА –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР РАДИОЛОГИИ»

На правах рукописи

Роюк Руслан Валерьевич

**Нефролитиаз на фоне сердечно-сосудистых заболеваний: особенности
клинического течения и тактики лечения**

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Яровой Сергей Константинович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОЛИТИАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ССЗ: ТЕКУЩАЯ СТРАТЕГИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1. Общие данные.....	12
1.1. Основные методики оперативного лечения нефролитиаза.....	33
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	49
2.1. Сводные данные по числу включенных в исследования больных.....	49
2.2. Данные о примененной медицинской технике в обследовании и лечении нефролитиаза.....	51
2.3. Описание оперативных методик лечения нефролитиаза и его осложнений у пациентов с сопутствующей ИБС.....	55
2.4. Описание материальной части отдельных исследований.....	64
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ.....	80
3.1. Общие данные.....	80
3.2. Резюме по клинической части.....	87
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО НЕФРОЛИТИАЗА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС.....	88
4.1. Распределение конкрементов по химическому составу.....	88
4.2. Частота рецидивирования нефролитиаза.....	89
4.3. Частота обострений хронического пиелонефрита.....	94
4.4. Гнойно-деструктивный пиелонефрит на фоне хронической сердечно-сосудистой патологии.....	97

4.5. Хроническая болезнь почек/хроническая почечная недостаточность на фоне хронической сердечно-сосудистой патологии ХБП/ХПН	100
4.6. Кардиоренальный синдром в урологической практике	106
4.7. Резюме по клинической части	117
ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	119
5.1. Распределение возбудителей по относительной частоте встречаемости	119
5.2. Чувствительность уропатогенов, выделенных у пациентов с нефролитиазом на фоне ИБС, к основным антибактериальным препаратам	120
5.3. Резюме по клинической части	130
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ МЕТОДИК ЛИТОТРИПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС ПРИ ОДИНОЧНЫХ КАМНЯХ ПОЧЕК	132
6.1. Резюме по клинической части	147
ГЛАВА 7. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕФРОЛИТИАЗА НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС	148
7.1. Резюме по клинической части	152
ГЛАВА 8. ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ССЗ НА ЛИТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА МОЧИ	153
8.1. Общие данные	153
8.2. Воздействие лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности на камнеобразующие свойства мочи	155

8.3. О влиянии кардиотропной терапии на метафилактику нефролитиаза	161
8.4. Резюме по клинической части	168
ГЛАВА 9. АЛГОРИТМ ПО ОКАЗАНИЮ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ НЕФРОЛИТИАЗОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС	170
9.1. Резюме по клинической части	178
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	180
ВЫВОДЫ	187
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	189
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	191
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	193

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) в современной урологической науке занимает одно из центральных мест. Интерес представляет буквально все: от фундаментальных вопросов патогенеза камнеобразования до сугубо прикладных аспектов терапевтического сопровождения оперативных вмешательств на почках и мочевых путях по поводу уrolитиаза. Особое внимание в урологии как отрасли хирургии уделяют совершенствованию методик оперативных вмешательств, направленных на избавление пациента от конкрементов [35, 115].

Другой важнейшей проблемой не только урологии, но и всей современной клинической медицины является коморбидность. Возможных сочетаний различных заболеваний у одного пациента огромное количество, однако практический интерес представляют только сравнительно часто встречающиеся (не казуистические) клинические ситуации, при которых одно заболевание существенно влияет на патогенез другого или накладывает значимые ограничения на выбор лечебной тактики [23, 116].

Одной из таких ситуаций можно считать нефролитиаз у пациента с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), прежде всего — ишемической болезнью сердца (ИБС). Сочетание это, бесспорно, частое. Каждый практикующий врач, причем не только уролог, но и терапевт, и кардиолог, таких пациентов встречал неоднократно.

Тем не менее, несмотря на очевидную клиническую значимость, в научной литературе этот вопрос рассмотрен далеко не всесторонне. В частности, в отдельных публикациях обращено внимание на высокую частоту сопутствующих хронических ССЗ среди пациентов, страдающих нефролитиазом, но конкретные цифры не приведены [168,139].

Сложными и вместе с тем малоизученными вопросами являются особенности патогенеза и клинического течения МКБ у пациентов с сопутствующими ССЗ.

В публикациях Taylor EN et al. (2006), Trinchieri A, Montanari E (2017) и Н.К. Гаджиева соавт. (2018), продемонстрирована ярко выраженная склонность к

мочекиислому камнеобразованию у пациентов с метаболическим синдромом, для которого также характерны артериальная гипертензия (АГ) и ИБС [217, 227, 5].

Информация по особенностям патогенеза и клинического течения нефролитиаза у изучаемой категории пациентов в специальной литературе представлена весьма ограничено. Между тем эти сведения имеют принципиальное значение для практической урологии, так как они во многом определяют подходы к метафилактике камнеобразования.

Не менее важным аспектом являются осложнения нефролитиаза, прежде всего пиелонефрит и хроническая болезнь почек (ХБП). Последняя настолько актуальна у пациентов кардиологического профиля, что в 2008 г. было введено понятие «кардиоренальный синдром» (КРС) — состояние, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа ведет к острой или хронической дисфункции другого [28, 59, 49, 195].

К настоящему времени накопился достаточно большой пласт публикаций, в которых показана прямая корреляционная связь между ХБП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [62, 42, 96, 228]. Однако на природе хронической почечной недостаточности/ХБП в этих работах акцент не сделан. Между тем происхождение почечной недостаточности оказывает заметное влияние на скорость ее прогрессирования, следовательно, и на прогноз пациента. КРС у пациентов с нефролитиазом в литературе не описан совершенно.

Пиелонефрит наблюдают практически у всех пациентов с рецидивирующим нефролитиазом. Нарушение перфузии почки, закономерно наблюдающееся при ССЗ, должно негативно отражаться как на частоте, так и на клиническом течении данного осложнения. Однако в литературе этот аспект упоминается лишь вскользь, а основной акцент сделан на распространении полирезистентных штаммов и сложностях подбора антибактериальных препаратов [46, 76, 104, 232].

Вопросы хирургической помощи при нефролитиазе на фоне ИБС в настоящее время проработаны недостаточно. Имеющиеся статьи и рекомендации этот вопрос освещают не в полной мере. Наибольшие противоречия вызывает выбор оперативной методики. Имеется два принципиально разных подхода: максимально

радикальное одномоментное удаление конкрементов, несмотря на повышенный риск самого вмешательства и анестезиологического пособия, и многоэтапное удаление или разрушение конкрементов с акцентом на безопасность.

Действующие в Российской Федерации нормативные документы, регламентирующие помощь пациентам урологического профиля (приказ 736н МЗ РФ от 08.07.2021; порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "урология от 12.11.2012 №907н), Российские клинические рекомендации по МКБ, а также зарубежные рекомендации не учитывают ни возраста пациентов, ни наличия у них сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы [43, 44, 36, 143, 230].

Вместе с тем и Liu J. et al. (2022), показали, что перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) безопасна и эффективна для пожилых пациентов в возрасте до 70 лет, при этом категория III оценки состояния пациента перед хирургическим вмешательством по ASA была независимым фактором риска послеоперационных осложнений, а наличие коралловидного камня почки – фактором риска для выявления резидуальных камней у пожилых пациентов [167].

При оказании урологической помощи пациентам с нефролитиазом на фоне ИБС медикаментозная терапия играет вспомогательную роль. Ранее упомянутые работы по инфекции мочевых путей также не учитывают сопутствующих ССЗ этих больных.

Очень сложен и недостаточно изучен вопрос влияния кардиотропных препаратов на литогенные свойства мочи. Например, ацетилсалициловая кислота назначается практически всем пациентам с ИБС. Есть публикации, свидетельствующие о наличии у нее урикозурического эффекта, а также о ее негативном влиянии на прогрессирование ХБП [7, 98, 204].

Однако вряд ли эти эффекты ярко выражены. Вероятно, более обоснованными окажутся антиагреганты некислотной структуры.

Неопределенность показаний к различным методикам разрушения мочевых камней у пациентов с сопутствующей ИБС, недостаточная изученность рисков и путей их уменьшения, нерешенные вопросы фармакотерапии демонстрируют

необходимость дальнейших исследований и делают целесообразной разработку алгоритма оказания урологической помощи данной категории пациентов.

Цель исследования

Улучшение качества специализированной урологической помощи пациентам с нефролитиазом, сочетающимся с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Задачи исследования

1. Провести анализ распространенности впервые выявленной МКБ у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы – ИБС, гипертонической болезнью (ГБ), в том числе сочетанием (ИБС и ГБ).
2. Изучить клинические особенности изменения суточных показателей плотности и кислотности мочи как основных предикторов камнеобразования, а также оценить особенности распределения химического состава мочевых камней и предпосылок (факторов риска) нефролитиаза у пациентов с ИБС.
3. Изучить особенности патогенеза и клинического течения наиболее значимых осложнений нефролитиаза (хронический пиелонефрит, ХБП) у пациентов с ИБС.
4. Оценить эффективность, безопасность основных подходов к хирургическому лечению нефролитиаза у пациентов с ИБС.
5. Оценить эффективность основных подходов к антибактериальной профилактике при оперативном лечении рецидивирующего нефролитиаза на фоне ИБС.
6. Изучить влияние медикаментозной терапии ХСН на литогенные свойства мочи.
7. Разработать алгоритм по оказанию специализированной урологической помощи пациентам с нефролитиазом и сопутствующей ИБС, осложненной ХСН.

Научная новизна

1. Исследована распространенность ССЗ среди пациентов, первично поступающих с МКБ.
2. Проанализированы особенности клинического течения нефролитиаза в зависимости от функционального состояния сердечно-сосудистой системы.
3. Исследована частота встречаемости возбудителей рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей у пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС.
4. Проведен подробный анализ частоты встречаемости хронического пиелонефрита в стадии обострения у пациентов с ИБС и его гнойно-деструктивных осложнений.
5. Определена скорость прогрессирования ХБП у пациентов с нефролитиазом при сопутствующей ИБС, осложненной и неосложненной ХСН.
6. Оценены эффективность и безопасность эндоскопических и дистанционной методик литотрипсии у больных с ИБС. Предусмотрены возможности медикаментозной профилактики послеоперационных инфекционных осложнений мочевой системы.
7. Оценено влияние медикаментозной терапии ХСН на биохимические параметры мочи, влияющие на процесс камнеобразования.

Практическая значимость

1. Обоснован выбор оперативной методики для лечения нефролитиаза в зависимости от размеров конкремента и функционального состояния сердечно-сосудистой системы.
2. Оценена возможность применения для лечения ХСН ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 типа в условиях рецидивирующего нефролитиаза и хронического пиелонефрита.

3. Предложена методика медикаментозного воздействия на стенку мочеточника, облегчающая доступ к камню при функционально суженном мочеточнике, что актуально у коморбидных пациентов с ХСН.

4. Разработан алгоритм выбора оперативной методики в зависимости от размера почечного конкремента и его плотности у коморбидного пациента с сопутствующей ХСН.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Повышенная частота нефролитиаза у пациентов кардиологического профиля определяется неблагоприятными суточными колебаниями плотности и кислотности мочи при наличии ХСН.

2. Основное негативное влияние сопутствующей ИБС, осложненной ХСН заключается не в сверхвысокой скорости снижения клубочковой фильтрации, а в сокращении (вплоть до полного отсутствия) периода стабильной почечной функции.

3. При сочетании нефролитиаза и ИБС предпочтительнее одномоментное хирургическое вмешательство с высокой вероятностью полной санации мочевых путей от конкрементов, сопровождающееся более высоким операционно-анестезиологическим риском, чем многоэтапное оперативное лечение с меньшим операционно-анестезиологическим риском на каждом этапе.

4. Кардиотропная терапия оказывает значимое влияние на свойства мочи у больных нефролитиазом, что необходимо учитывать при определении тактики лечения ИБС и метафилактики нефролитиаза.

Статистическая обработка полученных результатов

Полученные в ходе выполнения работы результаты обрабатывали с помощью статистической программы GraphPadPrism 5.0. Для оценки нормальности распределения данных использовали критерии Колмогорова – Смирнова. При несоответствии выборки нормальному распределению использовали непараметрические методы статистики (критерии Манна-Уитни). Уровень

достоверности (вероятность ошибки (p) не более 5% $p \leq 0,05$). Поэтому для статистического анализа использованы непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни).

Публикации по теме исследования

По результатам исследования автором опубликовано 21 печатные работы, в том числе 5 публикаций в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (Web of Science, Scopus), 6 публикаций в журналах, входящих в базу RSCI, 6 публикаций в журналах, входящих в Перечень ВАК, 1 публикация в журналах, научных статей в журналах, входящих в Перечень РУДН, 1 патент на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 9 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 221 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами, 10 рисунками. Библиографический список включает в себя 83 отечественных и 163 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОЛИТИАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ССЗ: ТЕКУЩАЯ СТРАТЕГИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1. Общие данные

Современные данные по эпидемиологии нефролитиаза

По данным Global burden of disease, где отслеживается текущая эпидемиологическая ситуация более чем по 100 нозологиям в 195 странах мира, в 2019 году МКБ стала причиной смерти 604 000 людей. Заболеваемость нефролитиазом в некоторой степени зависит от пола, расы и среднего возраста населения в стране. Риск выше у мужчин относительно женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 50–69 лет [129].

Отдельные исследования уточняют глобальные данные по эпидемиологии нефролитиаза. Vorumandnia N. et al. (2023), проанализировали огромный массив данных (204 страны за период 1990-2019 гг.) и убедительно показали стойкую мировую тенденцию к росту числа больных разными формами нефролитиаза. Каждые пять лет число таких пациентов увеличивается в среднем на 6,5 %, причем без заметных колебаний относительно региона. При этом эндемичность отдельных областей по нефролитиазу сохраняется. Но и в них рост частоты впервые выявленных случаев заболевания сохраняется [169].

В России общемировые тенденции подтверждаются исследованием Каприна А.Д. и соавт. (2022), который отмечает рост числа зарегистрированных случаев МКБ с 656 911 до 889 891 (35,45%) за период 2005-2019 гг. [21].

Отмеченные негативные тенденции многие исследователи связывают с распространением определенных пищевых привычек, приводящих к избыточной массе тела, нарушению углеводного и пуринового обмена, особенно в сочетании с малоподвижным образом жизни [213, 29].

Связь между метаболическим синдромом, в основе патогенеза которого лежит инсулинорезистентность, и повышенным риском камнеобразования известна более 20 лет. Этот аспект целесообразно подробно рассмотреть в специальном разделе

В зарубежной литературе часто встречаются термины «monogenic cause of nephrolithiasis», а иногда и «nephrocalcinosis». В настоящее время МКБ считается

нозологией с условно неясной этиологией. Предложено много гипотез камнеобразования, но ни одна из них научным сообществом не признана исчерпывающей. Однако в отдельных клинических ситуациях причина формирования мочевых конкрементов сомнений не вызывает. Именно такой, вторичный по отношению к основному заболеванию или биохимическому дефекту, «симптоматический» (то есть выступающий в качестве симптома какой-либо нозологии, отличной от МКБ) нефролитиаз и можно считать имеющим конкретную этиологию (*monogenic cause*). На его долю, по мнению A. Daga et al. (2018), приходится от 11,0 до 15,4% от общего числа пациентов с мочевыми камнями [109].

Среди наиболее частых предпосылок нефролитиаза с известной этиологией традиционно указывается идиопатическая (по сути, генетически обусловленная) гиперкальциурия [222].

Если обсуждается нефрокальциноз, то есть отложение кристаллов солей не в собирательной системе почки, а непосредственно в ее паренхиме (в почечном интерстиции), то этот процесс практически всегда вторичный. Или первичный, но с известной этиологией, например, вследствие генетического дефекта. Классический пример такого условно первичного нефрокальциноза – болезнь Барттера [177, 154].

На фоне тяжелой гиперкальциурии кальцификаты в просвете чашечек и лоханки тоже образуются, однако было бы неверным считать это состояние мочекаменной болезнью [193].

Некоторые факторы риска камнеобразования

Патогенез МКБ (идиопатического нефролитиаза) все еще является предметом научных исследований. Широко известна гипотеза, предложенная ранее Stoller M.L. et al. (2004), где особое внимание уделяется нарушениям микроциркуляции крови на уровне почечных канальцев, тканевой гипоксии и гиперосмолярности мочи. Эти факторы характеризуются траматизацией сосудистой стенки, расстройством тканевой трофики [215].

Однако остановимся на факторах риска. В отличие от общего механизма камнеобразования, в них противоречивости меньше.

Сахарный диабет. Диабет может как предшествовать возникновению нефролитиаза, так и следовать за ним, усугубляя его клиническое течение рецидивами пиелонефрита, более быстрым прогрессированием почечной недостаточности. На фоне активных инфекционно-воспалительных процессов, в том числе и калькулезного пиелонефрита, закономерны эпизоды декомпенсации углеводного обмена. Склонность пациентов с сахарным диабетом к формированию мочевых конкрементов отмечают многие авторы [81, 209].

Повышенный риск развития камней в почках при этих состояниях, вероятно, вторичен по отношению к инсулинорезистентности, которая в свою очередь приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в плазме крови, что нарушает аммониягенез в эпителии проксимальных канальцев. Как следствие, высокая кислотность мочи выступает в качестве фактора риска кристаллогенеза мочевой кислоты и образования мочекислых камней [41].

Ожирение. Это состояние даже при отсутствии сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе выступает в качестве отдельного фактора риска нефролитиаза, что показано в крупном эпидемиологическом исследовании [160]. Общее количество жировой ткани и количество жира на туловище коррелировали со значительным закислением мочи (низким уровнем pH мочи), а также повышенной почечной экскрецией мочевой кислоты. Кроме того, ожирение может провоцировать окислительный стресс и продукцию свободных радикалов в почечной ткани, что может повреждать ее и опосредованно способствовать литогенезу.

Дислипидемия. Различные варианты дислипидемии только недавно стали рассматриваться как фактор риска нефролитиаза. Hung JA et al. (2022) указывают, что гипертриглицеридемия (67–93 мг/дл) была связана с увеличением риска развития МКБ в 1,463 раза, а низкий уровень холестерина ЛПВП (>63 мг/дл) защищал от возникновения МКБ. Кроме того, соотношение холестерина/ЛПВП выше 3,64 было связано с увеличением риска развития МКБ в 1,381 раза.

Таким образом, оптимальное лечение дислипидемии может быть связано с более низким риском развития камней в почках [140].

Метаболический синдром. Комбинация вышеперечисленных факторов риска (сахарный диабет, ожирение, дислипидемия) у одного пациента встречается нередко и с конца 80-х годов объединяется понятием «метаболический синдром». В основе его патогенеза лежит снижение чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину, а также избыточное накопление жировой ткани и атерогенная дислипидемия. При метаболическом синдроме характерны АГ и ИБС. О наличии ярко выраженной причинно-следственной связи между метаболическим синдромом и нефролитиазом (преимущественно мочекиислому) свидетельствуют многие авторы [153, 190, 37, 41].

Среди последних статей можно отметить публикацию Song L et al. (2020), в которой прослеживается тенденция к мочекиислому нефролитиазу у пациентов с метаболическим синдромом. Кроме того, указывается, что риск камнеобразования напрямую определяется выраженностью проявлений метаболического синдрома [212].

Источники сообщают Hood V.L. et al. (2021), дополнительным негативным фактором служит избыточное потребление белка значительной долей таких пациентов. Это дополнительно закисляет мочу и повышает риск перехода мочевой кислоты в твердую форму [135].

Другим возможным механизмом могут считаться атеросклеротические изменения стенки почечных сосудов. Хроническая ишемия почечной ткани создает условия для формирования бляшек Рэндалла – структурных предшественников почечных конкрементов [155].

Курение. Отдельные эпидемиологические исследования представляют курение как независимый фактор риска нефролитиаза. Курение ускоряет окислительные процессы в почечной ткани, что может приводить к ее повреждению и, соответственно, способно запустить процесс литогенеза [138].

Галкина Н.Г. и соавт. (2020) указывают, на более высокую почечную экскрецию кальция, что, по мнению авторов, связано с повышенным поступлением

кадмия при курении [6]. С нашей точки зрения, маловероятно, что курение само по себе в состоянии спровоцировать нефролитиаз, но способствовать реализации уже имеющегося риска другой этиологии может.

Нефролитиаз и сердечно-сосудистые риски

Здесь стоит рассмотреть два варианта: насколько увеличивается риск образования мочевых конкрементов у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и, наоборот, насколько негативно влияет нефролитиаз на течение сердечно-сосудистых нозологий.

Начнем с первого вопроса о «кардиологических» факторах риска развития нефролитиаза.

Баринов Э.Ф. с соавт. (2021) изучил гендерные особенности реактивности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем организма при коморбидности у пациентов с нефролитиазом с АГ и выявил яркие закономерности медикаментозной терапии АГ и рецидива нефролитиаза [3].

Стоит отметить мета-анализ Shang W et al. (2017), который проанализировал 313 222 участника и доказал достоверное увеличение риска АГ на фоне нефролитиаза (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,30-1,56) при значительной гетерогенности между этими исследованиями ($I^2 = 83,5\%$, $P < 0,001$). Анализ чувствительности также продемонстрировал надежность этих результатов [208].

Далее Kim S.Y. et al. (2019) показал, что у пациентов с нефролитиазом был повышен риск ишемического инсульта. При анализе подгрупп эта связь была постоянной у лиц обоего пола среднего возраста в течение периода наблюдения < 1 года [156]. Такая же тенденция прослеживается и в работе Yuan M. et al. (2021) [238].

В связи с этим мы переходим к «сердечно-сосудистым последствиям» рецидивирующего нефролитиаза.

Данные ранее упоминающейся работы Hood, V.L. et al. (2022) подтверждают, что у лиц, имеющих даже незначительные изменения в функциональном состоянии почек, существенно возрастает риск возникновения ССЗ, что негативно отражается на прогнозе вне зависимости от наличия иных факторов риска [135].

Пороговым значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), при достижении которого реализуется высокий риск ССЗ, считается СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² [146]. F. Hung et al. (2014) указывает более конкретные значения: риск острого коронарного синдрома был выше в 3,9 раза при 3-х и более обращениях за помощью по поводу МКБ, а у трети больных после перенесенного инфаркта миокарда, был диагностирован нефролитиаз [141]. В другой работе выявлено повышение 1,18 раза у пациентов с нефролитиазом риска инсульта и ИБС (95% ДИ = 1,11–1,24) и 1,24 раза (95% ДИ = 1,18–1,31) выше, чем у участников контрольной группы. Подгруппы по возрасту и полу показали стабильные результаты. Авторы пришли к выводу, что нефролитиаз связан с повышенным риском инсульта и ИБС [157].

В ходе крупномасштабного канадского исследования, включающего более 3 млн. пациентов в возрасте старше 18 лет, было установлено, что у пациентов с мочекаменной болезнью (то есть идиопатическим нефролитиазом) риск развития острого инфаркта миокарда и инсульта выше по сравнению с лицами, не страдавшими мочевыми конкрементами [170]. Схожие результаты получены коллективом исследователей из Франции, указавшим, что «нефролитиаз относится к раннему маркеру развития ССЗ» [88]. По мнению Nasser A. Dhayat et al. (2023), причинно-следственная связь между нефролитиазом и хроническими сердечно-сосудистыми нозологиями представляется вполне очевидной ввиду сходства условий, благоприятствующих их появлению и прогрессированию [114].

В поисках патогенетической связи между нефролитиазом и ССЗ исследователи обратили внимание на прямую корреляцию между атеросклерозом и рецидивами нефролитиаза. Причем отмечается, что кальцификация сосудов нередко связана с формированием камней фосфатного или оксалатного состава [40].

При вторичных вариантах нефролитиаза с кальциевым составом камней артериальная ригидность не нарушается. Это позволяет предположить, что выявленные изменения характерны только для наиболее распространенного идиопатического кальциевого нефролитиаза [132].

По оценке Patel N.D. et al. (2017), кальцификация брюшной аорты ассоциируется с образованием камней из мочевой кислоты, низким уровнем pH мочи и гипоцитратурией [182]. Довольно дискуссионное утверждение. Вероятно, обсуждаются пациенты с исходным оксалатным нефролитиазом, у которых в ходе обследования выявляется эктопическая кальцификация. И опять появляется вопрос о первичном гиперпаратиреозе, для которого характерно именно такое клиническое течение. Bargagli M. et al. (2021) исследовали химический состав камней и почечную экскрецию солей у коморбидных пациентов, в том числе и с наличием сопутствующих ССЗ. У всех без исключения больных с рецидивами камнеобразования наблюдалась стойко пониженная экскреция с мочой цитрата и магния [92]. Авторы обращают внимание на существенную роль магния и цитрата в патогенезе атеросклеротических бляшек и литогенезе. Эти нарушения могут рассматриваться в качестве общего звена патогенеза нефролитиаза и хронических ССЗ.

Sáenz-Medina J. et al. (2021) указывает, для пациентов с рецидивирующими мочевыми конкрементами характерна эндотелиальная дисфункция, которая выступает фоном и предиктором ССЗ. Важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции играет окислительный стресс, который также актуален для инициации процесса камнеобразования [200].

Наряду с прямым поражением сосудов, существует мнение, что при нефролитиазе сердечно-сосудистые риски реализуются через нефросклероз и ХБП. Развитие АГ и органические изменения сердечно-сосудистой системы при ХБП являются общеизвестными и не требуют критического анализа. Сочетание нефролитиаза и ИБС в крайнем своем проявлении приводит к формированию тяжелой ХБП и ХСН, что обычно трактуется как хронический КРС синдром II типа» [192]. Причем пороговое значение СКФ, за которым стоит прогрессирующий риск сердечно-сосудистых осложнений, довольно высоко – 60 мл/мин. При такой СКФ у большинства пациентов нет клинических проявлений почечной недостаточности, а уровень креатинина повышен лишь незначительно.

Гиперурикемия при метаболическом синдроме

Важным патогенетическим фактором камнеобразования при метаболическом синдроме и, соответственно, входящих в это понятие АГ и ИБС, считается гиперурикемия. В настоящее время все большее внимание обращается на роль мочевой кислоты в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и метаболического синдрома [201, 233].

Мочевая кислота, которая является конечным продуктом обмена пуринов, выводится из организма двумя путями: посредством почечной экскреции и через желудочно-кишечный тракт. Преобладает почечный путь (около 70%) [245].

Chao HH et al. (2008) показали, что высокий уровень мочевой кислоты способен существенно повысить уровень ET-1. Это обусловлено сигнальным путем рецептора инсулина, который формирует связь митоген-активируемой протеинкиназы/внеклеточной сигнал-регулируемой киназы. Именно баланс инсулина в контексте воздействия на эндотелиальную продукцию NO и эндотелина (ЭТ)-1 оказывает решающее влияние на формирование необходимого уровня гемодинамического гомеостаза в здоровых условиях [101].

Доказано наличие прямой зависимости между высоким уровнем мочевой кислоты и формированием ферментативной активности L-аргинин-аргиназы из-за ослабления стимулированной выработки цГМФ в эндотелиальных клетках легочных артерий, что приводит к катаболизму аргинина [243]. Автор отмечает, что гиперурикемия может снижать поглощение аргинина эндотелиальными клетками, что негативно влияет на генерацию оксида азота (NO).

При эндотелиальной дисфункции и поражении коронарных артерий мочевая кислота рассматривается как независимый фактор, способствующий атеросклерозу [145].

АГ, нередко наблюдаемая у пациентов с гиперурикемией, обычно реализуется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, то есть, по сути, является высокорениновой. В ходе исследования взаимосвязи между гиперурикемией и АГ при повышенном плазменном уровне ренина и ангиотензина II доказана высокая эффективность препаратов, влияющих на эту систему [149].

Схожая трактовка патогенетической связи между гиперурикемией и ИБС содержится в статье Головач И.Ю. с соавт. (2020). Гиперурикемия может способствовать развитию и прогрессированию ИБС, вызывая окислительный стресс, окислительную модификацию холестерина липопротеинов низкой плотности, способствуя воспалительным реакциям [9].

Высокий уровень мочевой кислоты может активировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вызывая сильное сокращение сосудов, дополнительно уменьшать почечный кровоток, повышая сопротивление почечных сосудов, особенно в афферентных артериолах [152].

Мочевая кислота может увеличивать выработку многих воспалительных факторов, включая IL-1, IL-6 и С-реактивный белок, тем самым стимулируя воспалительную реакцию и вызывая повреждение канальцев, приводя к гипертрофии клубочков и интерстициальному фиброзу почечных канальцев [245].

Согласно работе Petreski T et al. (2017), многие отмеченные ранее патофизиологические процессы могут быть заторможены или даже заблокированы лозартаном [183]. Также исследуются корреляции между гиперурикемией и ИБС. В ходе мета-анализа проиллюстрирована взаимосвязь между мочевой кислотой и кальцификацией коронарной артерии [163].

Гиперурикемия может быть связана с ХБП. Причем связь существует и прямая (гиперурикемия вторична по отношению к ХБП), и обратная (гиперурикемия выступает как причина ХБП). Второй вариант может быть расценен как подагрическая нефропатия (подагрическая почка). В большинстве случаев ХБП реализуется как тубулоинтерстициальный нефрит неинфекционного типа (классический вариант подагрического нефрита у пациента с высокой экскрецией мочевой кислоты, но без камнеобразования) или инфекционного типа (пиелонефрит, осложняющий мочекислый нефролитиаз) [184].

Осложнения нефролитиаза

Самое частое и закономерное осложнение нефролитиаза – хронический пиелонефрит, в той или иной степени присутствующий практически у всех

пациентов с рецидивирующим нефролитиазом, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний. Однако последние могут оказывать существенное влияние на клиническую картину этого осложнения.

Для адекватной оценки особенностей пиелонефрита в изучаемой клинической ситуации, следует вспомнить основные характеристики, по которым оценивается любое поражение почек:

1. Этиология (иммунная, инфекционная, генетическая, сосудистая и др.);
2. Симметричность поражения почек;
3. Характер течения (прогрессирующий/непрогрессирующий, протекающий с обострениями и ремиссиями или прогредиентно);
4. Скорость прогрессирования/частота и тяжесть обострений.

Теперь рассмотрим изучаемую ситуацию по этим критериям.

1. Этиология пиелонефрита инфекционная, бактериальная. Особенности могут заключаться в наличии возбудителей, характерных именно для этой категории пациентов; в специфическом распределении возбудителей по частотам встречаемости; в распределении возбудителей по чувствительности к противомикробным средствам/частоте выделения штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Пиелонефрит вызывается преимущественно грамотрицательной флорой с разной степенью устойчивости к противомикробным средствам. Грамположительные возбудители: *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. – встречаются редко, хотя регулярно. Они больше характерны именно для коморбидных пациентов с иммунодефицитами. Классическим фоном для грамположительной мочевой инфекции считается декомпенсация сахарного диабета, особенно I типа. Причем, вопреки распространенному представлению, сама по себе глюкозурия, которая может проистекать не только от декомпенсации нарушений углеводного обмена, но и от дисфункции проксимального канальца, а также быть медикаментозно индуцированной, повышенным риском инфекции мочевых путей *de novo* не сопровождается. Насколько характерна атипичная (*de facto* грамположительная) инфекция мочевых путей для пациентов с фоновой кардиологической патологией, научная литература ответ пока не дает. Для ответа

на этот вопрос требуется проведение отдельного исследования. Попутно целесообразно оценить чувствительность выявленной флоры к противомикробным средствам.

2. Хронический пиелонефрит – асимметричная нефропатия, вторичная по отношению к камнеобразованию. Никаких особенностей, проистекающих от наличия у пациента хронической сердечно-сосудистой патологии, здесь не ожидается.

3. Общеизвестно, что пиелонефрит протекает приступообразно до появления участков интерстициального фиброза в почечной паренхиме, после чего характер его течения меняется на приступообразно-прогрессирующий [55].

4. Скорость прогрессирования – самый важный для клинической практики и вместе с тем самый сложный вопрос. Пиелонефриты прогрессируют через обострения. Частота этих обострений должна определяться частотой рецидивирования нефролитиаза, которая у пациентов кардиологического профиля может оказаться выше. Это предположение также требует проверки исследованием.

У пациентов с нефролитиазом в общей популяции, то есть без уточнения сопутствующих заболеваний, риск перехода пиелонефрита из стадии серозного воспаления в гнойно-деструктивный процесс в современной клинической практике сравнительно невысок. Базаев В.В. и соавт. (2019) приводят цифру 0,2%, т.е. один случай на 500 пациентов с острым обструктивным пиелонефритом [13].

При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, например сердечно-сосудистых, вероятность формирования гнойно-деструктивных очагов в почке должна возрасти, однако конкретные цифры в литературе не представлены.

По мере своего развития пиелонефрит, как любая прогрессирующая нефропатия, приводит к фиброзированию поврежденных структур. Клинически это проявляется дефицитом фильтрационной функции почек, реже канальцевыми дисфункциями, ренальной остеодистрофией – тем, что ранее определялось термином хроническая почечная недостаточность. В настоящее время это состояние классифицируется как ХБП.

У пациента, страдающего нефролитиазом и хроническими ССЗ, нередко присутствуют одновременно несколько причин для формирования ХБП: рецидивирующий пиелонефрит, нефрангиосклероз, обструктивная нефропатия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, посттравматическая нефропатия (после ДЛТ, инвазивных оперативных вмешательств).

Самой главной и основной из них в изучаемой клинической ситуации, без сомнения, является рецидивирующий пиелонефрит, тяжелые атаки которого сравнительно быстро приводят к формированию нефросклероза.

Второй по значимости причиной, с нашей точки зрения, выступает нефрангиосклероз. Это симметричная при системной АГ и асимметричная при атеросклерозе, поражающем почечные сосуды (вазоренальной гипертензии), нефропатия, в основе патогенеза которой лежит поражение мелких артерий и артериол почек. Нефрангиосклероз – наиболее частая причина ХБП у пациентов кардиологического, общетерапевтического и даже пульмонологического профиля. До формирования тяжелой почечной недостаточности нефрангиосклероз обычно не имеет клинических проявлений и является находкой при обследовании пациента.

Другие патологические состояния в генезе хронической почечной недостаточности у пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, играют второстепенную роль. Обструкция мочевых путей сама по себе (без инфекционного компонента) приводит сначала к обратимому снижению фильтрационной функции пораженной почки, а затем и к необратимым поражениям почечной паренхимы с исходом в нефросклероз. Термин «обструктивная нефропатия» применяется главным образом в нефрологии, подчеркивая общность патогенеза дефицита фильтрационной функции почек при практически всех условно «урологических» нозологиях. В современных условиях при адекватном наблюдении за пациентом, своевременном дренировании почек в случае развития обструкции мочевых путей вклад этого состояния в генез ХБП незначимый.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит - в данном контексте медленно прогрессирующий симметричный нефрит с преимущественным поражением канальцев и почечного интерстиция в рамках подагрической нефропатии, то есть метаболической (неиммунной и неинфекционной этиологии). Другой, более знакомой урологам, формой подагрической нефропатии является рецидивирующий мочекислотный нефролитиаз. При тяжелых нарушениях обмена пуринов обе вышеупомянутые формы подагрической нефропатии могут сочетаться. Острая подагрическая нефропатия (острая подагрическая почка) – обструкция почечных канальцев кристаллами мочевой кислоты – в урологических клиниках встречается казуистически редко, так как развивается преимущественно при неадекватной кардиотропной терапии на фоне существенного ограничения жидкости или при проведении химиотерапии злокачественных новообразований без соответствующего лекарственного сопровождения. Такие пациенты обычно требуют интенсивной терапии в условиях реанимационных отделений, часто с применением гемодиализа и других методик эфферентной детоксикации [56].

На последнем месте стоит упомянуть ятрогенные посттравматические изменения почек. В настоящее время с развитием малоинвазивных медицинских технологий, совершенствованием хирургических техник, клинически значимая посттравматическая нефропатия вследствие повторных медицинских манипуляций на почке практически не встречается. Тем не менее, повторные контузии почки при ДЛТ, неоднократные механические травмы при открытых и перкутанных вмешательствах могут негативно отразиться на почечной функции.

Дифференцировать эти причины/патологические состояния у конкретного пациента затруднительно, поэтому представляется целесообразным оценивать частоту и выраженность почечной недостаточности в изучаемых группах пациентов, не уточняя ее причины.

Очень важен вопрос о прогрессировании ХБП. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология, несомненно, ухудшает течение ХБП, однако остается вопросом, в чем суть этого ухудшения. Сочетание ХБП и ХСН традиционно трактуется как КРС синдром II типа. Имеется большое число научных публикаций

по КРС, но они носят обзорный характер или рассматривают вопросы патофизиологии этого состояния. Напрашивается предположение о более быстром прогрессировании дефицита фильтрации. Но до каких значений? И какова характеристика зависимости – линейная, логарифмическая или другая? Представляется целесообразным проведение исследования, посвященного зависимости прогрессирования ХБП от наличия и выраженности ХСН.

Антибактериальная профилактика при оперативном лечении нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС

Антибактериальная профилактика с момента своего появления всегда являлась предметом непрерывного обсуждения. Как и любые другие мероприятия, направленные на снижение рисков, антибактериальная профилактика вызывает массу недовольства и нареканий в случае реализации этих самых рисков [198, 164, 175].

Причин для того несколько.

Главная из них – непонимание различий между предотвращением и снижением риска. Антибактериальная профилактика ничего не предотвращает, а лишь снижает риск. Потому сама по себе реализация ни о чем не говорит. Значение имеет лишь частота этой реализации, то есть серия случаев. Минимум три. Их уже нельзя списать на совпадение неблагоприятных факторов.

Вторая причина сложнее для восприятия. Продуктивно можно снижать вероятность только конкретных, четко обозначенных событий. И событие это должно быть как минимум потенциально предотвратимо посредством выбранной методики. Например, перитонит в послеоперационном периоде за крайне редкими исключениями никакого отношения к антибактериальной профилактике не имеет, так как возникает вследствие несостоятельности кишечных анастомозов или ятрогенной травмы, которые, очевидно, не состоят в причинно-следственной связи с ранее назначенным противомикробным средством.

Третья причина состоит в том, что профилактика предполагает экономические затраты, причем немаленькие. Низкая цена современных дженериков вводить в

заблуждение не должна. Препарат придется назначать большому числу пациентов, а реальный эффект он окажет у единиц. Обычно при этом произносят слова о достоверном снижении риска послеоперационных осложнений, например, в два раза. Если выяснится, что речь идет о снижении вероятности осложнения с 10% (частота небольшая, однако неприятная) до 5% (во многих ситуациях это очень хорошая статистика), то стоимость каждого предотвращенного осложнения равна цене 20 (!) полных курсов антибактериальной профилактики. И чем меньше разница в абсолютных частотах, тем экономически менее оправданной становится эта деятельность.

Четвертая причина лежит за пределами медицины. Реализация риска есть почва для претензий и административных разбирательств практически любого уровня. Маловероятно, что проверяющая сторона будет следовать логике пункта 1. Скорее всего, сразу задаст ключевой вопрос: «Что было сделано для предотвращения осложнения у данного конкретного пациента?». И было бы хорошо иметь ответ, отличный от нулевого. Отсюда вывод, что в современных условиях профилактику лучше проводить даже там, где ее целесообразность сомнительна, но как и чем проводить - предмет дискуссии.

При проведении высокотехнологичных операций по поводу нефролитиаза у больных с сопутствующей ИБС антибактериальная профилактика бесспорно нужна. В идеале проводить ее следует согласно антибиотикограмме. Но идеал достижим не всегда, и на практике по ряду причин (обычно не медицинских, а организационно-административных) приходится назначать антибактериальную профилактику в эмпирической режиме. Кроме того, имеется вполне законная, причем нередкая ситуация, когда иначе как эмпирическим путем, противомикробный препарат назначить не получится. Речь идет об отсутствии бактериурии. Пациент хорошо подготовлен или ранее бактериурии у него вообще не было, но это не повод для отказа от профилактики [83].

Если нет антибиотикограммы и ранее пациент не получал противомикробные средства, то показаний к назначению антибиотиков резерва у него нет. Следовательно, выбор должен осуществляться между препаратами нерезервными

(базовыми), имеющими активность в отношении основного возбудителя. В урологии такими традиционно считаются грамотрицательные палочки.

Некоторое значение имеют ранее проведенные многоцентровые микробиологические исследования, которые дают представление о частоте встречаемости основных возбудителей и их чувствительности к противомикробным средствам [38, 65].

Обратимся к фармакологии. Нас интересуют нерезервные противомикробные средства с клинически значимой антиграмотрицательной активностью, в первую очередь, в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*. Если рассматривать фармакологические группы, то это всего четыре варианта: неантисинегнойные цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, ингибиторзащищенные аминопенициллины и фосфомицин. Далее потребуем, чтобы препарат имел парентеральную форму, создавал терапевтическую концентрацию в почке, был экономически доступен.

Среди неантисинегнойных цефалоспоринов III поколения подходят цефотаксим и цефтриаксон, в меньшей степени - недавно появившийся на рынке цефотаксим/сульбактам.

Фторхинолоны могут быть использованы все, кроме норфлоксацина, спарфлоксацина и гатифлоксацина, которые не выпускаются в формах для парентерального введения, норфлоксацин и не дает терапевтическую концентрацию в почечной ткани. В изучаемой ситуации нас интересует только базовый спектр фторхинолонов, потому представители III-IV поколений, обладающие расширенным спектром действия (в сторону *S. pneumoniae* и *Bacteroides spp.* соответственно) и повышенной стоимостью, ничем не лучше II поколения. Считается, что наибольшей антиграмотрицательной активностью среди фторхинолонов обладает ципрофлоксацин, относящийся ко II поколению [27].

Ингибиторзащищенные аминопенициллины амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам отвечают заявленным требованиям и в целом соизмеримы по стоимости и эффективности друг относительно друга.

Фосфомицин может рассматриваться только в парентеральной форме (фосфомицин/натрий). Фосфомицин/триметамол (Монурал и его дженерики) не дает терапевтическую концентрацию в ткани почек и не имеет парентеральной формы, потому в изучаемой ситуации назначен быть не может. Существенное ограничение – цена.

Действующие рекомендации указывают на целесообразность проведения антибактериальной профилактики при перкутанной и ретроградной нефролитотрипсии (РИРХ). Целесообразно лишь однократное введение цефалоспорины или фторхинолона (без уточнения конкретного препарата) [50].

При дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДЛТ) без бактериурии ряд авторов вовсе не рекомендуют проведение периоперационной антибактериальной профилактики [75,12].

В действующих отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, а также в периодической печати специфика назначения противомикробных средств у пациентов с нефролитиазом и сопутствующей ИБС отдельно не рассмотрена. Потому актуальным представляется исследование, которое ответит на сугубо практический вопрос о рациональном выборе препарата для антибактериальной профилактики при проведении нефролитотрипсии у пациента с ИБС.

Почечные эффекты кардиотропных средств

Ключевая проблема оказания помощи любому коморбидному пациенту состоит в потенциальной возможности неблагоприятных лекарственных взаимодействий препаратов, назначенных для лечения двух разных нозологий, а также в необходимости учета фармакологических эффектов с точки зрения не только основного, но и сопутствующих заболеваний.

В современной кардиологической практике используется большое число лекарственных средств разных фармакологических групп и механизмов действия, которые обладают яркими метаболическими эффектами, в том числе и влияющими на процесс камнеобразования. Например, хорошо изучен гипокальциурический эффект гидрохлортиазида, который находит клиническое применение при

метафилактике кальций-оксалатного нефролитиаза и, особенно, идиопатической гиперкальциурии [64]. Однако, гидрохлортиазид и близкий к нему по своим фармакологическим свойствам индапамид склонны снижать СКФ и вызывать гиперурикемию [86].

Напротив, другое исследование, проведенное Dhayat NA et al. (2023), опровергает лечебный эффект гидрохлортиазида. Так, на протяжении 3-х летнего периода наблюдения при приеме гидрохлордиазида в различных дозировках не было выявлено отличий от плацебо в отношении развития симптомных эпизодов кальций-оксалатного нефролитиаза, а вот побочные эффекты, связанные с приемом препарата, были [114].

Умеренное и обратимое снижение клубочковой фильтрации на фоне приема тиазидных диуретиков используется для терапии почечного (нефрогенного) несахарного диабета, а склонность этих препаратов увеличивать сывороточную концентрацию мочевой кислоты плохо сочетается с уратным нефролитиазом [57].

Несколько менее известна способность петлевых диуретиков усиливать почечную экскрецию кальция. Данный эффект востребован при любых гиперкальцемиях (в том числе гиперпаратиреоидного генеза), но возможное негативное влияние на камнеобразование компенсируется высоким диурезом с низкой плотностью мочи.

Ацетилсалициловая кислота в качестве антиагреганта назначается большому проценту пациентов с ИБС. Но любая кислота, вводимая из вне, будет мочу закислять, что при мочекишлом нефролитиазе нежелательно, а при фосфатном, наоборот, целесообразно. Вероятно, при мочекишлом нефролитиазе, более обоснованными окажутся антиагреганты некислотной структуры – клопидогрел, тикагрелор. Данное предположение нуждается в проверке исследованием.

В последние годы в кардиологическую практику стал активно внедряться новый класс препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа (глифлозины). Первоначально разрабатываемые как пероральные сахароснижающие средства, предназначенные для лечения сахарного II типа, они хорошо зарекомендовали себя в качестве диуретиков с осмотическим механизмом

действия. Многочисленные исследования, продемонстрировавшие их позитивное влияние на прогноз пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, легли в основу включения дапаглифлозина в Клинические рекомендации Минздрава России по лечению ХСН [158, 77].

В настоящее время считается доказанным, что глифлозины не провоцируют развитие инфекционно-воспалительных органов мочеполовой системы *de novo*, однако остается вопросом, насколько безопасен этот класс препаратов у пациентов с персистирующей инфекцией мочевых путей, связанной с рецидивирующим нефролитиазом.

Сведения по почечным эффектам кардиотропных лекарственных средств в научной литературе многочисленны, но отрывочны и разрозненны. И самое главное, нет внятных рекомендаций, что предпочтительнее назначить пациенту с сочетанием ИБС и нефролитиаза.

Оперативное лечение нефролитиаза у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Важнейшим вопросом оказания урологической помощи пациентам, страдающим нефролитиазом и сопутствующей ИБС, является выбор оперативной методики. В настоящее время хирургия и урология, являющаяся ее отраслью, развиваются по пути минимизации операционной травмы [166].

Появилась возможность планомерно оперировать тех пациентов, которым ранее хирургическое вмешательство выполнялось лишь по жизненным показаниям. Сами пациенты также несколько изменились. Современные медицинские технологии привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе и сердечно-сосудистыми. В результате коморбидных пациентов больше и они стали составлять значительный пласт в урологической практике [171].

При первом приближении к проблеме хирургических операций на почках и мочевых путях у больных с сопутствующей ИБС появляется множество частных

вопросов с примерной формулировкой «целесообразно ли применить методику ПНЛ для удаления камня лоханки почки размером более 2 см у пациента со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса и ХСН II Б ст». Вариантов сочетания различного вида камней почки, оперативных подходов к их удалению и текущего состояния сердечно-сосудистой системы огромное количество. А ведь этим исходные данные не исчерпываются. Например, можно еще дополнительно учесть функциональное состояние почки и кардиотропную терапию. Тогда число вариантов всевозможных сочетаний станет фантастически большим. Поэтому все эти вопросы следует систематизировать и выделить несколько определяющих.

В настоящее время для лечения нефролитиаза разработано множество оперативных эндоскопических методик и их сочетаний. Разрабатываются и внедряются технологии роботизированной техники удаления камней почек. Открытые оперативные вмешательства никто официально не отменял, но они постепенно отходят в прошлое ввиду своей неконкурентоспособности по соотношению эффективность/безопасность. В крупных урологических клиниках открытые вмешательства по поводу нефролитиаза применяются лишь эпизодически.

Обширный перечень методик затрудняет выбор. Однако его можно существенно упростить, если отметить, что некоторые из них позволяют одномоментно извлечь конкремент из просвета чашечно-лоханочной системы, но сопровождаются механической травмой почки, другие предполагают разрушение камня без механической травмы почки, но требуют нескольких этапов и сопровождаются повышенным риском частичного блока почки и обструктивного пиелонефрита вследствие миграции фрагментов конкремента.

Отсюда следует самый главный, ключевой вопрос: что предпочтительнее для коморбидного пациента — одномоментная операция с гарантированной интраоперационной травмой почки или многоэтапное лечение с существенно более низкой инвазивностью каждого из этапов?

Но что такое «предпочтительнее»? На основании чего «предпочтительнее» и по каким критериям? Уже сейчас очевидно, что ключевой вопрос нуждается в конкретизации.

«Предпочтительность» может определяться только преимуществами по эффективности или по безопасности. Следовательно, нужно сравнивать эффективность и безопасность контактных и дистанционных методик разрушения мочевого камня.

Основной параметр, определяющий эффективность - процент больных, дошедших до конечной точки оперативного лечения нефролитиаза – полной санации мочевых путей от конкрементов.

Дополнительно можно оценить число этапов и/или общую длительность оперативного лечения.

Безопасность традиционно определяется частотой и характером послеоперационных осложнений. Так как объектом исследования являются коморбидные пациенты, страдающие нефролитиазом на фоне ИБС, целесообразно с самого начала условно разделить эти осложнения на «урологические» и «кардиологические».

С «урологическими» осложнениями тоже относительно просто. Если не вдаваться в малозначительные подробности, то это острый пиелонефрит и кровотечения. Можно сделать еще шаг, вспомнив, что от числа и выраженности атак пиелонефрита зависят вероятность появления ХПН и скорость ее прогрессирования.

Ситуация с «кардиологическими» несколько хуже. Каким образом влияет сопутствующая сердечно-сосудистая патология и, в частности, ИБС на выбор оперативной методики для лечения нефролитиаза?

Краткий ответ: только посредством рисков. Наличие ИБС, ГБ, ХСН никак не мешает хирургу выполнять то или иное вмешательство на почке. Теоретически можно сделать даже секционную нефролитотомию в условиях терминальной ХСН. Никаких технических препятствий к этому нет. Ограничения со стороны ИБС в целом определяются только угрозой дестабилизации состояния сердечно-

сосудистой системы. Декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой системы подразумевает переход стабильной стенокардии в нестабильную, появление или прогрессирование сердечной недостаточности, острые нарушения сердечного ритма; в худшем варианте – острый инфаркт миокарда.

Поэтому в ходе исследования нужно оценивать реализацию этих рисков в послеоперационном периоде в зависимости от изначального состояния пациента и примененной хирургической методики.

Перед тем как приступить к описанию основным оперативных методик нефролитиаза следует подчеркнуть, что современная урология постоянно идет по пути малоинвазивных методов лечения МКБ. За последние 10 лет врачами-урологами накоплены знания и опыт, улучшена техника, методология и сокращено количество осложнений. С появлением гибкой уретероскопии расширились показания к эндоскопическим контактными методам лечения. Вместе с тем сбрасывать со счетов неконтактные методы лечения нефролитиаза ни в коем случае нельзя. Рассмотрим более подробно каждый метод лечения по отдельности.

1.1 Основные методики оперативного лечения нефролитиаза

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДЛТ) является безопасным и неинвазивным методом лечения МКБ с начала 1980-х годов. Она является приемлемой для пациентов, поскольку позволяет достичь высокого процента освобождения от камней. По данным Setthawong V et al. (2023), ДЛТ показывает общий высокий процент SFR до 89 % при очевидно низком процентом до 68% при локализации камня в нижней группе чашечки почки [205].

Перед принятием решения о выполнении ДЛТ необходимо обсудить с пациентами все возможные варианты лечения, включая эндоурологические, чтобы выбрать оптимальный метод лечения. Пациенты должны быть тщательно отобраны как с точки зрения безопасности, так и с точки зрения целесообразности эффективности лечения [120, 69].

Однако осложнения и нестандартность применения препятствуют широкому распространению этой методики [1].

Все чаще урологи отдают предпочтение эндоскопическим методам лечения ввиду быстрого избавления от почечных камней. Large T et al. (2019) в США отметили, что к методу ДЛТ в лечении МКБ прибегать стали меньше, так 2003 г. ДЛТ применяли в более половине случаев — 54 %, среди всех хирургических вмешательств по поводу МКБ, а в 2013 г. уже 36,3 % соответственно [159].

Хотя РИРХ и ПНЛ имеют более высокие показатели SFR, особенно при больших камнях (более 2 см), стоит учитывать ожидания и пожелания пациента [107].

Монотерапия ДЛТ может потребовать поэтапных процедур для лечения камней большего объема [15]. Что касается интервалов между повторными сеансами ДЛТ, то в литературе нет четкой доказательной базы, тем не менее при камнях в мочеточнике возможен перерыв между сеансами в течение одного дня [85].

Для прогнозирования эффективности ДЛТ наиболее подходит низкодозная компьютерная томография (НККТ), являющаяся наиболее чувствительным и специфичным методом визуализации для диагностики мочевых камней, особенно пациентам с индексом массы тела ниже 30 с определением плотности камня по шкале Хаунсфилда (HU — Hounsfield units) в единицах [52].

По данным А.А. Шевырина и А.И. Стрельникова, при плотности камней, не превышающих 1000 единиц по HU, эффективность по SFR первичного сеанса ДЛТ составляет 70,2 %, при плотности до 1200 HU — после двух сеансов — 24,5 %, при 1500 HU и выше ДЛТ достигает успеха только у 5,3 % пациентов [80].

К тому же в результате проведения КТ также проводится исследование, позволяющее оценить расстояние между кожным покровом и камнем. В том случае, если расстояние менее чем 9 см, то итоговый показатель эффективности по SFR при ДЛТ будет равен в среднем 79 %, если расстояние превышает 9 см SFR снижается до 57 % [4].

Важное значение придается локализации камня, архитектоники чашечно-лоханочной системы. Доказано, что расположение камня в нижней группе чашечек, а также узкие шейки чашечек этой группы и острый угол между чашечкой и лоханкой почки приводят к снижению эффективности ДЛТ [223, 87, 24].

Следует учитывать также значение параметров работы литотриптора. По результатам мета-анализа, проведенного H.D.Kang et al. (2016), средне- и низкочастотные аппараты для ДЛТ эффективнее высокочастотных при меньшей встречаемости осложнений, основным из которых является гематурия. [151].

Химический состав камня также влияет на эффективность ДЛТ. В литературе мы встретили одно убедительное исследование 2006 г., по данным которого лучшая фрагментация достигнута у камней, состоящих из мочевой кислоты и дигидрата оксалата кальция, чем те, которые состояли из моногидрата оксалата кальция и цистина. Процент успешной фрагментации между этими двумя группами составил от 38 % до 81 % и от 60 % до 63 % соответственно [224].

Инфекции мочевыводящих путей – распространенное осложнение, встречающееся примерно у 5 % пациентов, перенесших ДЛТ [30].

На это влияет бактериурия, часто встречаемая у пациентов с инфицированными камнями, катетерами, нефростомическими трубками и у пожилых людей [199].

Поэтому перед проведением ДЛТ обязательно проводится исследование общего анализа мочи. При наличии бактериурии и пиурии (особенно при положительных показателях на нитриты) необходимо провести антибактериальную санацию мочевыводящих путей с учетом чувствительности выявленного возбудителя к антибиотикам [70].

Удовлетворенность пациентов и их предпочтения в отношении различных методов лечения камней изучены достаточно широко, но до настоящего времени исследования не продемонстрировали четкой предпочтительности того или иного метода лечения. Однако в приоритете все-таки остаются контактные методики литотрипсии [181, 119].

Как и при любой другой операции, для оптимизации результатов ДЛТ решающее значение имеют размер, локализация камня, а также развитие новых методик литотрипсии [178].

Поиск новых физических свойств ударных волн привел к появлению альтернативных вспомогательных методик. Так 2010 году A. Shah et al. (2010), продемонстрировали первый прототип устройства, который использует фокусированный ультразвук. Данная методика получила название «ультразвуковая пропульсия» - «ultrasonic propulsion» (UP) [207].

По предварительным данным, вследствие фокусирования волн UP выявлено целенаправленное перемещение камней размером до 7 мм в 95 % случаев у 65 пациентов на расстояние 3 мм [91].

В последующем Ikeda T et al. (2006), A. D. Maxwell et al. (2015), Chen TT et al. (2020) успешно применили в различных условиях технологию сфокусированного ультразвука волн высокой интенсивности - «Burst wave lithotripsy» (BWL) [142, 84, 102].

Основные отличия BWL от генерации ударных волн на современных аппаратах ДЛТ заключаются в соотношении положительной и отрицательной энергии 1:1 в противоположность от общепринятых параметров 5:1, а также низкой амплитуде волны менее 6,5 МПа против 40,0 МПа. Благодаря этим эффектам образование кавитационных пузырьков сводится к минимуму, что и приводит к контролируемой фрагментации [186]. Немаловажную роль в BWL отводится минимизации ионизирующего излучения, так как контроль за выполнением литотрипсии можно осуществлять под УЗИ контролем [246].

В 2022 г. опубликована первая работа, посвященная сочетанию BWL и UP, продемонстрировавшая наилучшие результаты разрушения камней до фрагментов 2 мм этими методиками. Самым нежелательным осложнением стала транзиторная гематурия [133].

Таким образом, развитие новых направлений в этой области может заставить изменить отношение урологов к ДЛТ и потеснить преимущество эндоскопических методов лечения нефролитиаза.

Перкутанная (мини, ультрамини и микро) нефролитотрипсия

ПНЛ в настоящее время считают «золотым стандартом» при лечении крупных (более 2 см) почечных конкрементов; одним из основных показателей успеха этого варианта лечения МКБ является полное освобождение почки от конкрементов – SFR. По данным мета-анализа, проведенного Kallidonis P et al. (2020) этот показатель варьируется от 83,3 до 100 % [149].

Другое проспективное исследование Wishahi M et al. (2023), показало высокую эффективность стандартной ПНЛ при крупных камнях 2 – 4 см – 85 % против 80% при мини ПНЛ [236].

До сих пор ведутся споры по укладке пациента на операционном столе, методам чрескожного доступа и расширения нефростомического хода, выбору литотриптера, послеоперационному дренированию полостной системы почки, предупреждению и лечению периоперационных осложнений, однако по большинству из этих проблем урологическое сообщество постепенно пришло к консенсусу [134]. Сохраняются и некоторые неточности в терминологии, касающиеся не только названий и этапов оперативных вмешательств, но и номенклатур инструментария.

Результаты постоянного технологического прогресса, появление новейших аппаратных методик во всех направлениях, связанных с лечением МКБ, особенно миниатюризация хирургических инструментов, привела к формированию различных вариантов ПНЛ, различающихся по внешнему диаметру самого инструмента, или кожуха. При стандартном (традиционном) варианте внешний диаметр инструментов составляет 24-30 Ch/Fr [39].

В обзоре S.P. Zanetti et al. (2017) указано, что значительно выросшая популярность минимально-инвазивной ПНЛ (МИП) поможет преодолеть терапевтический разрыв между стандартной ПНЛ и менее инвазивными оперативными методиками — ДЛТ и РИРХ. Кроме того, авторы подробно рассказывают о полном комплекте для мини-ПНЛ, представленном фирмой KARL STORZ (Германия). Набор состоит из жестких металлических волоконно-

оптических нефроскопов и металлических кожухов разных размеров: сверхмалых — XS, малых — S, средних — M и больших — L. Расширение нефростомического хода может быть выполнено как одномоментно, так и постепенно. Возможность перехода от маленького инструмента к более крупному в рамках одного набора (техника «Matrioska») делает этот комплект универсальным, подходящим для лечения практически любого камня [240].

Wright A. et al. (2016) предложили использовать термин мини-перк более конкретно, при размере 14–20 Ch/Fr [237].

К самым миниатюрным инструментам стали относить ультрамини-ПНЛ (11–13 Ch/Fr) и микро-ПНЛ (4,85–10 Ch/Fr) [197, 111, 112].

По мнению авторов, первоначальные результаты внедрения в практику миниатюрных модификаций ПНЛ являются обнадеживающими. Они не только безопасны при лечении камней малого и среднего размера, но и предлагают новые перспективы в лечении МКБ. Многочисленные исследования, проведенные в последнее время, подтверждают этот тезис [218].

Вследствие данных VM Cauni et al. (2023), применивших мини-ПНЛ при лечении 102 пациентов с камнями почек размером до 20 мм, SFR составил 98 % при 6,86 % всех осложнений [100].

По мнению С.В. Попова и соавт. (2021), проанализировавших десятилетний опыт применения микро-ПНЛ, этот вариант чрескожной хирургии предпочтителен для лечения камней почек, размер которых не превышал 1,5 см, поскольку ассоциирован с меньшей интраоперационной кровопотерей, меньшей радиационной нагрузкой на пациента и врача, меньшим койко-днем, а также более высокой частотой бездренажного ведения пациентов [48, 126].

М.Б. Зингеренко, М.А. Газарян и Е.Р. Сапжук (2018), сравнивали результаты чрескожной пункционной нефролитотрипсии и мини-ПНЛ у 22 пациентов пожилого возраста с камнями почек до 3,0 см. Оперативные вмешательства проводились по стандартным методикам, во всех случаях использовался высокомогущный гольмиевый лазер. При этом мини-ПНЛ стала более предпочтительным и безопасным методом за счет меньшей интраоперационной

кровопотери, короткого времени операции и периода госпитализации, что особенно актуально для пациентов пожилого возраста [17].

Другое исследование также показало высокую эффективность мини-ПНЛ для разрушения камней 10-25 мм без вероятности развития послеоперационных осложнений выше уровня III по классификации Clavien-Dindo [180].

Систематический анализ данных статей по безопасности и техническим особенностям выполнения ПНЛ, опубликованных в период с 2010 г. по сентябрь 2023 г., дает основание утверждать, что ПНЛ является безопасной операцией, которую возможно выполнять без ущерба эффективности и безопасности даже в амбулаторных условиях при условии применения микро-ПНЛ, а также пациентам с единственной почкой, пациентам с тяжёлой степенью ожирения и получающим антиагрегантную терапию [33].

Все большую популярность занимают миниатюрные инструменты. При ультрамини-ПНЛ использование так называемой «всевидащей» трехкомпонентной иглы позволяет контролировать и корректировать пункционный путь под визуальным контролем, диаметр нефростомического хода составляет всего лишь 4,85 Ch/Fr. Систематический мета-анализ сравнения ультрамини-ПНЛ с РИРХ дал основание утверждать, что SFR при ультрамини-ПНЛ был значительно выше, чем при РИРХ [147].

Похожее сравнительное исследование, проведенное Zhang B et al. (2020), которое доказало более высокие показатели извлечения от камня почки при микро-ПНЛ, чем РИРХ на фоне сопоставимой частоты осложнений и продолжительности оперативного вмешательства. Тем не менее микро-ПНЛ ассоциирована со снижением уровня гемоглобина и более продолжительной госпитализацией [242].

Систематический анализ Patric Rice и Braskar K Somani, которые из 294 исследований выделили 9 за 2019-2021 годы, посвященные применению лазерных и других эндоскопических методик разрушения камней, при этом три из них были посвящены стандарт-ПНЛ, четыре - мини-ПНЛ и по одному - ультрамини-ПНЛ и микро-ПНЛ пришли к выводу, что чрескожная лазерная ПНЛ хорошо переносится, эффективна и безопасна. Средний SFR составил 91,5 % через 3 месяца, а

осложнения отмечались в виде кровотечения (4,4 %), периренальной гематомы (1,1 %), лихорадки (4,6 %), мочеточниковой/почечно-тазовой травмы таза (2,3 %), гематурии (2,7 %) и инфекции (2,6 %) [191].

Стоит указать другой мета-анализ, выполненный A.F. Awedew et al. (2023), который также выявил высокие показатели SFR в лечении камней нижней группы чашечек, используя мини-ПНЛ, ультрамини-ПНЛ 98 %, 96 % соответственно [89].

Д.С. Горелов и соавт. (2023) считают, что при выборе эффективной тактики лечения резидуальных камней после ПНЛ необходимо учитывать следующие факторы:

- дооперационный прогноз вероятности оставления мелких фрагментов (системы S.T.O.N.E, Guy, STAGHORN, ASC, CROES и др.);
- интраоперационную оценку SFR;
- послеоперационную диагностику оставшихся фрагментов;
- возможные способы удаления резидуальных камней [52].

Однако система оценки сложности почечного камня Сеульского национального университета (S-ReSC) оказалась лучшей по прогнозу скорости достижения SFR после ПНЛ [122].

Диагностическая ценность КТ неоспорима. M. Gokse et al. (2015), изучая чувствительность различных диагностических методов при выявлении резидуальных фрагментов на пьедестале над другими методами визуализации выставил КТ. Чувствительности НДКТ без внутривенного контрастирования у 173 пациентов после ПНЛ составила 100 % вне зависимости от размера камня [131].

Henrique L Lepine et al. (2024) в своем мета-анализе подчеркивают высокую прогностическую ценность использования интраоперационного КТ-сканирования в ПНЛ, показывая значительное увеличение доказательности SFR по сравнению со стандартной флюороскопией и нефроскопией [161].

В последнее время появляются разнообразные технологические новинки и методы, улучшающие результаты ПНЛ: специальные системы активной аспирации; методики комбинированной эндоскопической интраренальной хирургии [244, 165, 235].

Как уже было упомянуто в начале обзора, среднестатистический пациент с нефролитиазом становится старше, в анамнезе у него (учитывая склонность заболевания к рецидивам), как правило, не одно оперативное вмешательство, и не только на почках. Кроме того, он постоянно принимает разнообразные лекарственные препараты по сопутствующим заболеваниям сердечно-сосудистой, эндокринной, респираторной и других систем. В связи с изложенным не будет лишним повторить, что в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход, в последнее время все чаще предполагающий сочетание разнообразных вариантов хирургического лечения нефролитиаза в том числе применение эндоскопической комбинированной интратрениальной хирургии (ЭКИРХ).

Проведенный D.R. Widyokirono et al. (2022) большой сравнительный мета-анализ результатов ПНЛ и ЭКИРХ в лечении сложных форм коралловидных камней продемонстрировал более высокий показатель SFR, меньшее число повторных операций и более низкий уровень осложнений у ЭКИРХ в отличие от ПНЛ [235].

Эндоурологическое общество по чрескожной нефролитотомии (CROES PCNL Study Group), обладая результатами глобального исследования, пришло к выводу, что усовершенствованная ПНЛ обладает очевидными положительными результатами - SFR через 30 дней равен 75,7 % без дополнительных вмешательств у 84,5 % пациентов при низкой частоте серьезных осложнений по классификации Clavien-Dindo - от 2,3 % уровня III а до 0,03 % V соответственно [196].

Таким образом, ПНЛ бесспорно остается лидером по эффективности и безопасности лечения при средних, крупных камнях почек и сложных форм коралловидного нефролитиаза.

Ретроградная интратрениальная хирургия (РИРХ)

Предпосылки к созданию гибкого эндоскопического оборудования появились в 1954 году благодаря совместной работе Harold Hopkins и Narinder Singh Karany и продемонстрировали, что скрученное стекловолокно способно пропускать свет [136]. Первый уретеропиелоскоп с диаметром дистальной части 9,5 Fr/Sh был изобретен V.F. Marshall в 1964 г. [219]. Тогда же им была выполнена

впервые гибкая уретерореноскопия [173]. Т. Takagi et al. (1968) создал первый гибкий уретеропиелоскоп с одним рабочим каналом в 1968 г. [216].

В 1970-х гг. начали развиваться цифровые технологии, что способствовало созданию электронного эндоскопа. Первый промышленный одноразовый гибкий уретеропиелоскоп представлен компанией Lumenis в 2011 г. На сегодняшний день фибронефролитотрипсия, которая также получила название РИРХ, выступает как наиболее перспективный метод лечения нефролитиаза камней почки более 20 мм если ПНЛ нельзя выполнить или она противопоказана [121].

Однако РИРХ зачастую рассматривается, как основной метод лечения камней почки размером до 20 мм и множественных чашечковых камней. Проведенное Гаджиевым Н.К. исследование показало высокую эффективность РИРХ в лечении пациентов даже с двусторонними камнями почек, что позволило удалить камни за одну анестезию с обеих сторон с максимальным SFR – 97,5 %. При этом серьезных осложнений уровня Clavien III - V не было отмечено ($p > 0,9$) ни у одного из пациентов обеих групп [68].

Результаты другого сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности мини-ПНЛ и РИРХ при разрушении камней нижних групп чашечек почки размером 1-2 см показали, что оба хирургических метода являются возможными альтернативами в минимальном инвазивном лечении камней нижних чашечек. И не было никакой существенной разницы в показателях SFR между двумя методами. Однако осложнения, использование рентгеноскопии, кровотечение и продолжительность пребывания в больнице были отмечены значительно выше в случаях, получавших мини ПНЛ [106].

Вместе с Leah Soderberg et al. (2023), основываясь на всестороннем поиске в Кокрейновской библиотеке, MEDLINE, Embase, Scopus и двух пробных реестрах до 23 марта 2023 года выбрал 42 исследования, оценивающих эффекты всех методик ПНЛ (от стандарт-ПНЛ и до супермини-ПНЛ) по сравнению с РИРХ у 4571 рандомизированных участников, обнаружил, что все методики ПНЛ по сравнению с РИРХ при литототрипсии камней от 10,1 до 39,1 мм могут улучшить показатель SFR, а также снизить необходимость в повторных вмешательствах. При

этом ПНЛ и РИРХ не оказывают существенного влияния на вероятность развития серьезных осложнений, но методики ПНЛ увеличивают продолжительность пребывания в больнице до 1,81 дня дольше, чем после РИРХ [210].

Исследование, выполненное Mustafa Ergock совместно с Muammer Bozkurt, признало более выгодным РИРХ по сравнению с мини-ПНЛ у пациентов с камнем лоханки почки размером 2-3 см с точки зрения продолжительности пребывания в больнице, использование наркотических анальгетиков и послеоперационной потери гемоглобина [118].

Дальнейшее развитие РИРХ привело к появлению новых технологий, заключающихся в применении активной аспирации, с использованием различных модификации мочеточниковых кожухов, которые позволяют минимизировать риски рефлюкса ирригационной жидкости за счет контролируемого внутрилоханочного давления, не превышая 30-45 мм рт.ст. [148, 125].

Tokas T et al. (2019) показал, что для того, чтобы избежать пиеловенозного рефлюкса и вызванного им осложнений, таким как сепсис и повреждение почек, интратрениальное давление (ИД) должно находиться в диапазоне давления 13,6-27,2 см водного столба во время любых эндоурологических операций на верхних мочевых путях, а продолжительность повышенного ИД и сопутствующая обструкция являются независимыми предикторами развития этих осложнений [221].

В этом плане определенные перспективы дает метод активной аспирации модифицированных кожухов в отношении минимизации инфекционных осложнений при значительном улучшении показателя SFR. Систематический анализ, базирующийся на результатах 26 исследований, доказывает это [239].

Интересным представляется инновационная система LithoVue Elite, способная контролировать ИД. Bhojani N et al. (2023) измеряли ИД во время уретроскопии в почке и выявили среднее ИД - 28,5 мм рт.ст., максимальные цифры доходили до 174 мм рт.ст. Наряду с этим высокие цифры ИД отмечены при использовании мочеточникового кожуха меньшего размера (10/12 F) [94].

На сегодняшний день единственным источником энергии для разрушения камней в почках при выполнении РИРХ является лазерное излучение. Дезинтеграция мочевых камней с использованием лазеров стала «золотым стандартом» и остается таковой по сей день. Наиболее эффективным и безопасным является гольмиевый лазер, который за счет изменения параметров мощности, частоты и длины импульса позволяет достичь таких эффектов как фрагментация и разрушение конкрементов в пыль [185].

Кроме гольмиевого лазера свое широкое применение нашел тулиевый лазер. Новый суперимпульсный режим данного лазера позволяет исключить ретропульсию, эффективно фрагментировать и распылять камни вне зависимости от плотности и состава [225, 226, 174, 146, 117].

При длительной работе высокой мощностью лазерных настроек обязательно необходимо учитывать тепловой эффект нагрева ирригационной жидкости, как с гольмиевым так и с тулиевым волоконным лазером [78].

Поэтому безопасной мощностью лазера в условиях постоянной ирригации для работы в мочеточнике является не более 15 Вт, а в почке – не более 25 Вт [47].

Следует обратить внимание, что новый эффект «Moses» в современных гольмиевых лазерных аппаратах, заключающийся в притягивании камня обратно к кончику лазерного волокна за счет схлопывания сформированной кавитационной полости, возникающей в момент лазерного импульса, не дает преимуществ перед тулиевыми волоконными лазерами [99].

Частота послеоперационных осложнений после РИРХ колеблется в пределах 9-25 % [229, 234].

Наиболее значимой работой по оценке осложнений РИРХ считается многоцентровое исследование CROES, вобравшее в себя результаты 11885 ретроградных операций. Суммарное число интраоперационных осложнений составило 4,2%. Среди этих осложнений наиболее часто встречались невозможность выполнения РИРХ - 1,67% и кровотечение до 1,41%. Остальные осложнения не выходили за пределы 1%. Из послеоперационных осложнений более часто встречалась послеоперационная лихорадка - 1,72% [211].

Таким образом, РИРХ является эффективной и безопасной операцией. Однако работы в этой области продолжаются до сих пор, например, разрабатываются новые кожухи с возможностью активной аспирации, что позволяет добиваться высокого показателя SFR до 97% при меньшем числе инфекционно-воспалительных осложнений и полном отсутствии развития сепсиса [128].

Лапароскопическая и роботизированная нефролитотрипсия

В литературе не так часто уделяется внимание лапароскопической (ЛПН) и роботизированной (РПН) нефролитотрипсии. Существуют несколько мета-анализов, посвященных этим методам лечения. На одном из них остановимся более подробно.

Yunjin Bai et al. (2017) выбрали пять рандомизированных и девять нерандомизированных исследований, оценивающих сравнительные результаты эффективности ЛПН и ПНЛ, выполненных 901 пациенту. Объединенный анализ показал, что SFR в группе ЛПН и ПНЛ составил 97,57 % (362/371) против 87,92 % (364/414) соответственно, и эта разница была статистически достоверной ($p < 0,001$). Частота кровотечений, снижение уровня гемоглобина был ниже у ЛПН, так как доступ осуществлялся не через паренхиму почки [50].

Резюмируя, авторы пришли к заключению, что в целом ЛПН считается успешной в отдельных случаях с крупными камнями, например, с камнями во внепочечных лоханках и у пациентов без хирургического вмешательства на почке в анамнезе. Кроме того, ЛПН следует отдавать предпочтение для лечения коралловидных камней, которые невозможно удалить даже при разумном количестве доступов в почку и повторных вмешательствах ПНЛ по типу «second-look». Однако ПНЛ должна рассматриваться первым методом лечения при камнях более 2 см. ЛПН не может быть эффективным методом лечения камней в почках с внутривнепочечными лоханками, так как техника интракорпорального шва в этих условиях не всегда дает полную герметичность, что увеличивает частоту длительного подтекания мочи.

По мнению Глыбочко П.В с соавт. (2017), ЛПН дополненная трансабдоминальной гибкой пиелокаликоскопией, расширяет возможности полной санации чашечно-лоханочной системы почки от конкрементов, что очень актуально в хирургическом лечении больных с крупными, множественными и инфицированными камнями почек. Также лапароскопический доступ вполне приемлем для больных мочекаменной болезнью с аномалиями развития почек, таких как подковообразная почка и различных дистопиях почки. В соответствии с полученными данными сделан вывод, что ЛПН выступает высокоэффективным методом хирургического лечения, если почечные конкременты, которые располагаются либо экстраренально, либо занимают всю полость чашечки почки характеризуются большим размером и высокой плотностью. Данный метод может быть рассмотрен как альтернатива открытой и ПНЛ [31].

Несмотря на свою эффективность, в одной из последних работ Kamadjou C. et al. (2022) обращает внимание на высокий процент встречаемости почечных колик после ЛПН до 92 % [150].

С появлением роботизированных техник в медицине все чаще стали появляться результаты РПН. На одном масштабном исследований стоит остановиться отдельно. Guglielmo MANTICA et al. (2022) собрали материалы из базы данных Центрального реестра контролируемых клинических исследований PubMed, Embase, Scopus и Cochrane Collaboration. Критериями включения были: 1) исследования по оценке пациентов с крупными камнями в почках (≥ 2 см); 2) сравнение данных по крайней мере двух оперативных методик (ПНЛ, ЛПН, РПН), соответствующих оценке мета анализа. Пациенты с сопутствующим лечением обструкции лоханочно-мочеточникового соединения были исключены. Из 2946 исследований были отобраны 2175 с высокой степенью доказательности. Результаты показали отсутствие статистически значимых различий в послеоперационном подтекании мочи и частоте лихорадки между ЛП и ПНЛ. Однако среднее время операции при ПНЛ было статистически значимо короче, чем ЛПН и РПН. В частности, средняя разница составила между ПНЛ и ЛПН составила - 47,88 мин (95 % ДИ: от - 64,87 мин до - 30,88 мин). Рассматривая отдельно

клинические особенности РПН, следует отметить, что среднее время операции при РПН колебалось от 120 до 190 минут. Предполагаемая средняя кровопотеря была минимальной и составляла от 20 до 100 мл, в результате чего только 1 пациенту потребовалось переливание крови. Более того, ни в одном исследовании не сообщалось о каких-либо неудачах или переходе к открытой операции. Послеоперационные осложнения варьировали от 7 % до 53,3 %, в среднем около 20%, наиболее распространенными из которых были послеоперационная лихорадка и подтекание мочи. Тем не менее продолжительность пребывания в больнице была относительно низкой и составляла от 1 до 4 дней. Наконец, SFR колебался от низких 66,7% до 96%. В целом ЛПН и РПН оказались безопасными и выполнимыми процедурами в опытных руках. Однако, по мнению авторов, они не должны заменять ПНЛ. Одна из причин, помимо вероятной более низкой стоимости (данные настоящего исследования отсутствуют), заключается в том, что ЛПН и особенно РПН могут быть подвержены систематической ошибке отбора. Эти операции, будучи технически сложными, могли выполняться в основном хирургами с большим опытом работы в робототехнике.

Таким образом, эти опубликованные результаты могут быть воспроизведены не всеми, и во многих отделениях может быть ограничена доступность как лапароскопических, так и роботизированных инструментов [172].

На сегодняшний день наиболее актуальной задачей является выбор эффективного метода лечения в комплексе с обеспечением хирургической безопасности и минимизации риска развития послеоперационных осложнений. Анализ научных трудов как отечественных, так и зарубежных специалистов по данной теме исследования свидетельствует о наличии общей тенденции сочетания различных методов лечения нефролитиаза, где в приоритете выступают эндоскопические методики, основной целью которых является полная и одномоментная санация мочевых путей от камней почек. Принимая во внимание продолжающееся увеличение распространенности уролитиаза, стоит и дальше продолжать фундаментальные исследования по выявлению основных причин

образования камней в почках и поиск наиболее эффективных методик лечения нефролитиаза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Сводные данные по числу включенных в исследования больных

Настоящая работа выполнена на 2311 больных с МКБ, лечившихся в урологических отделениях филиала №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России ($n = 1487$) и кардиологическом отделении ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №1» ($n = 824$) в период с 2009 по 2018 гг. В 67,6% случаев (1562 пациента) диагноз МКБ был установлен впервые при поступлении. Изолированная МКБ была зафиксирована у 676 (43,3%), еще у 154 (9,8%) нефролитиаз сочетался с различными вариантами ССЗ и сахарным диабетом. Из 732 (46,8%) респондентов с МКБ и сопутствующими ССЗ были сформированы 3 группы, в первую (I; $n = 363$) из которых были включены пациенты с ГБ и артериальной гипертензией (АГ); II группа ($n = 79$) состояла из пациентов с изолированной ИБС. В III группу вошли 290 больных, у которых МКБ сочеталась ИБС с ГБ + АГ. Оперативное лечение нефролитиаза осуществлялось преимущественно в урологическом отделении данного филиала. Все пациенты, страдающие ССЗ, находились под диспансерным наблюдением терапевтов и кардиологов структурных подразделений ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, проходили соответствующее обследование и лечение. При необходимости осуществлялась их госпитализация в кардиологическое и терапевтические отделения.

Пациенты относились к приписному контингенту военного госпиталя, что позволило осуществлять мониторинг их состояния на протяжении длительного времени.

Всего было проведено 9 исследований, посвященных распространенности и особенностям клинического течения нефролитиаза и его осложнений у пациентов с сопутствующей ИБС, различным аспектам хирургической и терапевтической тактики. Сведения о количестве включенных в исследования пациентов представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Сводные данные по числу включенных в исследования больных

№	Исследование	Число включенных пациентов
1	Исследование распространенности ССЗ у пациентов с нефролитиазом	2311
2	Исследование клинических особенностей течения рецидивирующего нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС	618
3	Исследование антибиотикорезистентности основных возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы у пациентов с нефролитиазом и сопутствующей ИБС	181
4	Исследование клинического течения хронического пиелонефрита у пациентов с сопутствующей ИБС	101
5	Исследование встречаемости и клинического течения ХБП у пациентов с нефролитиазом и сопутствующей ИБС, в том числе осложненной ХСН	299
6	Исследование эффективности и безопасности высокотехнологичных методик литотрипсии у пациентов с сопутствующей ИБС	390
7	Исследование эффективности различных схем антибактериальной профилактики при хирургическом лечении нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС	249
8	Исследование влияния медикаментозной терапии ХСН на литогенные свойства мочи	49
9	Исследование эффективности алгоритма выбора оперативной методики в зависимости от размера почечного конкремента и его плотности у пациентов с сопутствующей ХСН	332

Существенная часть пациентов была проанализирована в ходе двух и более ретроспективных исследований, потому оценка общего числа включенных больных посредством арифметического сложения числа всех участников даст ошибочную, сильно завышенную цифру.

2.2. Данные о примененной медицинской технике в обследовании и лечении нефролитиаза

Для обследования и лечения включенных в работу пациентов использовался весь спектр современных инструментальных, лабораторных методик, применяемых в урологической и кардиологической практике.

Ультразвуковое сканирование мочевыводящей системы, эхокардиография выполнялись на аппарате Logiq P6 GE (Healthcare).

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия проводилась на экстракорпоральном литотриптере с электрогидравлической системой генерации ударных волн Урат-П2 – ПО «Машприбор» (Ярославль, Российская Федерация, 1992).

До 2021 г. все рентген-эндоскопические оперативные вмешательства осуществлялись на рентген-операционной установке UROSCOP ACCESS компании Siemens, включающей в себя автоматизированный операционный стол, регулируемый по высоте систему водоподготовки, рентгеновскую систему наведения, которая позволяла адаптировать изображение на экране данной установки от видеокамеры TELECAM SL II - KARL STORZ SE & Co Germany от эндоскопической стойки, что также позволяло адаптировать изображение.

В 2021 г. в строй введена рентгеновская диагностическая урологическая система Uromat-3000 – Pausch Medical GmbH (Erlangen, Germany, 2020). Получение и обработка изображений с цифровым детектором для рентгеноскопии и рентгенографии в рентгенооперационной осуществлялись на аппарате HIRIS RF43 FL - Applicazioni Tecnologie Speciali (Torre de Roveri (BG), Italy, 2020).

Обзорная и экскреторная урография, антеградная пиелоуретрография, ретроградная уретеропиелография и другие рентгенологические методы исследования проводились на рентгеновских аппаратах: РДК Diagnost 56 (Philips), Uromat DFD (PrimaX International).

Компьютерная томография выполнялась на мультиспиральном компьютерном томографе Optima CT540 (GE Hangwei Medical Systems Co., Ltd, Китай) с толщиной реконструкции 1,25 мм, возможностью 3D моделирования чашечно-лоханочной

системы и оценкой плотности камней в ед. по Хаунсфильду (Hounsfield units; HU). Внутривенное контрастирование мочевыводящих путей проводилось болюсным введением раствора ксенетикс 350 или омнипак 350 согласно расчету веса тела пациента в расчете 2-3 мл на 10 мл физиологического раствора.

Общий анализ крови проводился на автоматическом гематологическом анализаторе «ADVIA-2120» 2007г., а для окраски гематологических мазков на - автоматической системе Nimatek, 2008г.

Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, калий, натрий, глюкоза и другие показатели) почечной экскреции креатинина, мочевины, мочевой кислоты и электролитов, а также суммарная функция почек (проба Реберга) оценивались - на автоматическом анализаторе «ADVIA-1200», 2008г.

Общий анализ мочи проводился на анализаторе мочи «Клинитек Статус», 2018г. Кислотность мочи оценивалась как на вышеуказанном аппарате, так и тест полосками для определения pH мочи компании «Биосенсор-АН».

Коагулограмма производилась на анализаторе гемостаза MD-560i, 2016г.

Для выявления микроорганизмов оценивали среднюю порцию мочи, которую сеяли секторным методом по Gould на агаре. Для дифференциальной диагностики, в частности энзимоидентификации энтеробактерий по 20 биохимическим признакам, использовали пластину биохимическую, дифференцирующую энтеробактерии. В дальнейшем минимальную подавляющую концентрацию антибиотиков для выявленного микроорганизма определяли методом разведения на плотной питательной среде агара Мюллера–Хинтон (BBL, США). Результаты заносили в учетную книгу в виде антибиотикограмм.

Химический состав мочевых камней оценивался методом инфракрасного спектрального анализа на анализаторе NICOLET iS10 Thermo scientific, США.

Аппаратно-инструментальные методики лечения

Стандартная ПНЛ (стандарт-ПНЛ, 24/26Ch), как и мини-ПНЛ (мини-ПНЛ, 16.5/17.5Ch) проводили с использованием наборов компании KARL STORZ SE & Co. KG (Tuttlingen, Germany)

Принципиальным отличием наборов заключалось включением при стандарт-ПНЛ телескопических бужей Алкена (Alken), состоящих из 6 дилататоров 9, 12, 15, 18, 21 и 24 Ch и трубки амплатц 28 Ch, создающих нефростомический ход для заведения в полостную систему почек операционного тубуса нефроскопа 26 Ch с широкоугольная оптикой HOPKINS прямого видения 6 °.

При мини-ПНЛ нефростомический ход создавался дилататором по методике «one-step» для операционного тубуса нефроскопа 17.5 Ch.

Для пункции чашечно-лоханочной системы применялись трехступенчатые и двухступенчатые иглы Чибя (Chiba) 20 и 18 длиной 20 см с атравматичным срезом по типу Квинке (Quinke) для заведения жестких и гибких струн проводников 0,035–0,038°

До 2022 г. ретроградную трансуретральную нефролитотрипсию (РИРХ) проводили только при хорошей визуализации камней верхней групп чашечек почек с использованием ригидного уретеропеноскопа Karl Storz 6.5 Ch – KARL STORZ SE & Co. KG (Tuttlingen, Germany). При этом генерация ударных волн для контактной литотрипсии создавалась пневматическим путем на аппарате Swiss Lithoclast Master – Electro Medical Systems S.A. (Nyon, Switzerland, 2017).

После 2022 г. РИРХ выполняли при помощи одноразового цифрового гибкого уретеропиелоскопа (Pusen PU3022A) под видеоконтролем на видеосистеме (Pusen Eview UTV 100) компании Zhuhai, People's Republic of China 2021 с использованием мочеточникового коужа фирмы ROCAMED 10/12 Ch (France).

Литотрипсию проводили для стандарт-ПНЛ при помощи комбинированного литотриптера Swiss Lithoclast Master – Electro Medical Systems S.A. (Nyon, Switzerland), включающего возможность применения на камень ультразвуковой и пневматической литотрипсии. Данный аппарат позволял сочетать эти два метода физического воздействия на камень одновременно.

Выполняя литотрипсию, для мини-ПНЛ применяли лазерный литотриптер фирмы FiberLase - ООО НТО «ИРЭ – Полюс» (Фрязино, Российская Федерация), где была возможность использования трех эффектов: фрагментации, распыления

(dusting) и попкорнинга. На всех аппаратах применялись предустановленные заводские режимы.

Предоперационный анализ результатов компьютерной томографии мочевогоделительной системы и оценка SFR

По данным мультиспиральной КТ мочевыводящей системы с внутривенным контрастированием кроме размера, объема, локализации и плотности камня в ед. НУ полноценно создавалась 3D-модель почки. Анализ «screen» аксиальных и сагитально-фронтальных срезов компьютерных томограмм осуществлялся как в условиях кабинета компьютерной томографии, так и при помощи универсальной программы Sante DICOM Viewer Pro. Анализ данных давал нам возможность исключить аномалии развития верхних мочевыводящих путей, уточнить расположение соседних органов, а также тип строения чашечно-лоханочной системы по F.J.B. Sampaio. Немаловажное значение отводили взаиморасположению задних и передних групп чашечек с определением строения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) по Броделю (Brodel), где угол между осями задней групп чашечек и ворот почки на фронтальном срезе составляет около 20° , а для чашек передней группы этот угол - около 70° . При Ходсоновском (Hodson) типе строения расположение задних групп чашечек являлось зеркальным отражением строения ЧЛС по Brodel. На основании этих особенностей мы предполагали, какие чашечки лучше всего пунктировать для создания пункционного доступа, а также определяли оптимальную протяженность выбранного инструментального нефростомического хода от поверхности кожи до камня и выбирали безопасный угол наклона при гипертракции нефроскопа. Окончательное решение о выборе оптимального доступа принималось с учетом исключения риска повреждения соседних органов, сосудов почки и форникального аппарата почки. Пункционный ход старались проводить всегда через свод чашечки почки, так как при таком подходе риск почечного кровотечения является всегда минимальным [8]. Для оценки эффективности оперативных вмешательств по критерию SFR применялась

низкодозная компьютерная томография (НДКТ) через 2-3 месяца после оперативного вмешательства.

2.3. Описание оперативных методик лечения нефролитиаза и его осложнений у пациентов с сопутствующей ИБС

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДЛТ)

Комплекс для ДЛТ состоит из процедурного блока, системы позиционирования, рентгендиагностической системы, пульта управления, системы водоподготовки, генератора ударных волн и эллипсоидного рефлектора, внутри которого расположен разрядник. Ударная волна создавалась при электрическом высоковольтном разряде между электродами в жидкостной среде. Под воздействием ударных волн на камень в нем возникает механическое напряжение, вызванное отраженными силами растяжения волн от наружных и внутренних сторон камня по ходу прохождения волны, что и вызывает разрушение.

Сама процедура выполнялась следующим образом: пациент помещался на специально оборудованный стол процедурного блока. Камень совмещался под рентгентелевизионным контролем на фокус ударной волны с помощью системы позиционирования. В случае рентгеннегативных камней операция проводилась на фоне внутривенного и в единичных случаях ретроградного контрастирования чашечно-лоханочной системы почек (омнипак 350, ксенетикс 350 в разведении 50/50%). Использовались режимы генератора, не позволяющие нанести травматичный эффект на паренхиму почки (емкость конденсатора С - 0.03-0.04 мкФ и межэлектродный промежуток 1.0-1.5 мм с длительностью импульса от 0.3 до 0.8 мкс). Операция проводилась на фоне премедикации (внутримышечного введения наркотических анальгетиков - промедола или фентанила в сочетании с десенсибилизирующими препаратами - димедролом или тавегилом). В единичных случаях применяли внутривенную анестезию (нейролептаналгезию). Количество импульсов за сеанс варьировало от 600 до 3500 в зависимости от размеров и прочности камня. В случае дооперационного выявления т.н. «твердых» камней (с

плотностью при компьютерной денситометрии свыше 1000 ед.Н) или при проведении повторного сеанса в силу отсутствия эффекта от предыдущего операция проводилась на фоне медикаментозной стимуляции диуреза путем введения 400-800 мл кристаллоидных растворов и лазикса, так как это позволяло в ряде случаев усилить эффект дробления камня. При множественных камнях чашечек почки в некоторых случаях за один сеанс путем периодического наведения выполнялось разрушение двух или трех камней, особенно если камни находились в рядом расположенных чашечках почки. На следующие сутки после операции выполнялись рентгеновский и ультразвуковой контроли. В послеоперационном периоде, с целью облегчения самостоятельного отхождения фрагментов назначалась литокинетическая терапия: водные нагрузки, цистон, физиотерапия (наружная звуковая стимуляция почки, амплипульс-терапия).

Перкутанная нефролитотрипсия стандартным и мини доступом (стандарт-ПНЛ и мини-ПНЛ)

В состав операционной бригады входили хирург, его ассистент, операционная сестра и анестезиолог с медицинской сестрой-анестезисткой. Операция проводилась под общим интубационным эндотрахеальным наркозом по всем правилам анестезиологического пособия и обработки операционного поля в положении пациента со стороны спины (prone spine).

После предварительного накрывания рентген-операционного стола и обработки операционного поля больной укрывался специальным операционным бельем, которое позволяло отводить вытекаемую ирригационную жидкость из операционного тубуса в специальный резервуар. В ряде случаев, не имея специального операционного белья, мы незначительно приподнимали головной конец операционного стола для того, чтобы излишняя ирригационная жидкость могла стечь по укрытому непромокаемому операционному белью, связанному у ног, в специальный резервуар, но как правило, этого не происходило и жидкость отекала в медицинский лоток, меняемый при его наполнении ассистентом. Таким образом, мы добивались полного исключения условий нахождения пациента в

гипотермии, созданной контактом ирригационной жидкости с его телом, которая доказано является причиной увеличения частоты инфекционно-воспалительных осложнений со стороны мочевыводящей системы в послеоперационном периоде.

В начале ЧЛС предварительно эндоскопическим путем катетеризировалась мочеточниковыми катетерами 6 или 7 по Ch. Струна проводник оставлялась в просвете мочеточникового катетера чуть выше на 3-5 см, потому что в ряде случаев при переключении пациента мочеточниковый катетер дислоцировался из зоны ЧЛС, а наличие струны проводника позволяло вернуть его обратно в полостную систему почки. Мочевой пузырь дренировался уретральным катетером, к которому фиксировали медицинским пластырем мочеточниковый. После чего пациент переворачивался в вышеуказанное положение слаженной работой операционной бригады.

Под ультразвуковым контролем по задней подмышечной линии под XII ребром в месте пересечения мышц разгибателей спины пунктировалась предварительно выбранная задняя чашечка почки, делая по оси хода шейки чашечки через ее свод с учетом особенностей строения ЧЛС. При попадании в просвет чашечки почки по просвету иглы визуально выделялась моча. Однако, если камень полностью блокировал чашечку почки, поступления мочи не было. В этом случае через мочеточниковый катетер ретроградным путем наполнялась (не более 5 мл) физиологическим раствором полостная система почки, при этом в ряде случаев мы отмечали поступление жидкости из просвета иглы. Если таким путем возникали сомнения, что игла находится в просвете чашечки, особенно когда визуально по просвету иглы поступала кровь, чашечка почки повторно пунктировалась при дополнительном ретроградном контрастировании ЧЛС. Здесь мы обращали внимание на то, что, как правило, дорсальные чашечки почки имели меньшую плотность контрастирования ввиду их более высокого расположения по вертикальной оси по сравнению с вентральными чашечками почки, куда контраст попадал лучше всего. Кроме того, исходное УЗИ поперечной плоскости сканирования почки также дополнительно давало понимание расположения дорсальных (задних) и вентральных (передних) чашечек почки. Мягким валиком,

подкладываемым под живот, пользовались, когда необходимо было создать лучшие условия для пункции интересующих чашечек. После убеждения в правильности пункции чашечки и заведении в ее просвет гидрофильной струны проводника или струны типа «Лундерквист» в чашечку почки 0,035–0,038° наружная игла Чиба (Chiba) удалялась.

Для создания нефростомического хода в намеченной точке после УЗИ наведения остроконечным скальпелем рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку и расширяли поверхностную фасцию зажимом «москит» и по струне - проводнику, сохраняя прямую ось проводника, в полостную систему почки путем бужирования заводили двухкомпонентную буж-канюлю, затем проводили «страховую» не гидрофильную струну проводник, так как она имеет меньше всего шансов к дислокации из полостной системы почки. При стандартной перкутанной нефролитотрипсии (стандарт-перк) в ЧЛС заводился по жесткой струне-проводнику длинный буж, имеющий на конце булавообразное утолщение, останавливающее движение последующих бужей Алкена. Последний фиксировали руками в проекции ЧЛС, затем проводили расширение нефростомического хода посредством телескопических бужей Алкена, операционного тубуса нефроскопа 26 Ch и трубки амплатц 28 Ch. Кардинально другим путем создавался нефростомический ход при мини-ПНЛ, где после пункции чашечки, бужирование проводилось дилататором по методике «one-step», куда потом в ЧЛС почки заводился операционный тубус 17.5 Ch, через который затем в полостную систему почки проводился нефроскоп 16,5 Ch.

Для исключения риска перфорации ЧЛС постоянно обращали внимание на правильность проекционного расположения бужей в ЧЛС как посредством ретроградного контрастирования, так и совпадением кончика бужей с камнем почки. Движение бужирования проводилось строго по начальной оси пункции ЧЛС, исключая перегибы струны проводника. Если камень занимал всю чашечку почки, точка остановки бужирования была на границе камня с кончиком бужа. Дело в том, что дальнейшее заведение бужа за пределы камня может привести к перфорации ЧЛС, а также травмы паренхимы почки камнем почки, смещенным

бужом. После того как сформирован нефростомический ход проводили нефроскопию. Мешающие обзору сгустки крови удаляли эндоскопическими щипцами типа «крокодил». Убедившись, что нефроскоп находится в полостной системе почки намечается точка начала разрушения камня почки. Нефролитотрипсия и нефролитолапаксия осуществлялась по предустановленным режимам на вышеописанных аппаратах. Ультразвуковой литотриптер использовался нами только при стандарт-ПНЛ. Разрушение камня проводили от периферии к его центру (способ «скалывания») по окружности всей визуализируемой поверхности камня. Этим мы предотвращали формирование резидуальных конкрементов, которые могут дислоцироваться в труднодоступные чашечки почки. В редких случаях, когда камень не поддавался ультразвуковому разрушению, использовали контактную пневматическую или лазерную литотрипсию по всей поверхности камня способом «мазка» либо по способу «twist». При этом сформированные крупные конкременты поочередно разрушали до приемлемого размера для литоэкстракции эндоскопическим щипцами или специальными корзинками по типу четырехнитевых моделей «N Circle» компании Cook. При мини-ПНЛ отхождение конкрементов, как правило, происходило путем обратного тока иригационной жидкости (эффект пылесоса) и за счет применения различных литоэкстракторов и эндоскопических корзин. Существенную роль уделяли визуальному размеру разрушенных камней, который соизмеряли с размером лазерного волокна 220 мкм в поперечнике, который составляет 0,2 мм, поэтому размеры, соотносящиеся к размеру такого волокна, не подвергались дополнительному разрушению, так как вероятность отхождения таких конкрементов достигает 100%.

Для исключения резидуальных конкрементов, инородных тел и крупных сгустков крови операцию завершали эндоскопической инспекцией полостной системы почки и рентгеновским контролем.

Дренирование почки мы проводили в обязательном порядке, так как безнефростомная методика не дает полного исключения ретенционных и инфекционно-воспалительных осложнений со стороны верхних мочевыводящих

путей. Гематурия возникала всегда, но с разной степенью интенсивности. При выраженном кровотечении нефростома пережималась на 1-3 часа, что позволяло остановить кровотечение путем формирования тампонады сгустками крови. Сформированные сгустки крови обычно лизировались на 3-5 сутки и выходили безболезненно самостоятельно или по нефростоме. В качестве нефростомы использовали обычные силиконовые трубки с достаточным диаметром, но проходящие через трубку амплатца или применяли специальный нефростомический баллон катетер размером 20-24 по Ch для стандартной-ПНЛ и для мини-ПНЛ 12-16 Ch. Контроль расположения нефростомы в ЧЛС проводился путем антеградного контрастирования. Нефростому надежно фиксировали к коже двумя в противоположном направлении лигатурными швами. Уретральный и мочеточниковый катетер удаляли на следующие сутки после операции. При отсутствии признаков обострения пиелонефрита (гипертермия, лейкоцитоз и др.) и кровотечения нефростомический дренаж полностью удаляли на третьи сутки.

Трансуретральная (ретроградная) нефролитотрипсия (РИРХ)

В состав операционной бригады входили хирург, ассистент, операционная сестра и анестезиолог с медицинской сестрой-анестезисткой. Операция проводилась как под спинально-эпидуральной анестезией, так и под общим наркозом. Выбор анестезиологического пособия решался анестезиологом и основывался на физическом статусе пациента, определяемом по классификации ASA с учетом сопутствующей патологии и возможности выполнения анестезии (выраженные склеротически-дегенеративные изменения позвоночника и др.).

Для беспрепятственного проведения мочеточникового кожуха 12/14 Ch (внутренний/наружный), по внутреннему просвету которого в ЧЛС заводился фибронефроскоп 9 Ch, предварительно за 5-7 дней устанавливали внутренний стент. Благодаря этому происходила пассивная дилатация просвета мочеточника из-за снижения перистальтического тонуса мышечной оболочки мочеточника. Причем размер стента подбирали минимальный 4,8 или 6 по Ch в зависимости от

наличия в отделении, так как маленькие размеры стентов и диаметры их просвета минимизируют развитие стент-ассоциированных симптомов.

На 5-7-е сутки от начала установки стента пациента оперировали. В литотомическом положении пациента в мочевого пузырь заводили ригидный уретерореноскоп 7,5 по Ch, эндоскопическими щипцами захватывали пузырьный конец стента и его удаляли.

После этого в устье мочеточника проводили гибкую гидрофильную струну и уже по ней - в мочеточник уретерореноскоп. Эндоскопический осмотр начинали от самого устья мочеточника до полостной системы почки, тем самым исключали наличие мигрировавших в мочеточник камней, девиаций и стриктур. Затем по струне устанавливали мочеточниковый кожух, наружное гидрофильное покрытие которого активировали, смочив перед его заведением физиологическим раствором. Кожух доводили на 2 см выше лоханочно-мочеточникового сегмента, чтобы была возможность обратного тока жидкости, что наряду с установленным на соответствующей подставке на высоте не более 60 см над операционным столом мешка с ирригационной жидкостью предотвращало избыточное ИД в почке (не более 30 см вод столба). Для лучшей проходимости кожуха по мочеточнику мы применяли медикаментозную инстилляцию стенки мочеточника препаратом дротаверин, который вводился предварительно через ригидный уретерореноскоп по соответствующей методике (Патент на изобретение Ru 2757 531 C2). Внутренний обтуратор кожуха вместе со струной удаляли. Для мужчин использовали кожухи 45 см, женщинам применяли короткие до 35 см. Подключив видеоэндоскопическую систему и подачу воды, в ЧЛС почки по внутреннему просвету кожуха заводили фибропиелоскоп. Осуществляли эндоскопическую инспекцию лоханки и всех чашечек почки. Система управления фибронефроскопа позволяла изгибать кончик инструмента до 270 градусов в сторону центральной оси. Таким образом, при достаточно остром угле нижних чашечек почки по отношению к оси лоханки мы могли смещать камни из этих чашечек в лоханку или в верхние группы чашечек почки с последующим удобным для нас выполнением литотрипсии. Проведение лазерного волокна по рабочему каналу

фибронефроскопа осуществлялось строго при выпрямленном гибком кончике фибронефроскопа, что полностью исключает повреждение внутренней оплетки инструмента. Диаметр лазерного волокна 220 мкм позволял нам выполнять литотрипсию при достаточной ирригации. Длительность операции не превышала 2 часов, так как превышение этого времени способствует ишемии стенки мочеточника, что в дальнейшем может стать причиной фиброзных изменений стенки мочеточника вплоть до стеноза. Фрагменты камня или извлекали корзинками или переходили в режим «попкорнинга». По завершении операции осуществляли полноценную ревизию ЧЛС почки и устанавливали внутренний стент 6-7 Ch на 7-14 дней. В ряде случаев при небольших камнях почек и непродолжительной по времени операции устанавливали стент с механизмом наружного его удаления (нитка) на 3 дня. Мочевой пузырь дренировали уретральным катетером Фоли. Если у пациента имела место быть гиперплазия простаты с целью предупреждения развития острой задержки мочи после операции прибегали к катетеру Фоли, на фоне приема простато-селективных альфа-адреноблокаторов. Длительность нахождения стента зависела от полноты санации ЧЛС. Если время операции превышало допустимые границы (более 2-х часов) и при этом перспективных к отхождению фрагментов было достаточно много, тогда для предупреждения обтурационных осложнений (почечная колика, острый пиелонефрит) внутренний стент удерживали по возможности дольше, но не превышая 2 недель от момента установки стента. За этот период, как правило, все разрушенные конкременты отходили вдоль стента или после его удаления.

После эндоскопических контактных методов лечения нефролитиаза при наличии резидуальных фрагментов с низкой вероятностью (более 4 мм) самостоятельного отхождения по мочеточнику выполняли ДЛТ на аппарате УРАТ-П2, но пациента относили к одной из групп, соответствующей контактной методике.

Чрескожная пункция карбункулов и абсцессов почки

Дренирование гнойно-некротических образований почки осуществляли в положении пациента со стороны спины (prone spine). В операции участвовали

оперирующий хирург, его ассистент и операционная сестра. После обработки операционного поля и накрывания его стерильным бельем под УЗИ наведением находили приемлемую точку пункции. При этом предварительно отмечали точное положение движения иглы (№: 1, 2, 3) на фиксированной насадке УЗИ датчика совпадением траектории оси пункции ультразвуковой картинке. Следует отметить, что пункцию проводили не далее средней подмышечной линии, так как пункция за ее пределы чревата повреждением органов брюшной полости. Отметив на коже точку пункции хирургическим маркером или обычной инъекционной иглой под местной инфильтрационной анестезией, проводили пункцию патологического образования. В качестве пункционной иглы применяли двухкомпонентную с острыми концами иглу Чибя (Chiba). Благодаря такой конфигурации иглы проводилась контролируемая инфильтрационная анестезия под ультразвуковым контролем. Убедившись в попадании в гнойную полость, в обязательном порядке брали посев на стерильность, полученное содержимое из просвета иглы. После чего под рентгеновским контролем в полость образования заводили струну типа «Лундерквист». Затем скальпелем рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку и тупо расширяли поверхностную фасцию зажимом москит и по струне проводнику устанавливали нефростомический дренаж 10-12 по Ch, который фиксировали к коже двумя в противоположном направлении лигатурными швами. Содержимое образования эвакуировали шприцом, затем к нефростоме присоединяли имеющийся в наборе специальный резервуар или использовали мочеприемник.

Ревизия почки при гнойно-деструктивном пиелонефрите, нефрэктомия

Открытые операции проводили под общим интубационным наркозом. В состав бригады входили хирург, его два ассистента, анестезиолог и медицинская сестра-анестезистка. Пациент находился в положении пациента на здоровом боку с опущенными головным и ножными концами операционного стола. После обработки операционного поля доступом по Федорову рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку и поверхностную фасцию длиной 20-30 см от вершины угла,

образованного нижним краем XI ребра и наружным краем разгибателя спины по направлению к пупочному кольцу до передней подмышечной линии. Данный доступ позволял нам хорошо визуализировать почку и мочеточник. Затем поперечно пересекали по ходу располагающиеся мышцы вплоть до частичного рассечения квадратной мышцы поясницы. Остро и тупо выделяли место слияния предпочечной и позадипочечной фасций, которые образуют фасциальную капсулу (fascia Gerota-Zuckerkandl). В случае паранефрита выполняли декапсуляцию почки, суть которой заключалась в полном удалении воспаленной паранефральной жировой клетчатки. После чего оценивалась почка на предмет наличия не выявленных на дооперационном этапе карбункулов и абсцессов почки. При абсцессе почки, но без ее массивного поражения (один очаг, не более 2 см в диаметре) решение о выполнении нефрэктомии принимали с учетом тяжести пациента, функциональных резервов другой почки. В остальных случаях выполняли типичную нефрэктомию. Во всех случаях из раны брали посев на стерильность. Операции завершали дренированием раны через контрапертуру так, чтобы при положении пациента на спине дренаж не подвергался перегибам. В качестве дренажа использовали две полутрубки, устанавливаемые у верхнего и нижнего углов раны, а в центральную область раны - одну трубку с несколькими дренажными отверстиями. Рану послойно ушивали и накладывали асептическую повязку. К дренажам прикрепляли устройство дренирования ран с баллоном на 250-500 мл.

2.4 Описание материальной части отдельных исследований

Исследование распространенности ССЗ у пациентов с МКБ

Исследование ретроспективное, включает анализ медицинской документации 2311 пациентов с 2009 по 2018 гг.

Критерии включения:

- сочетание МКБ и ИБС (в любой форме);
- сочетание МКБ и ГБ с АГ (в любой стадии ГБ и степени АГ);

- сочетание МКБ, ИБС и ГБ;
- наличие или отсутствие ХСН.

Пациенты включались в исследование по факту наличия вышеуказанных диагнозов в медицинской документации.

Критерии исключения:

- возраст < 18 лет;
- симптоматический нефролитиаз (на фоне гиперпаратиреоза, любых канальцевых дисфункций, псориаза, хронической гемолитической анемии и т.д.);
- гипо- и гипертиреоз;
- сочетание ССЗ с любой формой сахарного диабета;
- сопутствующие хронические инфекционно-воспалительные процессы другой локализации в стадии обострения;
- иммунодефицитные состояния (декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования любой локализации и др.);
- ХБП IV-V ст. (СКФ <30 мл/мин);
- печеночная недостаточность.

Функциональный класс стабильной стенокардии определялся по классификации Канадской ассоциации кардиологов [97]. Стадии гипертонической болезни и степени артериальной гипертензии, а также стадии ХСН классифицировались по критериям, изложенным в действующих Клинических рекомендациях соответствующего профиля [79, 77].

Объектом исследования являлись:

- частота (абсолютная и относительная) обращений пациентов с сочетанием нефролитиаза и хронической сердечно-сосудистой патологией за стационарной урологической помощью, а также динамика обращаемости таких пациентов за 10 лет;
- распространенность хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (в частности, ГБ и ИБС) среди пациентов, страдающих нефролитиазом;

- распределение сопутствующей кардиологической патологии по нозологиям с учетом стадии, степени и функционального класса в зависимости от заболевания;
- распределение по локализации и размерам камней в мочевыводящей системе у пациентов с сопутствующими ССЗ.

Исследование клинических особенностей течения рецидивирующего нефролитиаза и его осложнений у пациентов с сопутствующей ИБС

Исследование состоит из четырех частей, имеющих одинаковые критерии включения и исключения. Исследование изначально включает 618 пациентов (объединенная выборка отделения урологии филиала №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России и отделения ургентной урологии ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ), часть которых на следующем этапе была более подробно обследована и проанализирована.

Критерий включения: нефролитиаз с сопутствующими ССЗ.

Критерии исключения:

- нефролитиаз, вызванный гиперпаратиреозом, обтурационными осложнениями - стриктура мочеточника;
- иммунодефицитные состояния (декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования и др.);
- ХБП V (СКФ <15 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- возраст <18 лет.

Все пациенты, исходно включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту (min. – 32; Mo=Me – 64; max. – 83) и полу – преобладали мужчины (78 %).

Часть 1. Исследование химического состава почечных камней у пациентов с сопутствующими ССЗ

Исследование ретроспективное. Включает 184 пациентов основной (нефролитиаз+ИБС) и 86 больных контрольной (условно сохранная сердечно-сосудистая система) групп.

Камень относился к определенному составу только в том случае, если его доминирующий компонент составлял более 70% из всего объема камня.

Объектом исследования являлось распределение конкрементов различного химического состава по относительной частоте встречаемости.

Часть 2. Оценка частоты рецидивирования нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС

Достоверно оценить этот показатель в общей популяции технически очень сложно и реально только в рамках крупного многоцентрового исследования. Однако сходные по качеству возможности при существенно меньших трудозатратах дает проведение такого исследования на приписном контингенте военного госпиталя. В этот контингент входят не только лица, проходящие действительную службу, но и вышедшие в отставку, а также члены их семей. Это нельзя назвать полным аналогом общей популяции, но в выборке будут присутствовать лица обоих полов и разных возрастов. Пациенты приписного контингента обращаются за медицинской помощью, особенно за экстренной, только в одно ЛПУ — к которому приписаны. В связи с этим появляется возможность ретроспективно оценивать обращения пациента за урологической помощью по поводу нефролитиаза, а также иметь исчерпывающую информацию о результатах ранее проведенных кардиологических обследований.

Объем выборки 270 пациентов достаточен, чтобы уловить общую тенденцию.

Объектами исследования являлись:

- средняя периодичность обращений за экстренной урологической помощью по поводу рецидива нефролитиаза;
- частота обращений за экстренной урологической помощью по поводу рецидива нефролитиаза за 5 лет.

Рассматривались 3 группы пациентов: объединенная выборка, включающая нефролитиаз с сопутствующей ИБС, включая ХСН. Другая группа представлена из вышеуказанной выборки, где нефролитиаз сочетался с сопутствующей ИБС,

осложненной ХСН. В качестве группы сравнения взята контрольная группа, у которой нефролитиаз был при сохранной сердечно-сосудистой системе (без ССЗ).

Часть 3. Исследование суточных колебаний относительной плотности и реакции мочи у больных нефролитиазом и сопутствующей ИБС, осложненной ХСН

Исследование проспективное, включает 184 пациента. Выполнялось динамическое суточное мониторирование относительной плотности (проба Зимницкого) и реакции мочи на протяжении 7 дней при сбалансированном рационе питания пациента. Объем водной нагрузки определялся самим пациентом согласно рекомендаций врачей-терапевтов, учитывающих тяжесть ХСН.

Группы формировались в зависимости от выраженности ХСН: I стадия, IIА стадия, IIБ стадия, контрольная группа (нефролитиаз+ИБС без ХСН).

Объектами исследования являлись: диапазон колебаний относительной плотности и реакции мочи, пиковые значения этих показателей и их привязка ко времени суток.

Часть 4. Исследование частоты рецидивирования пиелонефрита и его осложнений (гнойно-деструктивный пиелонефрит, ХБП/хроническая почечная недостаточность)

Проводилась оценка временных параметров - средняя периодичность обращений (число месяцев) за экстренной урологической помощью по поводу рецидивов пиелонефрита, вызванных МКБ. Исследование ретроспективное, (включает 101 пациент), имеющее схожие критерии включения и исключения. Рассматривались 3 группы пациентов: пиелонефрит с сопутствующей ИБС, пиелонефрит с сопутствующей ИБС, осложненной ХСН, контрольная группа (условно сохранная сердечно-сосудистая система).

По поводу вероятности перехода острого пиелонефрита в гнойно-деструктивную форму у пациентов с ССЗ и условно сохранной сердечно-сосудистой системой представлена объединённая выборка из 618 пациентов,

выделенная как общая популяция. Из этой выборки сформированы отдельно группы пациентов с и без ССЗ, а также тех пациентов, у которых диагностирована ХСН. Оценка проводилась на основании ретроспективного анализа медицинской документации приписного контингента военного госпиталя.

Объектом исследования являлась частота развития гнойно-деструктивного пиелонефрита у 4 групп пациентов: объединённая группа отмеченная, как общая популяция $n=618$, где включены пациенты как с сохранной сердечно-сосудистой системой, так с ССЗ, в том числе осложненные ХСН. Из этих пациентов выделены 3 группы пациентов: группа пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующей ИБС без ХСН ($n=144$); группа пациентов с ИБС, осложненной ХСН ($n=38$) и группа пациентов без ССЗ ($n=474$).

Все пациенты исходно получали адекватную хирургическую помощь и медикаментозную терапию.

Оценка частоты встречаемости ХБП/ХПН и ее распределение по стадиям у пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующей ИБС, осложненной ХСН, проводилось ретроспективно и состояло из двух частей, имеющих одинаковые критерии исключения. Стадию ХБП рассчитывали по методу СКД-ЕРІ [162]. Окончательное решение о стадии ХБП принимали через 3 месяца от первоначальных измерений СКФ.

Критерии исключения:

- возраст < 18 лет;
- нефролитиаз, вызванный гиперпаратиреозом, обтурационными осложнениями - стриктура мочеточника;
- иммунодефицитные состояния (декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования любой локализации, иммуносупрессивная терапия);
- сопутствующие хронические инфекционные процессы другой локализации в стадии обострения;
- резко сниженная фильтрационная способность почек (скорость клубочковой фильтрации — СКФ < 40 мл/мин);

- печеночная недостаточность;
- гипо- и гипертиреоз;
- любая форма сахарного диабета.

Оценка проводилась на основании ретроспективного анализа медицинской документации приписного контингента военного госпиталя. Скорость клубочковой фильтрации определялась по номограммам СКD-EPI.

Объектом первой части исследования являлась частота (абсолютная и относительная) встречаемости ХБП III-IV стадий (соответствует ХПН) у пациентов, обратившихся за урологической помощью по поводу нефролитиаза с ХСН II ст (n=127) и пациентов с условно сохранной сердечно-сосудистой системой (n=120).

Другая часть работы была посвящена исследованию динамики фильтрационной функции почек у пациентов с нефролитиазом и сопутствующей ИБС, куда вошли 52 пациента, проживших не менее 5 лет после с момента установки диагноза МКБ при рецидивном характере заболевания и ХБП II ст.

Рассматривались 3 группы пациентов: рецидивирующий нефролитиаз+ХБП+ИБС+ХСН, рецидивирующий нефролитиаз+ХБП+ИБС без ХСН, контрольная группа (рецидивирующий нефролитиаз+ХБП+условно сохранная сердечно-сосудистая система).

Оценка скорости клубочковой фильтрации проводилась ретроспективно по номограммам СКD-EPI не менее 1 раза за год наблюдения.

Объектом исследования являлась динамика снижения СКФ (скорость прогрессирования дефицита фильтрационной функции почек). Максимальный срок ретроспективного наблюдения составил 10 лет.

**Исследование антибиотикорезистентности основных возбудителей
неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов
мочеполовой системы у пациентов с нефролитиазом и ИБС**

Исследование сравнительное ретроспективное. Основную группу составил 181 пациент приписного состава военного госпиталя филиала №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Критерий включения - наличие у пациентов сочетанной патологии: МКБ и ИБС (независимо от функционального класса стенокардии, наличия или отсутствия недостаточности кровообращения).

Критерии исключения:

- нефролитиаз, вызванный первичным гиперпаратиреозом, канальцевыми дисфункциями, тяжелой формой псориаза, хронической гемолитической анемией и др.);
- сопутствующие хронические инфекционно-воспалительные процессы другой локализации в стадии обострения;
- иммунодефицитные состояния (декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования любой локализации и др.);
- ХБП IV-V ст. (СКФ <30 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- возраст <18 лет.

В качестве групп сравнения были взяты результаты микробиологического мониторинга возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (далее — СПбГМУ), проведенного в 2018—2020 гг.; многоцентрового эпидемиологического исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях пациентов — «ДАРМИС-2018», а также многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности

возбудителей нозокомиальных инфекций «МАРАФОН», проведенного в 2013—2014 гг. [45, 72, 54, 66].

Клинически значимой считали бактериурию $\text{КОЕ} \geq 10^3/\text{мл}$. Для выявления микроорганизмов среднюю порцию мочи, полученную в стерильных условиях в утреннее время, сеяли секторным методом по Gould на агаре Эндо. Для дифференциальной диагностики использовали пластину биохимическую, дифференцирующую энтеробактерии путем энзимоидентификации энтеробактерий по 20 биохимическим признакам. В дальнейшем минимальную подавляющую концентрацию антибактериальных препаратов для выявленного микроорганизма определяли методом разведения на плотной питательной среде агара Мюллера–Хинтон (BBL, США). Результаты заносили в учетную книгу в виде антибиотикограмм.

Объектами исследования являлись:

- распределение возбудителей по относительной частоте встречаемости;
- чувствительность выявленных возбудителей к противомикробным средствам.

Исследование эффективности и безопасности высокотехнологичных методик литотрипсии у пациентов с сопутствующей ИБС

Исследование ретроспективное, включает 390 пациентов.

Критерии включения: односторонняя локализация одиночных конкрементов в почке размером 15-20 мм, сопутствующая ИБС.

Жесткие ограничения по размеру камня определялись равной возможностью использования трех высокотехнологичных оперативных методик: ДЛТ, перкутанной и РИРХ [36].

Все пациенты основной группы находились под диспансерным наблюдением кардиолога ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, проходили соответствующее обследование и лечение. Сведения о состоянии их сердечно-сосудистой системы брались из медицинской документации.

Критерии исключения:

- ХБП V ст (СКФ <15 мл/мин);

- печеночная недостаточность любой степени выраженности;
- ХСН III стадии;
- перенесенное открытое оперативное вмешательство по поводу нефролитиаза за период ретроспективного наблюдения;
- размер почечного конкремента <15 мм, >20 мм;
- двухсторонний и множественный нефролитиаз.

Оперативное лечение нефролитиаза включенным в исследование пациентам проводилось с применением: ДЛТ (56 пациентов), стандарт-ПНЛ (58 пациентов), мини-ПНЛ (43 пациента) и РИРХ (43 пациента). Выбор оперативной методики осуществлялся оперирующим урологом, исходя из клинической ситуации (без рандомизации).

Пациенты были разделены на группы согласно оперативной методике и функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы (ИБС без сердечной недостаточности, ХСН I ст., ПА-В ст.).

При наличии резидуальных фрагментов (более 4 мм) после ПНЛ или ТНЛ выполняли ДЛТ, но пациента относили к одной из групп, соответствующей контактной методике.

Контрольную группу составили 190 пациентов с сохранной сердечно-сосудистой системой, перенесших аналогичные оперативные вмешательства по поводу одиночного камня почки размером 15-20 мм. Из них 50 пациентам проводилась ДЛТ в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, оставшиеся 140 получали оперативное лечение (стандарт-ПНЛ, мини-ПНЛ, РИРХ) в ГБУЗ ГKB им. Д.Д. Плетнева ДЗ г. Москвы. Из них 117 (61,6%) мужчин, 73 (38,4%) женщины. Средний возраст составлял 65 лет.

Оценка результатов оперативного лечения осуществлялась:

- по достижению SFR – полной санации мочевых путей от конкрементов или наличии резидуальных конкрементов не превышающих размер 4 мм с окончательной оценкой этого показателя через 1-3 месяцев после операции

УЗИ и рентгенографии мочевыводящей системы, а также применяя НДКТ при индексе массы тела <30 кг/м². Для повышения чувствительности и специфичности метода КТ при индексе массы тела более 30 выполняли КТ по стандартному протоколу;

- по числу этапов оперативного лечения, необходимых для достижения SFR;
- по количеству осложнений в послеоперационном периоде.

Исследование эффективности различных схем антибактериальной профилактики при хирургическом лечении нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС

Исследование ретроспективное, включает 249 пациентов.

Критерии включения: оперативное вмешательство по поводу одностороннего нефролитиаза, сопутствующая ИБС, отсутствие бактериурии по результатам бактериологического анализа мочи.

Критерии исключения:

- нефролитиаз, вызванный первичным гиперпаратиреозом, канальцевыми дисфункциями, тяжелой формой псориаза, хронической гемолитической анемией и др.);
- иммунодефицитные состояния (декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования любой локализации, иммуносупрессивная терапия и др.);
- ХБП V ст. (СКФ <15 мл/мин);
- печеночная недостаточность любой степени выраженности;
- ХСН III стадии;
- отказ от оперативного лечения МКБ по любой причине;
- перенесенное открытое оперативное вмешательство по поводу нефролитиаза за период ретроспективного наблюдения;

- наличие бактериурии по данным бактериологического анализа мочи, что предполагает отказ от эмпирического подбора препарата для антибактериальной профилактики;
- хронический инфекционно-воспалительный процесс любой локализации, требующий регулярных курсов противомикробной терапии.

Лечение нефролитиаза включенным в исследование пациентам проводилось посредством следующих методик: ДЛТ (40 пациентов), ПНЛ (стандартным и мини доступом – суммарно 51 пациент), РИРХ (38 пациентов). Выбор препарата для антибактериальной профилактики осуществлялся оперирующим хирургом, исходя из клинической ситуации (без рандомизации).

При последовательном применении контактной и ДЛТ пациента учитывали дважды, так как антибактериальная профилактика привязана к оперативному лечению, второй этап которого означает повторный курс профилактики с независимыми результатами.

Контрольную группу составили 120 пациентов с условно сохранной сердечно-сосудистой системой, перенесших аналогичные оперативные вмешательства. Из них 35 пациентам проводилась ДЛТ в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, оставшиеся 85 больных получали оперативное лечение (ПНЛ и РИРХ) в ГБУЗ ГKB им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы.

Антибактериальная профилактика проводилась следующими препаратами: ципрофлоксацин вводился по 200 мг в/в 2 раза/сут, цефтриаксон - по 1000 мг в/в 2 раза/сут, амоксициллин/клавуланат – по 1000+200 мг в/в 3 раза/сут. Первое введение препаратов осуществлялось за 60 минут до оперативного вмешательства. Длительность терапии составила от 1 (при ДЛТ) до 7 суток (при ПНЛ).

Критерием эффективности проводимой профилактики считали отсутствие острого или обострения хронического пиелонефрита в течение проводимой профилактики и 3 суток после нее.

Исследование влияния медикаментозной терапии ХСН на литогенные свойства мочи

Исследование ретроспективное, включает 49 пациентов.

Критерии включения: наличие у пациента ИБС. Стенокардия напряжения I ФК, II ФК; ХСН I-IIА ст, нефролитиаза, хронической болезни почек 1-3а стадии.

Такой пациент в целом компенсирован: у него нет потребности в нитратах, ему не нужно выполнять коронарографию (по крайней мере, экстренно), у него нет застоя (что является признаком недостаточной компенсации), он потенциально пригоден для хирургического лечения нефролитиаза, однако он нуждается в постоянной многокомпонентной кардиотропной терапии.

Все без исключений пациенты с рецидивирующим нефролитиазом соответствуют критериям ХБП – «персистирующее в течение 3 и более месяцев поражение органа...» [26]. I стадия ХБП предполагает нормальную СКФ, то есть не предполагает наличие ХБП.

Критерии исключения:

- нефролитиаз, вызванный первичным гиперпаратиреозом, канальцевыми дисфункциями, тяжелыми формами псориаза, хронической гемолитической анемией и др.);
- иммунодефицитные состояния (декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования любой локализации, иммуносупрессивная терапия и др.);
- ХБП IIБ-Vст (СКФ<45 мл/мин), являющаяся относительным противопоказанием для терапии ингибиторами АПФ и сартанам;
- печеночная недостаточность любой степени выраженности;
- ХСН IIБ-III стадии (наличие признаков декомпенсации ХСН);
- назначение нитратов, сердечных гликозидов, тиазидных и петлевых диуретиков, пероральных антикоагулянтов.

Включенные в исследование пациенты получали два варианта терапии ХСН:

I группа (n = 25)	II группа (n = 24)
Лозартан 50 мг 2 раза/сут Бисопролол 5 мг 1 раз/сут Аторвастатин 20 мг 1 раз/сут Клопидогрел 75 мг 1 раз/сут Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут Дапаглифлозин 10 мг 1 раз/сут	Эналаприл 5 мг 2 раза/сут Бисопролол 5 мг 1 раз/сут Аторвастатин 20 мг 1 раз/сут Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут

Все препараты назначались *per os*. Длительность наблюдения составляла 3 месяца.

Оценка результатов лечения осуществлялась по следующим показателям на момент окончания срока наблюдения:

- диурез;
- относительная плотность мочи;
- реакция мочи;
- комплекс биохимических параметров крови: натрий, калий, общий кальций, неорганический фосфор, хлориды, магний, сывороточная концентрация мочевой кислоты;
- комплекс биохимических параметров суточной мочи: мочевины, креатинина, натрий, калий, кальций, фосфат, магний, хлориды, мочевая кислота;
- вероятность декомпенсации ХСН за период наблюдения;
- вероятность обострения инфекции мочевых путей, не связанного с миграцией конкрементов;
- вероятность рецидива камнеобразования.

Исследование эффективности алгоритма выбора оперативной методики в зависимости от размера почечного конкремента и его плотности у пациентов с сопутствующей ХСН

Исследование включает три группы. Проспективная, она же основная, где была проведена оценка эффективности алгоритма всего 45 пациентов с нефролитиазом и сопутствующей ИБС, осложненной ХСН I-II ст, и две контрольные ретроспективные группы. Одна из которых (n=150) аналогична по сопутствующей патологии основной группе, а другая состоит из пациентов, не имеющих сопутствующую ИБС и ХСН (n=137).

Критерии включения:

- нефролитиаз с односторонней локализацией одиночных конкрементов размером до 10 мм;
- множественные (не более 3-х) камни почки до 10 мм;
- одиночные камни в почке от 10 до 20 мм;
- одиночные камни в почке более 20 мм;
- сопутствующая ИБС, осложненная ХСН I-II ст.

Критерии исключения:

- ХБП V ст (СКФ<15 мл/мин);
- печеночная недостаточность любой степени выраженности;
- ХСН III стадии;
- перенесенное открытое оперативное вмешательство по поводу нефролитиаза за период ретроспективного наблюдения;
- двухсторонний и множественный нефролитиаз;
- камни плотностью более -1200 ед. по НУ.

С целью проверки эффективности разработанного алгоритма были отобраны пациенты из приписного контингента, обратившиеся за урологической помощью в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ за период 2018-2022 гг.

Пациенты полностью отвечали вышеуказанным критериям включения и исключения. Выбор лечебной тактики осуществлялся согласно разработанному алгоритму.

Оценка эффективности алгоритма осуществлялась по критериям, разработанным для исследования эффективности и безопасности высокотехнологичных методик литотрипсии:

- вероятность достижения Stone-free rate (SFR) – полной санации мочевых путей от конкрементов или наличие резидуальных конкрементов не превышающих размер 4 мм с окончательной оценкой этого показателя через 1-3 месяца после операции с использованием НДКТ;
- среднее число этапов оперативного лечения, необходимых для достижения SFR, это прямой показатель эффективности алгоритма, который создавался именно для уменьшения числа этапов хирургического лечения нефролитиаза;
- вероятность осложнений (урологических и кардиологических) в послеоперационном периоде – это показатель безопасности.

В качестве критериев послеоперационного пиелонефрита выбраны следующие: гипертермия пациента от 37,5 гр. (лихорадка) и выше в течение двух и более суток, нарастание болевого синдрома, типичные изменения в анализах крови (лейкоцитоз со сдвигом формулы влево) и мочи (лейкоцитурия), указывающие на воспалительный процесс, ультразвуковые и рентгенологические (КТ) характеристики пиелонефрита. Кровотечение считали значимым при объеме кровопотери от 300 мл и выше.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

3.1. Общие данные

Произведен ретроспективный анализ медицинской документации 2311 больных. В 67,6 % случаев (1562 пациента) диагноз МКБ был установлен впервые при поступлении. Из них у 676 (43,3 %) была зафиксирована МКБ без сопутствующих заболеваний, а у 154 (9,8 %) нефролитиаз был на фоне сахарного диабета. Оставшиеся 732 (46,8 %) респондентов имели только сопутствующие ССЗ. Из них сформированы 3 группы: I ($n=363$, 49,6 %), в которую были включены пациенты с ГБ и АГ; II группа ($n=79$, 10,8 %) состояла из пациентов с изолированной ИБС. В III группу вошли 290 больных (39,6 %), у которых МКБ сочеталась с ИБС и ГБ+АГ.

Возраст пациентов, включенных в исследование, в среднем был равен $65,4 \pm 3,27$ и варьировал от 32-х до 89-ти лет; 78 % от общего количества больных составляли мужчины (средний возраст — $62,7 \pm 3,14$ лет).

Средний возраст больных в I группе составил $58 \pm 2,95$, во II — $65 \pm 3,3$, и в III — $67 \pm 4,7$ лет.

Отмечено, что по экстренным показаниям по поводу нефролитиаза госпитализировано в стационары 112 (30,8 %) пациентов из I группы, 22 (27,8 %) из II, и 91 (31,3 %) — из III группы.

В среднем в клинику за стационарной урологической помощью с впервые выявленным нефролитиазом (без уточнения формы), в том числе сочетающиеся с ИБС, ГБ (без уточнения стадий) за 10-летний период (2009—2018 гг.) поступало около 150 таких пациентов в год (рисунок 3.1). Как видно из динамики, в целом за прошедшие 10 лет увеличилась тенденция к росту обращаемость за стационарной урологической помощью пациентов, страдающих нефролитиазом и сопутствующим ССЗ (изолированная группа с ИБС из-за малочисленности не включена). После периода невыраженных колебаний числа таких обращений

(2009–2012 гг.) отмечено увеличение абсолютного числа всех пациентов с ГБ и сочетаниями ИБС+ГБ: 52 (34,6 %) в 2009 г. против 92 (55 %) в 2018 г.

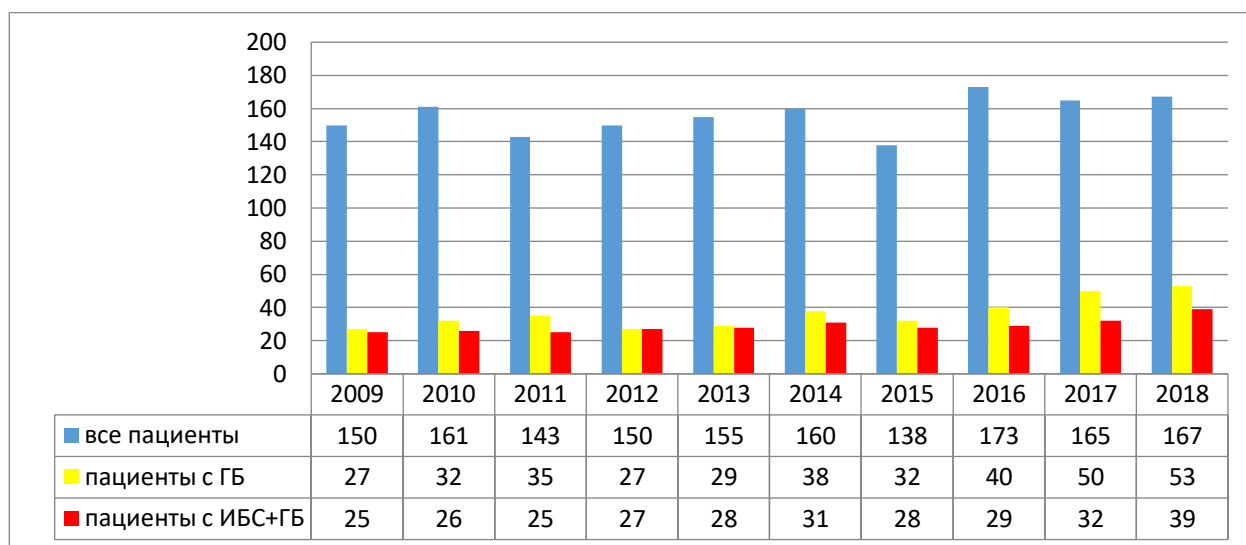


Рисунок 3.1 – Динамика обращений за урологической помощью пациентов с нефролитиазом с сопутствующими ССЗ (ГБ, ИБС+ГБ) за 10 лет обращений (2009-2018 гг.)

Характеристика встречаемости гипертонической болезни и артериальной гипертензии у больных нефролитиазом

ГБ была диагностирована у 363 больных. При этом I стадия была диагностирована у 151 пациента из этой группы, что составило 41,6 % от всех больных с ГБ, II стадия - у 202 больных (55,7 %), III стадия у 10 пациентов (2,7 %) (таблица 3.1).

При изучении состояния пациентов со стойко повышенным уровнем артериального давления возможен и альтернативный подход: оценивать не стадию ГБ, а стадию самой АГ как синдрома. Как правило, при формулировке терапевтического диагноза указываются как ГБ, так и АГ с использованием двух классификаций как синдрома, поскольку не каждая АГ является проявлением ГБ, особенно у пациентов с хроническим заболеванием почек, в роли которого в данном случае выступает нефролитиаз.

Таблица 3.1 – Распределение пациентов I группы ($n = 363$) по стадиям гипертонической болезни и степени выраженности артериальной гипертензии

Стадии гипертонической болезни	Степень выраженности артериальной гипертензии			Всего
	I	II	III	
I	118	29	4	151
II	22	146	34	202
III	1	4	5	10
Итого	141	179	43	363

Наиболее часто выявлялись сочетания ГБ1+АГ1: 32,5 % (118 пациентов) и ГБ2+АГ2 - у 146 пациентов (40,2 %).

Частота выявления других проявлений ГБ была существенно ниже в обеих группах. Так, наличие признаков ГБ1+АГ2 было отмечено в 8,0 % (29) случаев. Сочетание ГБ2+АГ1 были выявлены у 22 больных (6 %), относительное количество случаев выявления ГБ2+АГ3 составило 34 (9,3 %). Частота ГБ3+АГ2 составила 1,1 % (4 больных). Доли пациентов с проявлениями ГБ1+АГ1 и ГБ3+АГ3 было сходными, подобные сочетания выявляли относительно редко. Отмечен один случай сочетания ГБ3+АГ1.

Как видно из таблицы, наиболее часто в этой группе встречались сочетания ГБ I + АГ I (32,5% случаев) и ГБ II + АГ II (40,2%).

Характеристика встречаемости ишемической болезни сердца у больных нефролитиазом

ИБС (без артериальной гипертензии) в настоящем исследовании встречалась у 79 (10,8 %). Одним из ключевых клинических проявлений ИБС считается коронарный синдром (стенокардия). Стенокардия напряжения зафиксирована в 30 (38%) случаях, у остальных 49 (62 %) больных в диагнозах присутствовали такие формулировки, как постинфарктный кардиосклероз и нарушения ритма (суправентрикулярная, желудочковая экстрасистолия, мерцательная аритмия) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Распределение пациентов с нефролитиазом и ИБС по функциональным классам заболевания (n=79)

Диагноз	Число пациентов абс/%	
	Абс.	%
ИБС	49	62,0
ФК 1	6	7,6
ФК 2	24	30,4
ФК 3	-	-
Всего	79	100

Характеристика встречаемости сочетаний гипертонической болезни с ишемической болезни сердца и стенокардией напряжения ФК I-III у больных нефролитиазом

Наиболее пристального внимания, с нашей точки зрения, заслуживает III группа ($n = 290$) пациентов с «классическим» сочетанием нозологий у пожилого пациента урологического отделения — МКБ + ИБС + ГБ. У 148 (51 %) пациентов этой группы была зафиксирована стабильная стенокардия. Более детальное распределение пациентов в этой группе, учитывающее и стадии ГБ, и ФК стенокардии напряжения представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Распределение пациентов III группы ($n = 290$), в зависимости от стадий гипертонической болезни и стенокардии напряжения

Ишемическая болезнь сердца, с и без стенокардии напряжения, ФК стенокардии	Стадии гипертонической болезни, в том числе			Всего
	I	II	III	
без стенокардии напряжения;	19	113	10	142
со стенокардией напряжения, в том числе:	12	106	30	148
функциональный класс I;	5	34	3	42
функциональный класс II;	7	69	23	99
функциональный класс III	-	3	4	7
Итого	31	219	40	290

Наиболее часто встречались сочетания: ГБ II + ИБС без стенокардии — в 39,0% случаев; ГБ II + стенокардия ФК II — 23,8%, а также ГБ II + стенокардия ФК I — 11,7%.

Характеристика встречаемости хронической сердечной недостаточности у больных нефролитиазом

ХСН закономерное осложнение заболеваний сердечно-сосудистой системы в особенности ИБС. Суммарно она зарегистрирована у 153 (20,9%) пациентов т.е. у каждого пятого. Распределение этого осложнения по группам и стадиям представлено в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Распределение пациентов, включенных в исследование ($n = 732$) по стадиям хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (стадии)	Группы пациентов, в том числе:			Всего
	I ($n = 363$)	II ($n = 79$)	III ($n = 290$)	
I	14	13	61	88
II А+Б	9	7	41	57
III	1	-	7	8
Итого	24	20	109	153

В большем проценте случаев ХСН встречалась у пациентов III группы — в 109 (37,5 %) случаях. В целом по выборке преобладала ХСН I и II (А+Б) степеней — у 88 (57,6 %) и 57 (37,2 %) пациентов.

Распределение камней в мочевыводящей системе у пациентов с ССЗ

В общей выборке размеры камней в почках превалировали размером от 6,9 до 19,5 мм, в том числе у 25 пациентов выявлены коралловидные камни, в мочеточниках от 7,2 до 8,2 мм; у пациентов с ХСН чаще всего встречались камни размером от 9,2 до 21,8 мм, коралловидные камни отмечены у 7 пациентов, а камни мочеточника были соизмеримы с общей выборкой от 7,2 до 8,1 мм.

Как видно из таблицы 3.5, у 435 (59,4%) пациентов были обнаружены камни в почках, и у 226 (30,9%) – в мочеточниках. Значительно реже встречались камни и в почках, и в мочеточниках – 71 (9,7%) случаев.

Доля пациентов с коралловидными камнями почек составила 3,4% от общей выборки – 25 пациентов.

Схожее распределение отмечается у пациентов с ХСН, где доля камней в почках отмечена 94 (61,4 %) случаев, в мочеточниках— в 48 (31,4 %), а и в почках, и в мочеточниках — в 11 (7,2 %) случаях (таблица 3.6).

Таблица 3.5 – Локализация камней у пациентов, включенных в исследование (n = 732)

Расположение камней	Группы пациентов			Всего
	I (n = 363)	II (n = 79)	III (n = 290)	
в почках	220	53	162	435
из них коралловидные	3	2	20	25
в мочеточниках	104	17	105	226
и в почках, и в мочеточниках	39	9	23	71
Итого	363	79	290	732

Таблица 3.6 – Распределение локализации камней у пациентов (n = 153), у пациентов с ХСН

Расположение камней, в том числе:	Группы пациентов, в том числе:			Всего
	I (n = 24)	II (n = 20)	III (n = 109)	
в почках, в том числе: коралловидные;	17 2	13 1	64 4	94 7
в мочеточниках;	4	7	37	48
и в почках, и в мочеточниках	3	-	8	11
Итого	24	20	109	153

Таким образом, пациентов с сочетанием МКБ и хронических ССЗ много как в абсолютном измерении, так и в относительном: в исследованных урологических стационарах ежегодно в течение 10-ти лет госпитализируются от 138-ми до 173-х пациентов, среди которых практически каждый второй пациент имел те или иные

ССЗ. То есть можно предположить, что каждый практикующий уролог неминуемо, не реже четырех раз в месяц, встречается с больными этой группы; именно этот факт предполагает актуальность изучаемой проблемы.

Рост после 2009 г. в 1,8 раз доли этих пациентов (52 случая в 2009 г. против 92 случая в 2018 г.) в структуре урологической помощи, возможно, связан с увеличением доступности малоинвазивных кардиологических вмешательств (стентирование коронарных сосудов). Ранее пациентов с осложненными нарушениями кровообращения ССЗ (особенно с ГБ и ИБС) не госпитализировали в урологические стационары для планового хирургического лечения МКБ вследствие крайне высоких рисков как самого оперативного вмешательства, так и анестезиологического пособия.

Анализ распределения пациентов с нефролитиазом по стадиям ГБ и АГ показал нецелесообразность разделения обоих состояний, так как расхождения между ними встречаются сравнительно редко. У подавляющего большинства пациентов (72,7 %) имели место два сочетания: ГБ I + АГ I (32,5 % случаев) или ГБ II + АГ II (40,2 %). Таким образом, можно заключить следующее: нечасто встречающаяся симптоматическая АГ, в том числе связанная с хроническими заболеваниями почек, на общей эпидемиологической картине отражается слабо.

Также следует акцентировать внимание на редко встречающихся в нашем исследовании третьих стадий ГБ в сочетании с АГ (суммарно менее 4 %); для пациентов этой группы характерны выраженные органические изменения внутренних органов, в том числе — почек (нефроангиосклероз).

Стенокардия напряжения у пациентов, страдающих нефролитиазом, в целом напоминает ситуацию с АГ: наиболее часто фиксировали ее II ФК.

Несколько удивляют как значительная доля ИБС, так и малая частота стенокардии ФК I (стенокардия при высоких нагрузках), но, по-видимому, эти показатели есть следствие недостаточности диагностики.

Вместе с тем редкость стенокардии III ФК вполне ожидаема: пациентов этой группы целесообразно госпитализировать в урологическую клинику только в самых экстренных ситуациях и проводить им минимально травматичные

манипуляции — стентирование мочеточника при его острой обтурации конкрементом и др.

ХСН в нашем исследовании зафиксирована в 153 (20,9 %) случаях — практически у каждого 4-го пациента с ИБС, и у каждого третьего — при сочетании ГБ + ИБС. Как правило, для пациентов с нефролитиазом, обращающихся за стационарной урологической помощью, ХСН должна быть мало характерна, особенно при выраженной недостаточности кровообращения с низкой фракцией выброса, распространенными отеками и др.

Высокие риски оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, сопряженные с ХСН, значительно затрудняют проведение не только сравнительно крупных и травматичных операций на почках ПНЛ, но и ДЛТ.

В целом ХСН I и II (А+Б) степеней отмечена у 145 среди 153 пациентов, то есть по общей выборке преобладала компенсированная недостаточность кровообращения.

3.2. Резюме по клинической части

За период 10-летнего наблюдения доля пациентов с первично выявленной МКБ, осложненной ССЗ, выросла в 1,8 раза не считая пациентов с изолированной ИБС.

У 72,7 % пациентов с ССЗ имели место два сочетания: ГБ I + АГ I (32,5 % случаев) или ГБ II + АГ II (40,2 %).

ХСН (закономерное осложнение хронических ССЗ) была зарегистрирована у 153 (20,9 %) пациентов. В целом по выборке преобладали пациенты с практически «компенсированной» недостаточностью кровообращения — ХСН I и II степени имела место в 145 (19,8 %) случаев.

Наличие хронических ССЗ, особенно осложненных ХСН, у пациентов с впервые выявленной МКБ предполагает определить основные особенности течения нефролитиаза у данной категории пациентов.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО НЕФРОЛИТИАЗА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС

4.1. Распределение конкрементов по химическому составу

Важнейшей клинической характеристикой нефролитиаза является химический состав конкрементов. Как видно из таблицы, распределение камней по химическому составу достоверно ($p \leq 0,001$) различается в зависимости от наличия у пациентов ИБС, входящей в «классическое» сочетание ССЗ (ИБС+ГБ) у коморбидного пациента, и ХСН.

У 184 пациентов, страдающих МКБ и имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, по частоте встречаемости мочекислые камни (мочевая кислота и дигидрат мочевой кислоты), конкурировали с оксалатными камнями 41,9 % против 43,5%. Ярko выражено это проявилось у пациентов осложненных ХСН ($n=112$), где доля мочекислых камней превалировала 53,6 % против 38,4 %. Камни, состоящие из урат аммония и струвиты, в исследование не вошли, так как их процент составил не более 1%.

В контрольной группе, сформированной из пациентов, страдающих нефролитиазом и не имеющих хронических ССЗ ($n=86$), наиболее часто отмечались камни, сформированные преимущественно из оксалата кальция (76,7%). Конкременты другого состава встречались лишь у отдельных пациентов: мочекислые камни у 9,3 % больных, фосфаты – у 8,2 %; смешанный химический состав камней (многокомпонентные) отмечен у 5,8% пациентов (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Химический состав камней у пациентов (%) с мочекаменной болезнью, в зависимости от наличия или отсутствия ИБС

Химический состав камня	Группы пациентов, включенных в исследование						
	Группы пациентов ИБС с и без ХСН					Группа контроля (без ССЗ) (n = 86)	
	Стадии хронической сердечной недостаточности				Без хронической сердечной недостаточности (n = 72)		Итого (n = 184)
	I (n = 55)	IIА (n = 37)	IIВ (n = 20)	Итого (n = 112)			

Продолжение таблицы 4.1.

Оксалаты	17(30,9)	18(48,7)	8(40)	43(38,4) 3	37(51,4) 5	80(43,5) 4	66(76,7)
Мочекислые	33(60)	17(45,9)	10(50)	60(53,6) 2,3	17(23,6) 5	77(41,9) 4	8(9,3)
Фосфаты	1(1,8)	-	1(5) 1	2(1,8) 2,3	6(8,3)	8(4,3)	7(8,2)
Смешанный	4(7,3)	2(5,4)	1(5)	7(6,2) 2	12(16,7) 5	19(10,3)	5(5,8)

1— различия достоверны ($p \leq 0,05$) между показателями пациентов с ХСН I и ХСН IIb; 2— различия достоверны ($p \leq 0,001$) между показателями пациентов с ХСН (суммарно) и без нее; 3 — различия достоверны ($p \leq 0,001$) между показателями пациентов с ХСН (суммарно) и таковых из группы контроля; 4— различия достоверны ($p \leq 0,001$) между показателями пациентов с ИБС, включая ХСН и таковых из группы контроля; 5— различия достоверны ($p \leq 0,001$) между показателями пациентов с ИБС без ХСН и таковых из группы контроля

В общей популяции распределение конкрементов по химическому составу несколько напоминает аналогичное распределение контрольной группы. Лидирует по частоте встречаемости оксалатный нефролитиаз – 63,4 %. Доли фосфатов и мочекислых камней соответственно составили 15,1 % и 20,4 %. [10].

4.2 Частота рецидивирования нефролитиаза

Другой ключевой характеристикой клинического течения МКБ является частота рецидивирования нефролитиаза. Достоверно оценить этот показатель в общей популяции технически очень сложно и реально только в рамках крупного многоцентрового исследования.

Однако сходные по качеству возможности при существенно меньших трудозатратах дает проведение такого исследования на приписном контингенте военного госпиталя. В этот контингент входят не только лица, проходящие действительную службу, но и вышедшие в отставку, а также члены их семей. Это нельзя назвать полным аналогом общей популяции, но в выборке будут присутствовать лица обоих полов и разных возрастов. А самое главное, объем выборки составит больше 200 пациентов, что, с нашей точки зрения, вполне достаточно, чтобы уловить общую тенденцию.

Работа с приписным контингентом открывает еще одну возможность, существенно облегчающую проведение исследования. Эти пациенты обращаются за медицинской помощью, особенно за экстренной, только в одно ЛПУ — к которому приписаны. В связи с этим появляется возможность оценивать

непосредственно обращение пациента за урологической помощью в связи с почечной коликой, и/или необходимостью удаления/разрушения конкремента. Эта группа взята из тех пациентов, у которых было проведено исследование химического состава камней, отошедших самостоятельно на фоне консервативной терапии или удалённых после оперативных вмешательств. Результаты этого исследования представлены в предыдущем разделе данной главы.

Пациенты, страдающие нефролитиазом и сопутствующей ИБС ($n = 184$), обращались за экстренной урологической помощью по поводу рецидивов нефролитиаза в среднем через 20 месяцев; при ИБС, осложненной ХСН ($n = 112$), – через 16 месяцев, то есть, соответственно, в 1,6 и в 2 раза чаще, чем пациенты из группы сравнения ($n = 86$), – через 33 мес.

Более показательнее эту же тенденцию можно отразить, если оценивать не периодичность обращений, а их частоту и взять больший срок наблюдения, например, 5 лет. На протяжении этого срока среднестатистический пациент с нефролитиазом и сохранной сердечно-сосудистой системой по поводу рецидива нефролитиаза обращался за урологической помощью 1,8 раза, а аналогичный пациент с сопутствующей хронической сердечно-сосудистой патологией (без уточнения конкретных нозологий) – 3 раза, ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой соответственно.

Следующим этапом была проанализирована взаимосвязь между частотой рецидивирования нефролитиаза и функциональными нарушениями сердечной сосудистой системы – ХСН. Частота рецидивирования почечных конкрементов в группе пациентов с сопутствующей ХСН в среднем составила 3,8 раза за 5 лет, что достоверно ($p < 0,0001$) превышает аналогичный показатель у пациентов контрольной группы (рисунок 4.2).

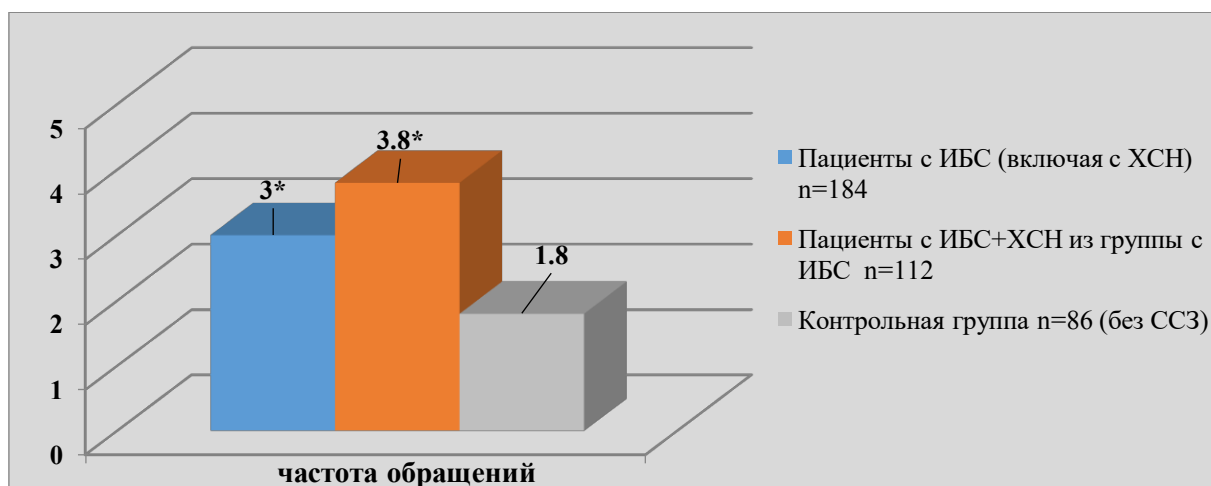


Рисунок 4.2 – Средняя частота обращений за экстренной урологической помощью по поводу рецидива нефролитиаза за 5 лет наблюдения (n = 270)

* — различия достоверны ($p < 0,0001$) между пациентами контрольной группы (без ССЗ)

Связь между увеличенным риском мочекаменного камнеобразования и наличием хронических ССЗ отмечалась ранее другими исследователями [11]. Оба эти состояния характерны для гиперстеников среднего и пожилого возраста, чаще мужчин, симптомокомплекс которых в настоящее время описывают термином «метаболический синдром».

Однако яркая корреляция между частыми рецидивами камнеобразования (в среднем 3,8 раза за 5 лет) и наличием ХСН заслуживает самого пристального рассмотрения.

Сразу возникает вопрос: «С чем связан этот феномен?». С нашей точки зрения, более часто встречающиеся рецидивы уролитиаза у этой когорты пациентов во многом являются следствием неблагоприятных суточных колебаний основных показателей общего анализа мочи - кислотности (pH) и концентрации (относительной плотности) мочи, как основных предикторов камнеобразования.

Как видно из рисунка 4.3, у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, не осложненной ХСН I ст., среднее значение закисления мочи мы наблюдали в утренние часы (pH 5,43), а вечером реакция мочи стремилась к нейтральной (pH 6,51).

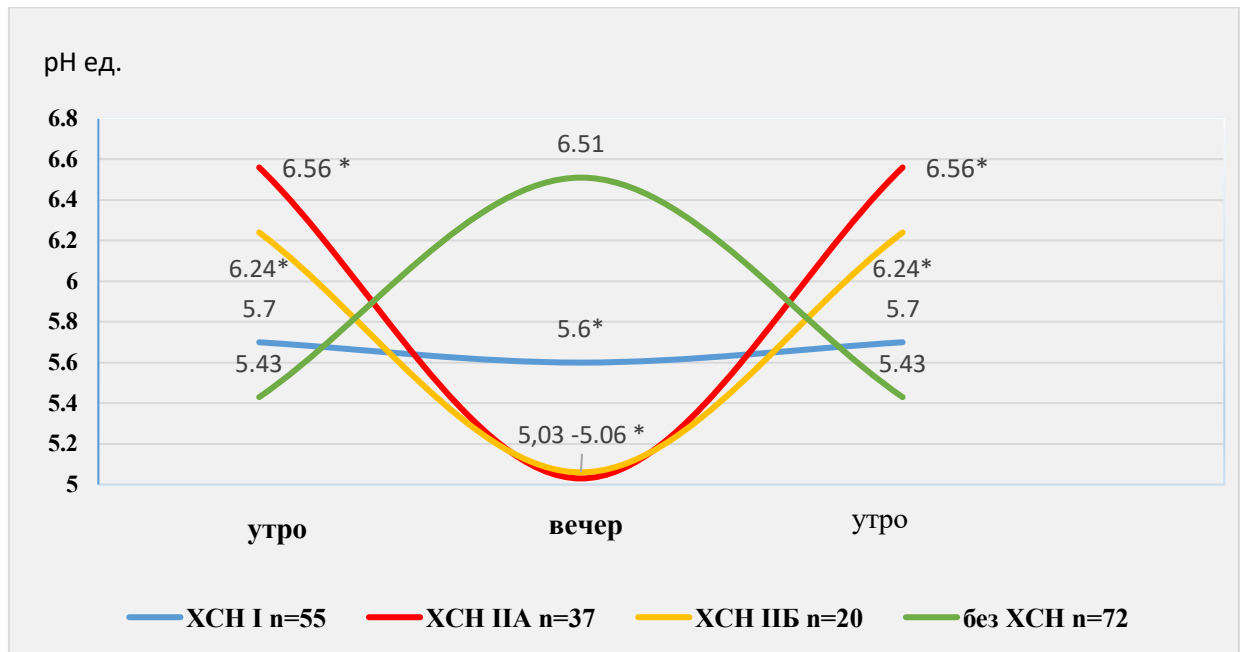


Рисунок 4.3 – Средняя суточная динамика реакции мочи у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, в том числе осложненной ХСН (n = 184)

* — различия достоверны ($p < 0,05$) между ХСН I-II стадий и группой без ХСН

Противоположная ситуация отмечается у пациентов, имеющих ХСН. При этом по мере утяжеления ХСН изменения по кислотности мочи становятся более существенными. Так, у пациентов с ХСН II ст. в вечернее время реакция мочи становится значительно кислой pH 5,03-5,06, что достоверно ниже по сравнению с группой ССЗ без ХСН pH 6,51, ($p < 0,05$) соответственно. Следует подчеркнуть, что мочекислые камни формируются в кислой среде ($pH < 5,75$), а карбонатапатитные – в слабо кислой или даже щелочной ($pH > 6,8$) [123].

В генезе нефролитиаза существенное значение имеет также концентрация солей в моче, что в клинической практике отчасти эквивалентно понятию «относительная плотность мочи». Однако плотность мочи – величина очень лабильная, колеблющаяся в достаточно широком интервале. Согласно современным представлениям о патогенезе МКБ, на вероятность рецидива камнеобразования существенное влияние оказывает максимальная (пиковая) плотность мочи на протяжении суток.

Суточные колебания относительной плотности мочи в пределах 1020 отмечены у пациентов без признаков ХСН.

При наличии у пациента нефролитиаза и сопутствующей ХСН суточная динамика относительной плотности мочи претерпевает существенные изменения, более выраженные у пациентов с ХСН II Б ст., где вечером относительная плотность мочи достигает средних значений 1024,7 (а у отдельных пациентов и превышая уровень 1030) на фоне сниженного диуреза, а значение этого показателя утром резко уменьшается (до 1016) на фоне преходящей полиурии, что достоверно в обоих случаях ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов без ХСН (рисунок 4.4).

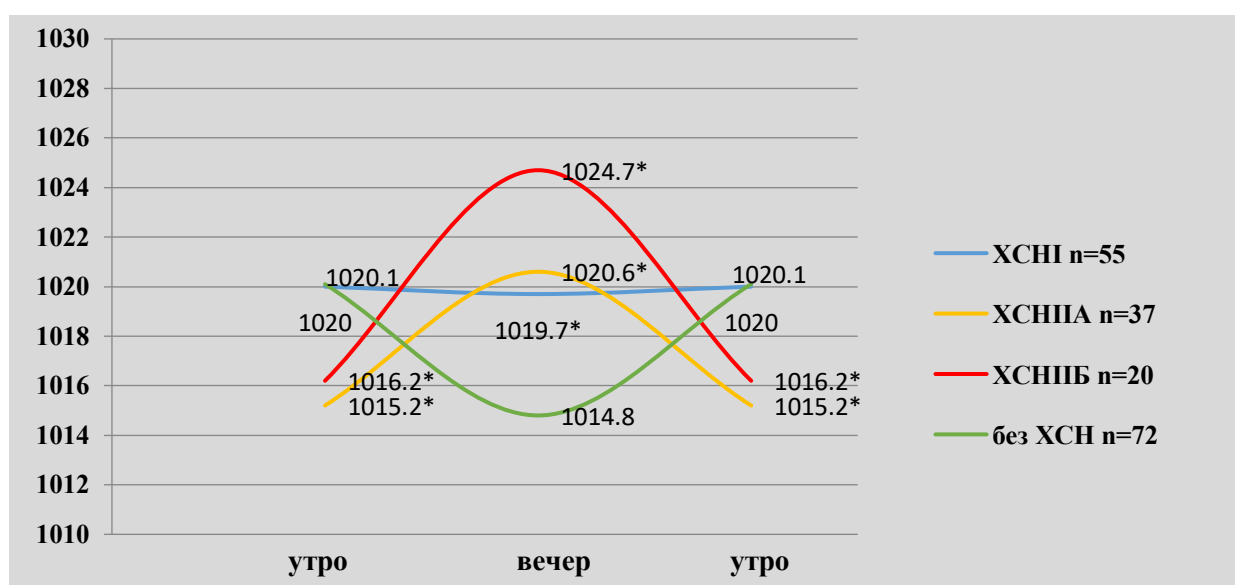


Рисунок 4.4 – Средняя суточная динамика относительной плотности мочи у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, в том числе осложненной ХСН ($n = 184$)

* — различия достоверны ($p < 0,05$) между ХСН I-II стадий и группой без ХСН

Смещение кислотности и пиковой плотности мочи на вечернее время суток одновременно с прогрессированием сердечной недостаточности является яркой особенностью изучаемой клинической ситуации пациентов.

Однако возникает вопрос: почему смещение пика плотности мочи прослеживается в пределах референсных значений? По идее, чем ниже кислотность мочи, тем более высокой должна быть ее плотность. Дело в том, что норма значения плотности и кислотности мочи столь широки, что они ничего не ограничивают и носят в основном адаптивный механизм поддержания гомеостаза. По сути, никаких пределов не существует. Вместе с тем, по данным нашего

исследования, рецидивы нефролитиаза коррелируют с высокой (пусть даже в пределах референсных значений) плотности мочи. В случае обсуждения мочекишлого нефролитиаза неблагоприятным фактором окажется высокая кислотность мочи и, чем показатели будут более выраженными, тем хуже. Даже если они пока остаются в пределах официальной нормы (5.0-7.0). В этой связи цель метафилактики состоит не в достижении условной нормы, а в возможном разведении мочи и приближении ее реакции к нейтральной.

4.3. Частота обострений хронического пиелонефрита

Общеизвестно, что этиология пиелонефрита инфекционная, бактериальная. Особенности могут заключаться в наличии возбудителей, характерных именно для этой категории пациентов; в специфическом распределении возбудителей по частотам встречаемости, в распределении возбудителей по чувствительности к противомикробным средствам/частоте выделения штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Здесь же коротко отметим, что пиелонефрит у больных с нефролитиазом и кардиологической патологией вызывается теми же возбудителями, что и в общей популяции пациентов с мочекаменной болезнью. Никаких особых возбудителей не отмечалось. Однако различия имеются, и заключаются они в повышении частоты выявления грамположительной инфекции (прежде всего *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. – суммарно до 27 %) за счет снижения частоты выделения *E. coli* до 25 %.

Сами по себе сопутствующие ИБС и ГБ не коррелировали с повышенным риском выявления полирезистентной инфекции, как грамотрицательной, так и грамположительной. Необходимость в превентивном назначении препаратов резерва отсутствовала.

Складывается впечатление, что разнообразные сопутствующие заболевания оказывают на возбудителей инфекционно-воспалительного процесса в органах мочеполовой системы примерно одинаковое влияние. В частности, при сопутствующей ВИЧ-инфекции (нетерминальная стадия) сахарном диабете II типа,

ИБС наблюдался один и тот же феномен – увеличение частоты негоспитальной грамположительной инфекции за счет снижения частоты выявления грамотрицательной флоры, главным образом *E. coli*. [63].

Причина этого явления пока нам пока не ясна. Первоначально (когда обсуждался вирус иммунодефицита человека (HIV) и диабет) было высказано предположение об иммунодефиците, для которого вообще весьма характерна грамположительная инфекция, причем не только мочевого. Но ИБС и ГБ явного иммунодефицита не вызывают. Так что вопрос пока остается открытым. Ни одно из вышеуказанных тяжелых заболеваний не коррелировало с повышенной частотой выделения полирезистентных штаммов. Здесь все понятней. Для селекции полирезистентной субпопуляции возбудителя нужна среда, содержащая антибиотики, причем разные и в течение продолжительного времени. Сопутствующие заболевания, способные вызвать развитие иммунодефицитного состояния, могут спровоцировать инфекционный процесс, но возбудитель, скорее всего, будет не госпитальным. Причина проста: у него при прочих равных вирулентность выше [93].

Как известно, пиелонефриты прогрессируют через обострения. Эпизоды активности патологического процесса строго вторичны по отношению к рецидивам камнеобразования. Последние при наличии у пациентов ИБС происходят в 1,6 раза достоверно чаще ($p < 0,0001$) по сравнению с группой контроля, как было отмечено ранее. Следовательно, и обострения пиелонефрита должны происходить чаще.

На выборке, состоящей из 101 пациента, была выполнена проверка этого предположения. Пиелонефрит у коморбидных пациентов с повышенной частотой камнеобразования закономерно рецидивировал чаще, чем у пациентов с нефролитиазом и сохранной сердечно-сосудистой системой (пациенты с ИБС 18 мес. против пациентов без ИБС 28 мес., $p < 0,0001$). Наличие у пациента сопутствующей сердечной недостаточности сопровождалось большим увеличением частоты рецидивирования пиелонефрита: в среднем до 1 раза в 13 месяцев - по сути, практически ежегодно ($p < 0,0001$ по сравнению с аналогичными

пациентами без сердечной недостаточности, $p < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой) (рисунок 4.5).

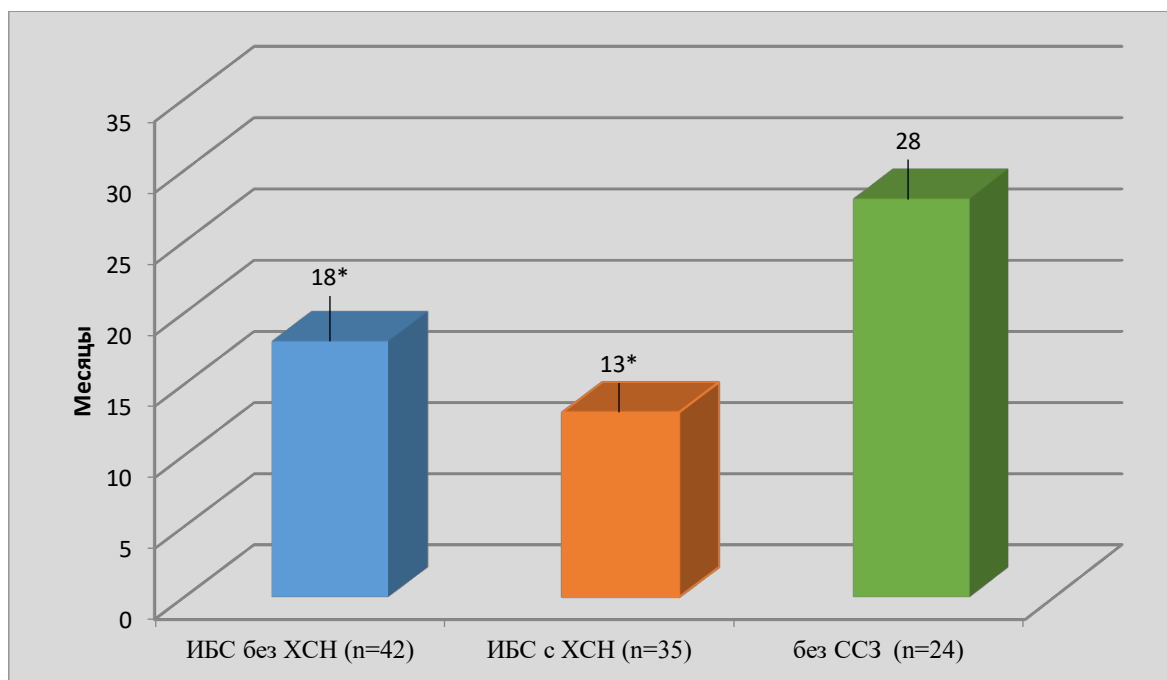


Рисунок 4.5 – Среднее время (мес) между обострениями пиелонефрита у пациентов, имеющих сопутствующую ИБС, в том числе осложненной ХСН и у группы без ССЗ (n=101)

* — различия достоверны ($p < 0,0001$) между группой без ССЗ

Осталось оценить тяжесть самих обострений. Техническая сторона этот вопроса в настоящее время до конца не решена. В урологии отсутствует официально признанная методика количественной оценки тяжести воспалительного процесса. В других направлениях клинической медицины, например, в ревматологии введено понятие «активность». В руководстве «Рациональная фармакотерапия в нефрологии» (2008) присутствуют ссылки на степени тяжести пиелонефрита (не «активности»), критерии их оценки не расшифрованы [51].

При нефролитиазе, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, возможны обострения пиелонефрита любой степени тяжести – от субфебрильной лихорадки и лейкоцитурии без заметного отека почки до тотального поражения органа гнойно-деструктивным процессом.

В изучаемой ситуации, на наш взгляд, целесообразно не пытаться разработать собственную методику оценки тяжести пиелонефрита (она будет немедленно оспорена), а определить частоту развития бесспорно наиболее опасного и

прогностически неблагоприятного варианта — гнойно-деструктивного пиелонефрита.

4.4 Гнойно-деструктивный пиелонефрит на фоне хронической сердечно-сосудистой патологии

При наличии тяжелых ССЗ вероятность формирования гнойно-деструктивных очагов в почке должна возрасти, однако конкретные цифры в литературе не представлены.

По нашим данным, вероятность перехода острого пиелонефрита в гнойно-деструктивную фазу в общей выборке (без уточнения сопутствующих заболеваний) составила 3 % (19 из 618 пациентов); при сопутствующей ИБС вероятность гнойно-деструктивного пиелонефрита оказалась выше - 4,9% (7 из 144 пациентов), ($p = 0,03$ при сравнении с общей популяцией). Аналогичная вероятность у пациентов, имеющих условно сохранную сердечно-сосудистую систему (в медицинской документации не упоминается ИБС), составила 2,5 % (12 пациентов из 474); ($p < 0,001$) при сравнении с общей популяцией, $p < 0,001$ при сравнении с группой ИБС+ХСН (без уточнения стадии) (рисунок 4.6). В изучаемой выборке ХСН отмечалась у 38 пациентов. Из них гнойно-деструктивным пиелонефритом страдали четверо, что составило 10,5 % (4 из 38), ($p = 0,02$ при сравнении с общей выборкой, $p = 0,46$ при сравнении с группой ИБС).

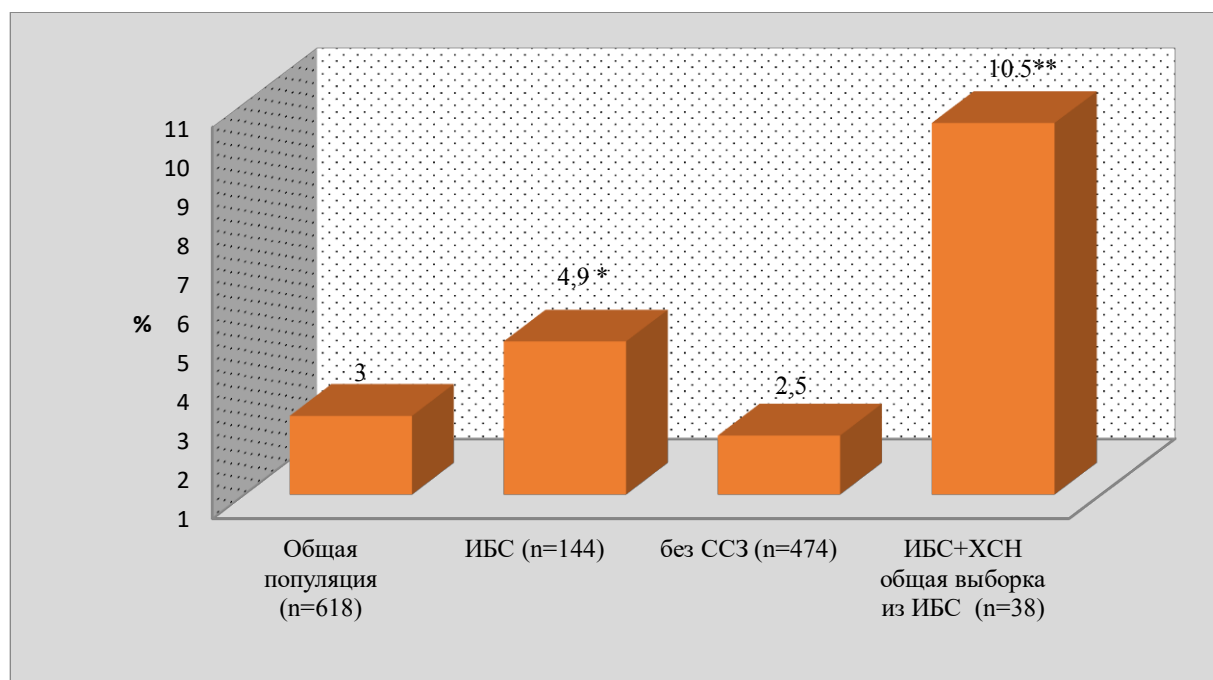


Рисунок 4.6 – Вероятность перехода острого пиелонефрита в гнойно-деструктивную форму у пациентов с ИБС, в том числе осложненной ХСН и у пациентов с сохраненной сердечно-сосудистой системой (n = 618)

* — различия достоверны ($p = 0,03$) между группой ИБС и общей популяцией; ** — различия достоверны ($p = 0,02$) между группой ИБС+ХСН и группой общей популяции

Можно рассмотреть ситуацию и с другой стороны – более наглядно. Из 19 пациентов с гнойно-деструктивным пиелонефритом на фоне нефролитиаза более трети (7 человек – 36,8 %) имели сопутствующую ИБС. Из 7 пациентов с гнойно-деструктивным пиелонефритом на фоне сопутствующей ИБС более половины (4 человека – 57,1 %) имели ХСН.

Таким образом, ХСН коррелируют с повышенным риском развития гнойно-деструктивных форм пиелонефрита. Интересно дальше проследить судьбу этих пациентов с гнойно-деструктивными формами пиелонефрита. Далеко не каждый гнойно-деструктивный пиелонефрит означает утрату органа. В современных условиях при своевременном обращении пациента первичная нефрэктомия по поводу гнойного нефрита стала составлять редкость. Комплексное лечение, включающее хирургическое вмешательство (декапсуляцию), массивную антибактериальную и инфузионную терапию, а иногда и эфферентные методы детоксикации, позволяет сохранить более 90 % органов [32, 14, 34, 67].

Гнойно-деструктивный пиелонефрит обычно бесследно не проходит, оставляя после себя очаги нефросклероза и функциональные дефекты. Однако в данном

контексте степень восстановления почки не принципиальна; главное, что орган сохранен, а не утрачен.

Для оценки вероятности нефрэктомии при гнойно-деструктивном пиелонефрите целесообразно взять статистику за 5 лет. Всего за указанный срок наблюдался 91 пациент с этим диагнозом, выполнено 9 «первичных» нефрэктомий (9,9 %), из которых 6 (66,7 %) выполнено коморбидным пациентам с сопутствующей ИБС. Причем все пациенты имели документально подтвержденную ХСН.

Переходим к вероятностной оценке «первичной» нефрэктомии при гнойно-деструктивном пиелонефрите.

В целом процент нефрэктомий (9,9 %) оказался весьма умеренным и соизмеримым с данными литературы, особенно учитывая, что часть пациентов обращается за урологической помощью несвоевременно. Однако при сопутствующей ХСН нефрэктомией заканчивается почти каждый третий (31,6 %) гнойно-деструктивный пиелонефрит [16, 20].

Столь высокая частота «первичных» нефрэктомий у коморбидных пациентов определяется не только склонностью к быстро прогрессирующему абсцедированию, хотя, безусловно, именно это является первопричиной. При сопутствующей кардиологической патологии *de facto* наблюдается расширение показаний к нефрэктомии из целесообразности сокращения времени операции в виду высокого операционно-анестезиологического риска и стремления максимально радикально санировать очаг инфекции, угрожающий развитием бактериотоксического шока, который у таких пациентов имеет неблагоприятный прогноз.

Таким образом, особенности клинического течения острого пиелонефрита у пациентов сопутствующей сердечно-сосудистой патологией заключаются в следующих клинических моментах:

- большей частоте обострений (что определяет большая частота рецидивов камнеобразования);
- выраженной склонностью к частому абсцедированию;

– выбор подхода к лечению.

4.5 Хроническая болезнь почек/хроническая почечная недостаточность на фоне хронической сердечно-сосудистой патологии ХБП/ХПН

Наряду с пиелонефритом очень серьезным осложнением нефролитиаза является хроническая почечная недостаточность или по факту ХБП III ст и ниже. У пациента, страдающего МКБ и хроническими ССЗ, нередко присутствуют одновременно несколько причин для формирования ХПН (рисунок 4.7).

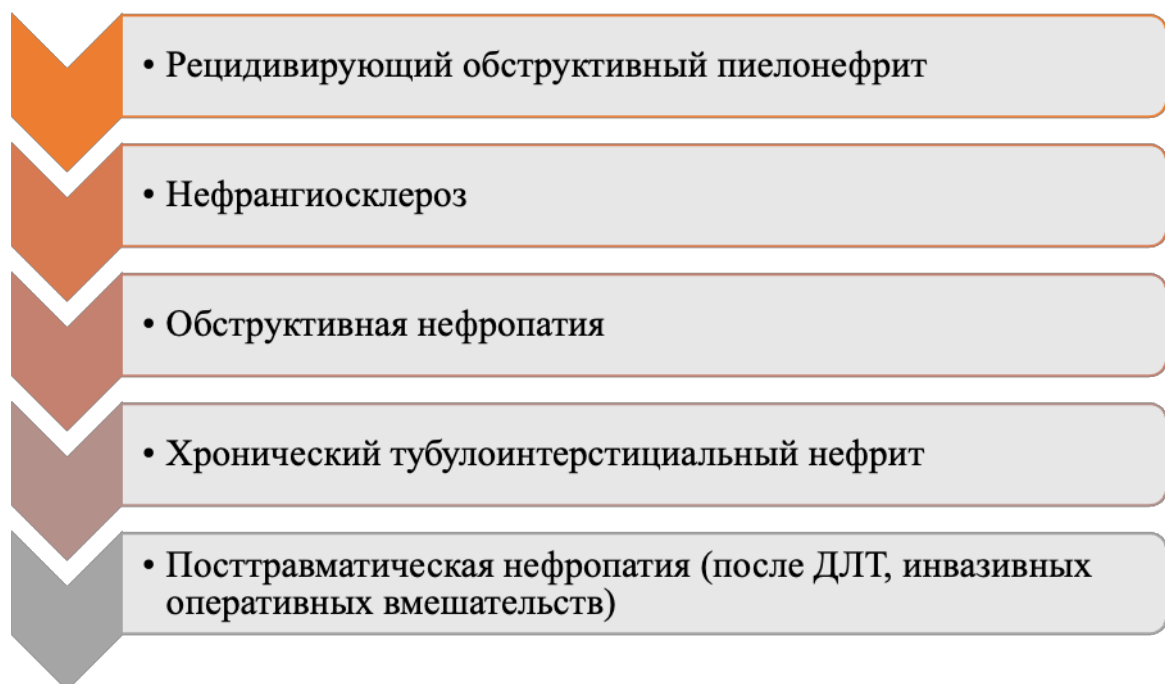


Рисунок 4.7 – Причины развития ХБП/ХПН (в порядке убывания значимости)

Самой главной и основной из причин в изучаемой клинической ситуации, без сомнения, является рецидивирующий пиелонефрит, тяжелые атаки которого сравнительно быстро приводят к формированию нефросклероза.

Второй по значимости причиной, с нашей точки зрения, выступает нефрангиосклероз. Это симметричная (при системной артериальной гипертензии) нефропатия, в основе патогенеза которой лежит поражение мелких артерий и артериол почек. Нефрангиосклероз – наиболее частая причина ХПН у пациентов кардиологического, общетерапевтического и даже пульмонологического профиля. До формирования тяжелой почечной недостаточности нефрангиосклероз обычно

не имеет клинических проявлений и является находкой при обследовании пациента.

Другие патологические состояния в генезе хронической почечной недостаточности у пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, играют второстепенную роль. Обструкция мочевых путей сама по себе (без инфекционного компонента) приводит сначала к обратимому снижению фильтрационной функции пораженной почки, а затем и к необратимым поражениям почечной паренхимы с исходом в нефросклероз.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит - в данном контексте неинфекционный медленно прогрессирующий симметричный нефрит с преимущественным поражением канальцев и почечного интерстиция в рамках подагрической (уратной) нефропатии. Другой, более знакомой урологам формой подагрической нефропатии является рецидивирующий мочекислый нефролитиаз. При тяжелых нарушениях обмена пуринов обе вышеупомянутые формы подагрической нефропатии могут сочетаться.

На последнем месте стоит упомянуть ятрогенные посттравматические изменения почек. В настоящее время с развитием малоинвазивных медицинских технологий, совершенствованием хирургических техник клинически значимая посттравматическая нефропатия вследствие повторных медицинских манипуляций на почке практически не встречается. Тем не менее, повторные контузии почки при дистанционной литотрипсии, неоднократные механические травмы при открытых и перкутанных вмешательствах могут негативно отразиться на почечной функции.

Дифференцировать эти причины/патологические состояния у конкретного пациента затруднительно, поэтому представляется целесообразным оценивать частоту и выраженность почечной недостаточности в изучаемых группах пациентов, не уточняя ее причины, в особенности у наиболее тяжелых с точки зрения кардиологии пациентов.

Частота встречаемости хронической болезни почек / хронической почечной недостаточности у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующей ИБС, осложненной ХСН

Для оценки частоты встречаемости ХБП 3-4 ст. у коморбидных пациентов, которой соответствует снижение фильтрационной функции почек от 59 до 15 мл/мин в течение более 3 месяцев, было проведено ретроспективное исследование на 127 пациентах с рецидивирующим нефролитиазом, сочетающимся с ИБС, осложнённой ХСН II ст. В качестве контрольной группы взяты аналогичные пациенты с условно сохранной сердечно-сосудистой системой (n=120). По возрасту и полу группы были сопоставимы (возраст – $66,2 \pm 8,8$ лет против $65,3 \pm 7,5$; мужчины/женщины – 81,1 %/18,9 % против 80 %/20 % $p > 0,05$). В группе больных нефролитиазом с сопутствующей ИБС, осложнённой ХСН II ст. каждый второй пациент (51 %) имел снижение фильтрационной функции почек соответствующее ХБП 3-4 ст., что достоверно превышает долю аналогичных пациентов в контрольной группе (3,3 %) (рисунок 4.8).

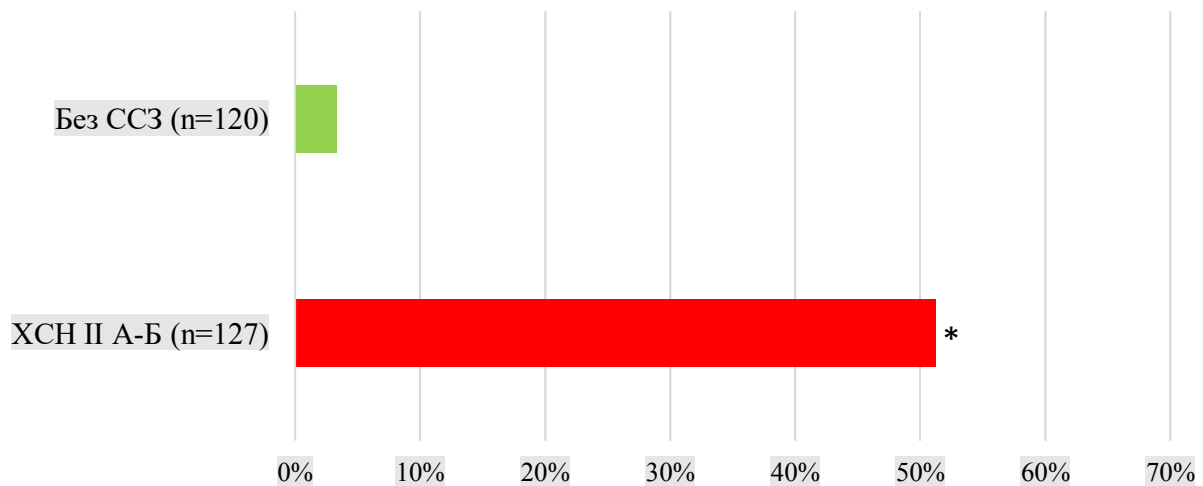


Рисунок 4.8 – Частота встречаемости ХБП 3-4 ст. у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, осложненной ХСН II и у пациентов без ССЗ (n = 247)

*— различия достоверны ($p < 0,05$) между пациентами ХСН IIА-Б стадий и пациентами без ССЗ

Таким образом, у пациентов с нефролитиазом и сопутствующей ХСН наиболее часто выявляется ХБП до 60%! от общего числа больных с ХСН. Это в

15,5 раза превышает аналогичный показатель по сравнению с пациентами с сохранной сердечно-сосудистой системой.

Динамика снижения фильтрационной функции почек у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующей ИБС

Для оценки динамики снижения фильтрационной функции почек из длительно наблюдавшихся респондентов, проживших не менее 10 лет с момента включения в исследование ($n = 52$), были сформированы 3 группы: I ($n = 18$), в которую были включены пациенты с ИБС, осложненной ХСН I ст; II группа ($n = 15$) состояла из больных с ИБС без ХСН. В III, контрольную группу ($n = 19$) были включены респонденты, страдающие нефролитиазом без ССЗ. В эту часть исследования пациентов набирали методом рандомизации, при повторном поступлении через 2 года (± 2 мес) от даты предыдущей госпитализации (рисунок 4.9).

Возможность длительного наблюдения за приписным контингентом военного госпиталя подразумевает возможность ретроспективной оценки скорости прогрессирования ХБП. Любое обращение за стационарной урологической помощью предполагает исследование сывороточной концентрации креатинина, причем, как правило, неоднократное. Зная уровень креатинина, пол, возраст и расу пациента, можно с помощью таблиц CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с достаточной для клинического применения точностью ретроспективно оценить скорость клубочковой фильтрации.

Единственным, но очень существенным лимитирующим фактором при таком подходе служат существенные колебания уровня креатинина у пациентов с нефролитиазом и ССЗ. При обострении любого из имеющегося у них заболевания нередко наблюдают подъем уровня креатинина, обусловленный преходящим снижением фильтрационной функции почек. По сути, здесь можно говорить об ОПН (точнее ОПН на предсуществующей ХПН), чаще преренальной, но и иногда смешанной этиологии (например, при обструкции мочеточника может иметь место и постренальный компонент).

Все существующие в современной клинической практике методики оценки фильтрационной функции почек рассчитаны на равновесные концентрации креатинина. Следовательно, они непригодны для использования, если у пациента имеет место ОПН. С целью минимизации ошибки целесообразно брать для расчетов минимальные в рамках очередной госпитализации показатели креатинина. Полностью компонент острого снижения клубочковой фильтрации это не отсеет, но, с нашей точки зрения, общую тенденцию выявить позволит.

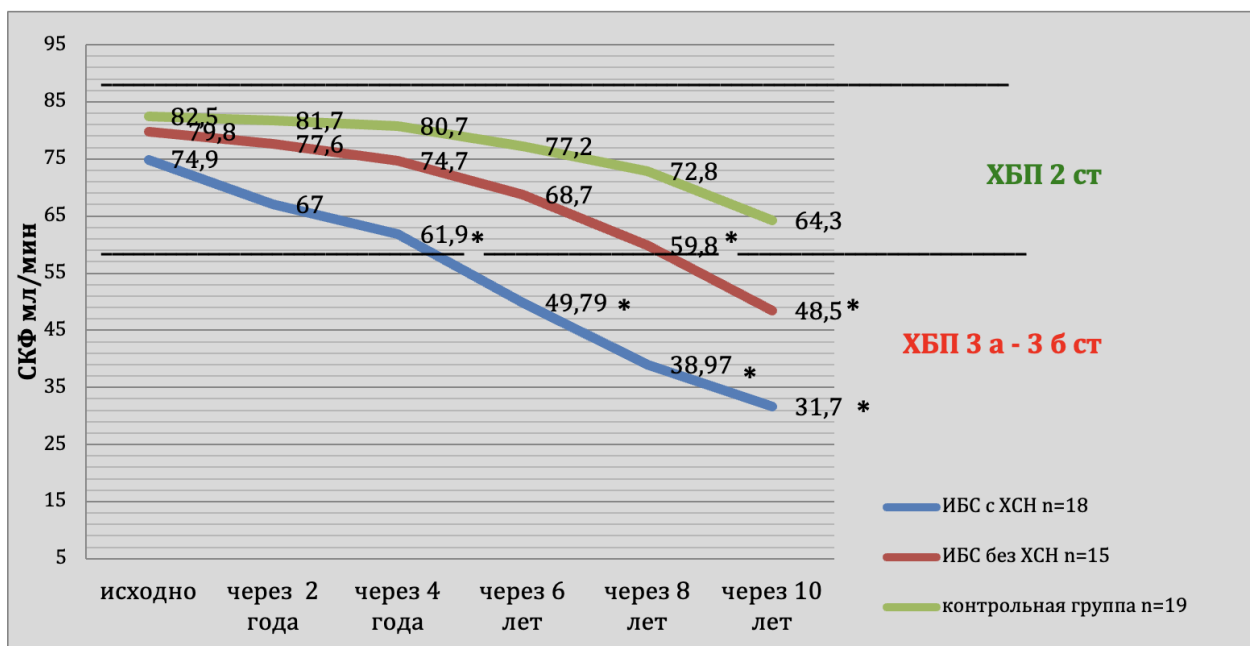


Рисунок 4.9 – Динамика фильтрационной функции почек (мл/мин) у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом у пациентов сопутствующей ИБС, в том числе осложненной ХСН и у группы без ССЗ (n = 52)

* — различия достоверны $p \leq 0,0001$ по сравнению с контрольной группой (без ССЗ)

При наличии у среднестатистического пациента с рецидивирующим нефролитиазом компенсированной почечной недостаточности (ХБП 2/ХПН I), то есть очень умеренно выраженного, клинически малозначимого снижения клубочковой фильтрации, прогрессирование дефекта почечной функции происходит достаточно медленно. В первые годы при отсутствии тяжелых осложнений (например, гнойно-деструктивного пиелонефрита) и серьезных сопутствующих заболеваний, причем не только сердечно-сосудистых, видимого

прогрессирования может и не быть. Функция почек остается умеренно сниженной с небольшими колебаниями СКФ около 80 мл/мин. В старой классификации ХПН, предложенной Тареевым Е.М., в 1972 году, такое состояние фильтрационной функции почек вообще считалось нормой [74]. Прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации начинает прослеживаться через 5-6 лет с момента выявления ХБП 2 стадии. Снижение СКФ происходит медленно: падение СКФ на 10 мл/мин в среднем наблюдается через 8 лет. В дальнейшем прогрессирование происходит несколько быстрее – 4 мл/мин/год. В целом среднестатистический пациент с нефролитиазом и исходной СКФ 80 мл/мин, но с сохранной сердечно-сосудистой системой, на протяжении 10 лет наблюдения так и не вышел за пределы 2 стадии ХБП. При сочетании рецидивирующего нефролитиаза, начальных проявлений почечной недостаточности и нетяжелой ИБС (без исходной недостаточности кровообращения) функция почек остается стабильной в среднем 2 года, после чего наблюдается прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации. Особенно это становится заметным через 6 лет с момента выявления 2 стадии, когда скорость прогрессирования составляет в среднем 4 мл/год. При исходной скорости клубочковой фильтрации 80 мл/мин у среднестатистического пациента с нефролитиазом и ИБС, но без исходной сердечной недостаточности 3 стадия ХБП развивается через 8 лет, ($p \leq 0,0001$) по сравнению с контрольной группой.

При сочетании рецидивирующего нефролитиаза, начальных проявлений почечной недостаточности и ИБС, осложненной нетяжелой ХСН (I стадии) ситуация с фильтрационной функцией почек существенно негативнее. Отличается сама форма графика, который стал практически прямой линией. Полностью отсутствует период, когда функция почек изменяется слабо. Скорость прогрессирования в среднем составляет 4-5 мл/мин/год. При исходной скорости клубочковой фильтрации 70 мл/мин (составить выборку из аналогичных пациентов с СКФ 80 мл/мин оказалось затруднительно) среднестатистического пациента с нефролитиазом и ИБС исходно осложненной нетяжелой ХСН (I стадии) сердечной недостаточности III стадия ХБП возникнет через 4 года. При этом различия

достоверны начиная с 4 года наблюдения, по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,0001$).

Таким образом, если такой пациент проживет без жизнеугрожающих осложнений еще 6 лет, то он с большой долей вероятности вплотную приблизится к 4 стадии ХБП. Данную клиническую особенность можно рассмотреть, с другой стороны, а именно через 6 лет у больного нефролитиазом, ХБП 2 стадии, при исходно сохранной сердечно-сосудистой системой, СКФ снизилась на 5,3 мл/мин. При наличии исходной ИБС – на 11,1 мл/мин, а начальной сердечной недостаточности – на 25,1 мл/мин.

Таким образом, прогрессирование СКФ у пациентов при начальной ХСН через 6 лет происходит в 4,7 раза быстрее в отличие от пациентов с сохранной сердечно-сосудистой системой, и только через 10 лет это соотношение становится менее заметно - 2,4 раза быстрее в пределах достоверности ($p \leq 0,0001$).

Высокая частота встречаемость ХБП, быстрое прогрессирование почечной недостаточности у пациентов, страдающих ХСН, послужили поводом для выделения в 2008 г. КРС [194]. Особенности КРС у пациентов урологического профиля будут проанализированы в особом разделе.

4.6 Кардиоренальный синдром в урологической практике

В самом начале термин "кардиоренальный синдром" использовали для описания нарушения функций изначально интактной почки в условиях кардиальной патологии. По сути, КРС являлся одним из вариантов острой почечной недостаточности (ОПН, ОПП) преренального типа. Однако в дальнейшем под этим термином стали подразумевать практически любое сочетание сердечной и почечной недостаточности.

Согласно действующим отечественным рекомендациям по лечению сердечной недостаточности (2018). КРС — это «патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа ведет к острой или хронической дисфункции другого» [25].

В результате такого обобщения "кардиоренальный синдром" перестал соответствовать самому понятию «синдром» как совокупности симптомов, объединенных общей этиологией и патогенезом. Бессмысленность такого объединения, приводящая к невозможности практического применения нового термина, стала очевидна достаточно рано. Тогда стали предприниматься попытки разделить "кардиоренальный синдром" на типы, по сути, представляющие собой отдельные синдромы. В 2010 г. был опубликован согласительный документ «Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative», который был результатом проделанной работы исследователей в рамках Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Суть этого соглашения сводится к признанию неоднородности КРС и выделению пяти основных типов в зависимости от вида сердечной недостаточности (острой или хронической) и причинно-следственной связи между нарушениями функции почек и сердечно-сосудистой системы (первичность/вторичность двух патологических состояний относительно друг друга) [2].

Именно такая классификация по Ronco C et al., (2008), базирующаяся на патофизиологических особенностях различных вариантов изучаемого состояния, представляется наиболее обоснованной с точки зрения клинического применения. Разные варианты, по мнению ее разработчиков, должны предполагать разную тактику лечения [195].

Классический вариант КРС, представляющий собой острую почечную недостаточность (ОПН, ОПП) преренального типа вследствие развития острой сердечной недостаточности, оставлен в качестве I типа. II тип подразумевает одновременное существование у полиморбидного пациента хронической сердечной и почечной недостаточности. III тип предполагает кардиологические осложнения острой фазы ОПН. IV тип-кардиологические осложнения тяжелой ХПН, в том числе и при заместительной почечной терапии. V тип - сочетание хронической сердечной и почечной недостаточности в рамках одной нозологии.

На наш взгляд, следует несколько уточнить суть каждого типа КРС.

I тип представляет собой самый яркий, «классический» вариант, который, собственно, и привел к идее выделения сосуществования у пациента сердечной и почечной недостаточности в специальный синдром. Суть в развитии дефицита фильтрационной функции почек у пациента с острой сердечной недостаточностью (например, вследствие обширного острого инфаркта миокарда и/или кардиогенного шока). Внешне это проявляется резким снижением диуреза вплоть до полной анурии. В основе патогенеза дефицита фильтрации лежит снижение кровотока по почечным артериям. При этом сама почка может быть изначально интактной, а в дебюте заболевания почечная недостаточность носит функциональный, полностью обратимый характер. То есть повреждения почечной ткани не происходит. Однако при длительном снижении перфузии возможно развитие ишемических процессов в почечной паренхиме вплоть до формирования канальцевого некроза ишемического типа.

Отдельные авторы допускают возможность развития в рамках КРС I типа не только ишемического, но и воспалительного (острый тубулоинтерстициальный нефрит) даже токсического (по типу канальцевого некроза) поражения почки [188].

Не вполне понятно, какая причинно-следственная связь может быть найдена между острым инфарктом миокарда, приведшим к кардиогенному шоку и острым интерстициальным нефритом, который совсем некстати развился в острую фазу инфаркта.

КРС I типа встречается почти исключительно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, особенно кардиологической направленности.

II тип наиболее актуален у пациентов урологического профиля. Этот вариант КРС представляет собой сочетание хронической сердечной и хронической почечной недостаточности, связанных с разными нозологиями. В урологической практике одной из основных причин ХПН является вторичный пиелонефрит на фоне нефролитиаза, стриктур мочевых путей, аномалий развития органов мочеполовой системы. ИБС и осложняющая ее ХСН являются очень частым сопутствующим заболеванием у пациентов, обращающихся за урологической помощью.

Литературные данные по частоте встречаемости КРС среди пациентов урологических клиник ограничены. По результатам ранее проведенных исследований на базе филиала военного госпиталя им. Бурденко, среди пациентов, обратившихся за стационарной помощью по поводу нефролитиаза, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы имели 46,8%, в том числе у 20,9% отмечалась ХСН. У пациентов, которым может быть выставлен диагноз КРС II типа, среди тех, у кого встречалась ХСН II ст., оказалось много (до 51 % от общего числа) пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующей ИБС.

Ценность исследования несколько ограничивает специфика выборки – приписной контингент военного госпиталя, стадия ХСН. Тем не менее, но общее представление о частоте встречаемости данного синдрома получено – это проблема наиболее тяжелых и осложненных пациентов, оперативное лечение которых затруднено в связи с высоким анестезиологическим риском.

В общетерапевтической практике ситуация отличается существенно, причем в худшую сторону. Крупные многоцентровые исследования, в частности, CONSENSUS, SOLVD, DIG, CIBIS-II, COMET, демонстрируют снижение скорости клубочковой фильтрации, то есть ХПН, у 32–50% больных с ранее диагностированной ХСН [176].

Резник Е.В. и соавт. (2010) отмечают, что у кардиологических пациентов со снижением фракции выброса снижение СКФ имеет место у 90,3 % [53].

Столь высокая частота встречаемости дефицита фильтрации при наличии ХСН позволяет задаться вопросом: «Не является ли компенсированная (субклиническая) почечная недостаточность вообще проявлением ХСН?». «Проявление» - это симптом, не синдром.

КРС III типа представляет собой кардиологические осложнения у пациентов с исходной острой почечной недостаточностью (ОПН). Проявляться он может в нескольких вариантах. Самый яркий и клинически значимый из них – электролитные нарушения, сопровождающиеся нарушениями сердечного ритма. Гиперкалиемия быстро приводит к грубым, жизнеугрожающим нарушениям сократительной функции миокарда. Поэтому компенсировать ее целесообразно

еще до развития каких-либо кардиологических проявлений любым возможным способом, то есть не допуская развития КРС III типа. Отметим, что сама по себе гиперкалиемия КРС считаться не может. Но проявления гиперкалиемии, пусть не клинические, а кардиографические, могут.

Другой вариант КРС III типа представляет собой перегрузку жидкостью. Попытки лечения острой фазы ОПН посредством активной инфузионной терапии и стимуляции диуреза предъявляют высокие требования к состоянию сердечно-сосудистой системы. Если ОПН быстро не разрешается или если резервы миокарда были невелики, перегрузка объемом легко дает недостаточность кровообращения, что проявляется распространенными отеками – вначале периферическими, затем полостными, в худшем случае – отеком легких. Появление или усиление отечного синдрома – бесспорный признак развития у пациента КРС.

Третий вариант КРС III типа, который практически не встречается в изолированном виде, это токсическое повреждение миокарда. Уремические токсины могут снижать сократительную способность миокарда [22].

Токсический вариант КРС – по сути, дистрофия миокарда - должен представлять прогрессирующую недостаточность кровообращения, возможно, с нарушениями ритма, не связанными острыми электролитными нарушениями. Однако ситуация, когда пациент, с затянувшейся ОПН и избежавший вышеописанных рисков, дожил до дистрофии миокарда, в современных условиях представляется с трудом. Это должна быть неолигурическая ОПН с плохой обратимостью при полном отсутствии возможности провести пациенту эфферентную детоксикацию.

Можно ли считать уремический перикардит еще одним вариантом КРС - вопрос неоднозначный. С одной стороны, по формальным признакам ответ должен быть положительным. С другой стороны, перикардит во всех руководствах по внутренним болезням традиционно описывается как проявление, то есть симптом декомпенсированной почечной недостаточности. Но если в результате перикардита развилась недостаточность кровообращения, то такая ситуация, вероятно, может быть расценена как КРС

В целом рассуждение о перикардите имеет лишь академический интерес, так как в реальной клинической практике уремический перикардит практически не встречается. Это признак крайней декомпенсации почечной недостаточности, неадекватности медицинской помощи пациенту, в частности, невыполнения абсолютной показанной в данной ситуации заместительной почечной терапии.

Актуален ли КРС III типа в урологической практике и насколько? Ответ однозначно положителен, но с некоторым уточнением. Актуален не уже развившийся синдром, а многочисленные в урологической практике ситуации, где он возможен и высоковероятен. Самый частый среди пациентов урологических клиник тип ОПН, постренальный, несмотря на хорошую обратимость и сравнительную простоту лечения, тем не менее способен давать грубые электролитные нарушения, потенциально угрожающие нарушениями сократительной функции миокарда.

Ренальный тип ОПН в урологической практике по большей части ассоциирован с заболеваниями единственной или единственной функционирующей почки. Несвоевременность выполнения гемодиализа или гемофильтрации в условиях затянувшейся острой фазы ОПН сопровождается риском декомпенсации состояния сердечно-сосудистой системы, то есть КРС.

КРС IV типа представляет собой кардиологические осложнения у пациентов с исходно хронической почечной недостаточностью (хронической болезнью почек – ХБП). Некоторые авторы особо подчеркивают первичную роль почечной нозологии в названии – «ренокардиальный синдром» [19].

Описано несколько вариантов поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов нефрологического профиля: гипертрофия миокарда левого желудочка, систолическая и диастолическая дисфункция миокарда; при вторичном гиперпаратиреозе, особенно декомпенсированном, актуальной становится эктопическая кальцификация, в том числе клапанных структур сердца и коронарных артерий.

В условиях анурии, обусловленной терминальной ХПН, очень важное значение имеет количество жидкости, потребляемой пациентом в междиализный

период. Хроническая перегрузка жидкостью приводит к перегрузке миокарда, что впоследствии трансформируется в дистрофию миокарда. Проявляется она прогрессирующей недостаточностью кровообращения. В настоящее время всесторонне доказано, что ХБП выступает в качестве независимого и мощного фактора, увеличивающего смертность от ССЗ. По данным разных источников – от 10 до 20 раз [130, 127, 202].

Более половины (30 %) пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, находящихся на заместительной почечной терапии, умирает в течение двух лет, в то время как в общей популяции десятилетняя выживаемость аналогичных больных 75 % [58].

Для урологической практики КРС IV типа мало актуален. Урологи имеют дело с пациентами, страдающими компенсированной почечной недостаточностью (ХБП II–IV ст.), которая по определению не должна вызывать грубые, клинически значимые дистрофические поражения внутренних органов, в том числе и сердечно-сосудистой системы. Оказание помощи пациентам с терминальной, декомпенсированной почечной недостаточностью (ХБП V ст.) относится к компетенции нефрологии и трансплантологии.

КРС V типа самый неопределенный и загадочный. Согласно официальному определению, это сочетанное поражение сердца и почек в рамках одной нозологии. В качестве примера традиционно приводится сепсис. Однако при нем одновременное или последовательное появление острой сердечной и острой почечной недостаточности в реальной практике отделений интенсивной терапии обычно трактуется как синдром полиорганной недостаточности. И это логично, так как сложно предположить, что у крайне тяжелого септического больного с ОПН и острой сердечной недостаточностью все остальные органы и системы интактны и не имеют клинически значимых функциональных изменений.

Вероятно, самым ярким и удачным примером вовлечения в патологический процесс сердца и почек является в рамках одной нозологии амилоидоз, как первичный наследственный (периодическая болезнь), так и вторичный (как осложнение длительно текущего ревматоидного артрита, муковисцидоза,

миеломной болезни). Амилоидоз почек и относительно редко встречающийся амилоидоз сердца имеют свою довольно характерную клиническую картину, бесспорно, отягощая течение друг друга.

С точки зрения урологии, особого внимания заслуживает метаболический синдром, в основе патогенеза которого лежит уменьшение чувствительности периферических тканей к инсулину со снижением толерантности к глюкозе.

К сегодняшнему дню проведено много исследований, доказавших наличие причинно-следственной связи между нарушениями углеводного обмена, избыточным весом, повышенным риском нефролитиаза и развитием дефицита фильтрационной функции почек, по сути ХБП. Таким образом, появляется возможность объединить в одну нозологию различные варианты подагрической нефропатии, закономерно приводящей к прогрессирующей ХБП, с ИБС и ХСН.

По всей видимости, именно этот пример КРС V типа наиболее часто встречается, следовательно, наиболее актуален в реальной практике как урологов, так и кардиологов.

Лечение кардиоренального синдрома

Никаких специфичных подходов к лечению КРС в литературе не отмечено.

Появление у пациента кардиологического профиля почечной недостаточности накладывает существенные ограничения на выбор лекарственной терапии. В частности, при СКФ < 44 мл/мин, что соответствует ХБП С3б ст. нежелательно применение ингибиторов АПФ и сартанов, являющихся препаратами выбора для лечения ХСН у пациентов с сохранной почечной функцией. В инструкциях по применению этих препаратов обычно в графе «противопоказания» указывается сывороточная концентрация креатинина > 300 мкмоль/л.

При тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин) тиазиды утрачивают свой терапевтический эффект, а применение калийсберегающих диуретиков становится небезопасным из-за риска гиперкалиемии. Таким образом, из всех мочегонных средств остаются только петлевые и осмотические диуретики.

Крайне нежелательно комбинировать ингибитор АПФ с сартаном, а также любой из этих препаратов с калийсберегающим диуретиком. Даже при незначительном дефиците фильтрационной функции почек, такой подход существенно повышает риск гиперкалиемии и усиления почечной недостаточности по гемодинамическому механизму (за счет снижения фильтрационного давления).

При КРС I типа препаратами выбора для патогенетической терапии следует считать вазопрессоры и средства инотропной поддержки. При прогрессировании ОПН (ОПП), развитии отека легких появляются показания к экстренному сеансу гемодиализа.

При КРС II типа наиболее сложной задачей является совмещение схем лекарственной терапии обеих нозологий – почечной и сердечно-сосудистой. Простое сложение двух схем обычно неосуществимо вследствие наличия взаимоисключающих требований. Пример: у пациента нефролитиаз с ХБП 3 ст. и ИБС с ХСН 2 ст. – нефролитиаз предполагает водную нагрузку для снижения концентрации мочи, ХСН вынуждает ограничивать жидкость, чтобы снизить нагрузку на миокард и не допустить декомпенсации.

Основные ограничения на медикаментозную терапию накладывает именно почечная недостаточность. Препараты, имеющие почечный путь выведения, требуют пересчет дозировки с учетом фильтрационной функции почек. Однако первая доза всегда среднетерапевтическая – нагрузочная. Особенно это важно в отношении дигоксина – без нагрузочной дозы эффект от него развивается неприемлемо медленно. Лекарственные средства, выводящиеся печенью, могут безопасно назначаться в полной дозе.

Очень сложен вопрос, касающийся возможности хирургического вмешательства на почках мочевых путях при КРС II типа. При наличии компенсированной ХСН (I ст) и компенсированной ХПН (ХБП 2-3а ст) плановое оперативное лечение обычно возможно. При более выраженных функциональных изменениях почек и сердечно-сосудистой системы высокий операционно-анестезиологический риск (V ст по ASA) вынуждает хирурга ограничиться лишь жизненными показаниями.

Если операция возможна, целесообразно предпочесть – максимально активную хирургическую тактику с большей травмой и возможностью одноэтапного лечения или минимально травматичную методику, требующую нескольких этапов? На примере нефролитиаза: одномоментно выполнять ПНЛ или менее травматичную ДЛТ, но за несколько этапов. Однозначного ответа на этот вопрос в литературе не нашлось. О собственных результатах нашего исследования таким пациентам будет посвящена отдельная глава.

КРС III типа, по сути, есть следствие неадекватного ведения больного с ОПН. При явном отсутствии признаков разрешения ОПН на протяжении 2-3 суток, безуспешности попыток медикаментозной коррекции электролитных нарушений или стимуляции диуреза следует, не дожидаясь жизнеугрожающей аритмии или отека легких, выполнять пациенту экстренный сеанс гемодиализа. То же самое относится к токсичности. Нет никакой необходимости дожидаться дистрофии миокарда, если ОПН не разрешается.

Современные методики эфферентной детоксикации способны свести риск КРС III типа практически к нулю (разумеется, при условии, что исходно миокард был интактен и пациент не имел экзогенной интоксикации кардиотоксическими веществами - не было прямого поражения сердечной мышцы).

КРС IV типа, наоборот, в целом малокурабелен. У пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, спектр разрешенных к применению препаратов расширяется по сравнению с додиализной стадией ХПН. В частности, можно применять даже ингибиторы АПФ и сартаны, а также другие группы кардиотропных средств. Разумеется, с коррекцией дозировок, соответствующей диализной программе. Препараты эффект оказывают, но в целом выживаемость пациентов кардиологического профиля на диализе в разы ниже по сравнению с общей популяцией. Медикаментозная коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена (активные метаболиты витамина D – альфакальцидол, кальцитрол, а также кальцимитетики – цинакальцет) способны лишь затормозить прогрессирующую кальцификацию структур сердца, однако уже развившиеся изменения, в том числе и клапанные, необратимы.

Рекомендация снижать междиализную прибавку веса для уменьшения нагрузки на миокард представляется логичной и вполне оправданной. Однако исполнение ее требует высоких волевых качеств со стороны самого пациента, что не всегда имеет место.

КРС V типа предполагает возможность этиотропной терапии основного заболевания, приведшего как ХПН, так и к ХСН. Однако нужно учитывать, что при развитии функционального дефекта пораженного органа этиотропная терапия в большинстве случаев существенно теряет в эффективности, уступая лечению патогенетическому, направленному на компенсацию дефекта.

В отношении актуального для современной клинической практики метаболического синдрома таким препаратом является метформин, снижающий инсулинорезистентность периферических тканей и угнетающий глюконеогенез в печени. Так как субстратом для синтеза глюкозы является лактат, подавление синтеза глюконеогенеза приводит к его избытку, который затем выводится почками. Неспособность поврежденной почечной паренхимы компенсировать избыток молочной кислоты приводит к лактат-ацидозу. Дополнительным негативным фактором является особенность фармакокинетики самого метформина, который не метаболизируется и имеет полностью почечный путь выведения. Таким образом, в условиях почечной недостаточности метформин склонен накапливаться.

Следовательно, метформин нежелателен при почечной недостаточности, особенно если она сопровождается другими состояниями, склонными вызывать ацидоз, в частности, сердечной недостаточностью.

Если же не принимать во внимание возможность этиотропной терапии, то ведение пациента с КРС V типа не будет отличаться от II типа. То есть назначается кардиотропная терапия с учетом дефицита фильтрации и нефропротекция.

С нашей точки зрения, суть КРС сводится отнюдь не к рискам. Гораздо большее значение имеют особенности клинического течения входящих в его состав нозологий. Принципиальная особенность одна – существенно большая скорость прогрессирования как почечной, так и сердечной недостаточности по сравнению с

изолированным течением этих патологических состояний. То есть суть состоит в эффекте потенцирования. Собственно, это явление и продемонстрировано в ходе исследования. Прогрессирование дефицита фильтрации при наличии даже начальной сердечной недостаточности (I стадии) происходило в 4,7 раза быстрее по сравнению с изолированным течением ХПН, обусловленной хроническим пиелонефритом.

Идея взаимного потенцирования вскользь прослеживается практически во всех публикациях по данному вопросу, однако практически нигде она не выражена открытым текстом, теряясь за информацией о рисках и частотах осложнений. По крайней мере, конкретных цифр (пусть даже по другим нефрологическим/кардиологическим нозологиям), необходимых для критической оценки полученного результата, не удалось найти.

Особенности лечебной тактики данного синдрома сводятся к двум позициям:

1. Кардиотропная терапия с учетом ограничений по дефициту фильтрации (пересчет дозировок, противопоказанность отдельных препаратов) и нефропротекция.
2. Своевременность и адекватность гемодиализа.

4.7 Резюме по клинической части

В целом можно отметить, что хроническая сердечно-сосудистая патология оказывает существенное и по большей части негативное влияние на клиническую картину нефролитиаза. Причем наиболее яркие изменения коррелируют с функциональным дефектом – ХСН.

Конспективно перечислим наиболее принципиальные особенности нефролитиаза у пациентов кардиологического профиля:

1. Высокий процент конкрементов, состоящих из мочевой кислоты и дигидрата мочевой кислоты (до 53%).
2. Более частое рецидивирование нефролитиаза (в среднем через 20 месяцев).
3. Сдвиг пика концентрации и кислотности мочи с утренних на вечерние часы.
4. Большая (в среднем через 18 месяцев) частота обострений хронического пиелонефрита.

5. Более активное течение пиелонефрита с большей вероятностью перехода в гнойно-деструктивную фазу у пациентов с ХСН.
6. Увеличение встречаемости умеренно-тяжелого снижения СКФ (ХБП III-IV ст), достигающее у отдельной категории пациентов с ХСН II ст. до 51 %, что трактуется как КРС II типа.
7. Склонность к более быстрому (до 4,7 раза) прогрессированию ХБП/ХПН.

Среди основных причин развития пиелонефрита первоочередную роль играет инфекционный агент. Поэтому без углубленного понимания общей распространенности и антибиотикорезистентности возбудителей пиелонефрита у данной категории пациентов медицинская помощь будет малоэффективной.

ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

5.1. Распределение возбудителей по относительной частоте встречаемости

В исследовании «ДАРМИС-2018», отражающем распределение возбудителей при осложненных внебольничных инфекциях мочевых путей, частота обнаружения *E. coli* была высокой – 67,2%. При микробиологическом мониторинге возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике СПбГМУ этот возбудитель выявлялся значительно ниже 28,2% пациентов.

В нашем исследовании в группе пациентов, страдающих нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, *E. coli* была выявлена примерно у четверти пациентов (24,8%) (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Распределение возбудителей по относительной частоте встречаемости

Возбудитель	Основная группа (нефролитиаз+ИБС) (n = 181)	Данные урологической клиники СПбГМУ (n=1022) (2018–2020 гг.)	Результаты исследования «ДАРМИС-2018» (n = 734)
<i>E. coli</i>	45 (24,8 %)*	28,2 %	67,2 %
<i>K. pneumoniae</i>	33 (18,3 %)	14,1 %	12,7 %
<i>P. aeruginosa</i>	20 (11 %)*	4,8 %	1,7 %
<i>P. mirabilis</i>	9 (5 %)	2,9 %	4,6%
<i>Staphylococcus</i> <i>spp.</i>	19 (10,5 %)*	11,6 %	1,2 %
<i>Enterococcus spp.</i>	29 (16 %)*	20,9 %	8,0 %
Другие грамотрицательн ые возбудители суммарно	26 (14,3 %)*	17,5 %	4,6 %

* — различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$) между основной группой и результатами исследования «ДАРМИС=2018».

Proteus mirabilis встречался существенно реже – у 5 % пациентов с МКБ на фоне ИБС, что слабо отличалось от данных урологической клиники СПбГМУ — 2,9% и полностью совпало с результатами исследования «ДАРМИС-2018» — 4,6%.

Klebsiella pneumoniae выявлена у 18,3 % больных основной группы; в урологической клинике СПбГМУ она зафиксирована у 14,1% пациентов, в исследовании «ДАРМИС-2018» — у 12,7 % больных.

Pseudomonas aeruginosa — неферментирующая грамотрицательная палочка, нередко являющаяся возбудителем нозокомиального пиелонефрита, простатита, особенно у оперированных пациентов, встречалась у 11 % пациентов, имеющих нефролитиаз и сопутствующую ИБС. В урологической клинике СПбГМУ и в исследовании «ДАРМИС-2018» относительные частоты встречаемости *P. aeruginosa* составили соответственно 4,8 % и 1,7 %. Другие грамотрицательные палочки отмечались у 14,3 % пациентов, страдающих нефролитиазом и ИБС.

Среди грамположительных возбудителей наибольшее значение имеют *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* [73]. У пациентов основной группы встречаемость этих возбудителей составила 10,5 % и 16 % соответственно. В урологической клинике СПбГМУ грамположительные возбудители мочевой инфекции встречались еще чаще — *Staphylococcus spp.* 11,6 %, *Enterococcus spp.* 20,9 %. В исследовании «ДАРМИС-2018» — 1,2 % и 8,0 % соответственно.

5.2 Чувствительность уропатогенов, выделенных у пациентов с нефролитиазом на фоне ИБС, к основным антибактериальным препаратам

Чувствительность *E. coli* к аминопенициллинам, в том числе и ингибиторзащищенным, в настоящее время находится на низком уровне. Чувствительно не более 40 % штаммов, выделенных у пациентов, страдающих нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, и не более 57,0 % штаммов, выделенных у больных с осложненной инфекцией мочевых путей по результатам исследования «ДАРМИС-2018» (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *E. coli*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей

Антибиотик	Основная группа (n = 45)	Данные урологической клиники СПбГМУ (2018-2020 гг.) (n = 288)	Результаты исследования «ДАРМИС-2018» (n = 523)
Ампициллин	13,3 %*	30,6 %	42,3 %
Амоксициллин/ клавуланат	40 %*	77,2 %	57 %
Цефепим	51,1 %*	78,8 %	76,5 %
Цефотаксим	48,8 %**	61,4 %	75 %
Цефтазидим	33,3 %*	63,4 %	76,1 %
Ципрофлоксацин	42,2 %	47,5 %	60,6 %
Амикацин	95,5 %	93,1 %	98,4 %
Меропенем	97,7 %	99,3 %	99,4 %
Фосфомицин	97,7 %	-	97,7 %

* — различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$) между основной группой и результатами исследования «ДАРМИС-2018», а также данными урологической клиники СПбГМУ; ** — различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$) между основной группой и данными урологической клиники СПбГМУ

При микробиологическом мониторинге возбудителей нозокомиальной инфекции у урологической клиники СПбГМУ *E. coli* продемонстрировала несколько большую чувствительность как к ингибиторзащищенному, так и к незащищенному ампициллину — 30,6 % и 77,2 % соответственно.

Неантисинегнойные цефалоспорины III поколения, в частности, цефотаксим, продемонстрировали более высокую активность в отношении *E. coli*, по крайней мере, ее диких (негоспитальных) штаммов. Чувствительными к этому антибиотику оказалось 75 % штаммов, выделенных у пациентов с осложненной негоспитальной инфекцией мочевых путей («ДАРМИС-2018») и лишь 48,8 % штаммов, выделенных у больных нефролитиазом на фоне ИБС. В урологической клинике СПбГМУ чувствительными к цефотаксиму оказались 61,4 % штаммов *E. coli*.

Антисинегнойные цефалоспорины – цефтазидим (III поколение) и цефепим (IV поколение) ожидаемо оказались более эффективными в отношении негоспитальных штаммов – 76,1 % и 76,5 % соответственно («ДАРМИС-2018»),

однако госпитальные штаммы *E. coli*, для подавления которых эти препараты и предназначены, показали соизмеримую устойчивость (чувствительно 63,4% и 78,8% штаммов соответственно – урологическая клиника СПбГМУ). Пациенты, страдающие нефролитиазом на фоне ИБС, оказались носителями штаммов *E. coli*, обладающих высокой резистентностью к антисинегным цефалоспорином (к цефтазидиму и цефепиму чувствительно 33,3 % и 51,1 % штаммов соответственно).

Фторхинолоны, в частности ципрофлоксацин, в настоящее время прогрессивно снижают свою эффективность даже в отношении негоспитальной *E. coli* (чувствительно 60,6 % штаммов – «ДАРМИС-2018»). Среди нозокомиальных штаммов чувствительными к ципрофлоксацину оказалось менее половины — 47,5 %. Соизмеримую чувствительность к ципрофлоксацину продемонстрировали штаммы *E. coli*, выделенные у пациентов, имеющих нефролитиаз и сопутствующую ИБС — 42,2 %.

К аминогликозиду III поколения амикацину было чувствительно > 90% штаммов *E. coli* в исследовании «ДАРМИС-2018» и в урологической клинике СПбГМУ. Среди штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов основной группы, чувствительность к амикацину составила 95,5 %.

В изучаемой группе пациентов, а также в многоцентровом исследовании «ДАРМИС-2018» и в урологической клинике СПбГМУ *E. coli* оказалась высокочувствительной к меропенему (> 97 % штаммов).

Фосфомицин в отношении *E. coli* продемонстрировал активность, соизмеримую с меропенемом, причем не зависимо от наличия осложняющих факторов (чувствительно > 97 % штаммов).

В урологической клинике *K. pneumoniae* в большинстве случаев выступает возбудителем нозокомиальных инфекционно-воспалительных процессов, поэтому в качестве группы сравнения целесообразно взять результаты микробиологического мониторинга возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике СПбГМУ.

K. pneumoniae, выделенная у пациентов, страдающих нефролитиазом на фоне ИБС, обладает очень низкой чувствительностью к нерезервным

антибактериальным препаратам — цефотаксиму и ципрофлоксацину (24,2 % и 3 % соответственно) и даже к цефтазидиму (51,5 %) (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей

Антибиотик	Основная группа (<i>n</i> = 33)	Данные урологической клиники СПбГМУ (<i>n</i> = 144) (2018-2020 гг.)
Цефотаксим	24,2 %	33,3 %
Цефтазидим	51,5 %	36,1 %
Ципрофлоксацин	3,0 %*	30,6 %
Амикацин	60,6 %	51,3 %
Меропенем	-	71,8 %
Имипенем	75,7 %	-

* — различие статистически достоверно между основной группой и данными урологической клиники СПбГМУ ($p \leq 0,05$)

Условно приемлемую активность показали только препараты антисинегнойного резерва — амикацин и имипенем (60,6 % и 75,7 % соответственно). В урологической клинике СПбГМУ нерезервные цефотаксим и ципрофлоксацин оказались более эффективными по отношению к *K. pneumoniae* (33,3 % и 30,6 % соответственно). Чувствительность *K. pneumoniae* к цефтазидиму оказалась соизмеримой с цефотаксимом (36,1 % и 33,3 % соответственно). Амикацин и меропенем оказались несколько более эффективными (51,3 % и 71,8 % соответственно).

P. aeruginosa считается типичным возбудителем нозокомиальных воспалительных процессов в урологической клинике. Чувствительность штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов основной группы, оказалась низкой к ципрофлоксацину (15,3 %) и антисинегнойным цефалоспорином — цефтазидиму и цефепиму (33,3 % и 41,6 % соответственно) (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей

Антибиотик	Основная группа (n = 20)	Данные урологической клиники СПбГМУ (2018-2020 гг.) (n = 49)
Цефтазидим	33,3 %*	68,6 %
Цефепим	41,6 %	57,1 %
Ципрофлоксацин	15,3 %*	63,9 %
Амикацин	61,1 %	64,3 %
Гентамицин	20 %	36,1 %
Меропенем	66,7 %	55,2 %

* — различия статистически достоверны между основной группой и данными урологической клиники СПбГМУ ($p \leq 0,05$)

Более высокую антисинегнойную активность продемонстрировали амикацин (61,1 %), а также меропенем (66,7 %). В урологической клинике СПбГМУ штаммы *P. aeruginosa*, выделенные у пациентов с нозокомиальной осложненной инфекцией мочевых путей, также обладали множественной лекарственной устойчивостью. В частности, ни к одному из препаратов, обладающих антисинегнойной активностью, не было чувствительно даже 70% штаммов этого возбудителя. Наилучшие в этом исследовании результаты показал цефтазидим, к которому было чувствительно 68,6 % штаммов *P. aeruginosa*. Антисинегнойная активность меропенема оказалась неожиданно низкой — чувствительность продемонстрировало лишь 55,2 % штаммов.

Staphylococcus spp. никогда не занимал лидирующих позиций по частоте встречаемости среди возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы. Общепризнанным маркером «госпитальности» *Staphylococcus spp.* служит его отношение к метициллину (оксациллину). В таблице 5.5 среди штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных у пациентов основной группы, чувствительны к оксациллину были 78,9%, что соизмеримо с суммарной частотой встречаемости метициллин-резистентных *S. aureus* и *S. epidermidis*, выявленных в многоцентровом

эпидемиологическом исследовании антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций по результатам исследования «МАРАФОН» – 75,1% [54].

Таблица 5.5 – Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей

Антибиотик	Основная группа (<i>n</i> = 19)	Осложненные нозокомиальные инфекции: по результатам исследования «МАРАФОН» (2013-2014 гг.) (<i>n</i> = 418)
Оксациллин	78,9%	75,1%
Эритромицин	52,6%*	71,5%
Ванкомицин	89,5%	100%
Цефтриаксон	78,9%	-
Линезолид	100%	100%

* — различие статистически достоверно между основной группой и результатами исследования «МАРАФОН» ($p \leq 0,05$)

Препараты антиграмположительного резерва — ванкомицин, линезолид — оказались высокоэффективными в отношении *Staphylococcus spp.* как в исследуемой группе пациентов, так и исследовании «МАРАФОН» (89,5–100%). Ванкомицин-резистентный *Staphylococcus spp.* выделен у единичных пациентов с длительным анамнезом нефролитиаза, имеющих сопутствующую ИБС. Штаммов *Staphylococcus spp.*, устойчивых к линезолиду, не наблюдалось.

Enterococcus spp. в урологической практике сравнительно редко выступает в роли «первичного», изначального возбудителя инфекционного процесса. Более часто этот микроорганизм оказывается в роли суперинфекции после массивной антибактериальной терапии, особенно препаратами антиграмотрицательного резерва. По аналогии с чувствительностью *Staphylococcus spp.* к метициллину (оксациллину), ключевым маркером полирезистентности, «госпитальности» служит его отношение к аминопенициллинам, в частности, к ампициллину.

Следует отметить, что бактериологическое исследование предполагает выделение возбудителя из биоматериала и его идентификацию. Одновременно с

этим обычно выполняется антибиотикограмма, однако качество ее может быть самым различным. Нередки ситуации, когда бессистемный выбор препаратов для определения чувствительности не только затрудняет клиническую интерпретацию результатов, но даже не позволяет достоверно отличить дикий ("уличный") штамм возбудителя от госпитального. Поэтому в анализ антибиотикорезистентности включались только те штаммы, на которые имелась качественная антибиотикограмма. Это объясняет различия в выборках между первой (распределение возбудителей по частотам встречаемости) и второй (антибиотикорезистентность) частями исследования при оценке результатов по *Enterococcus spp.*

Ампициллин-резистентный *Enterococcus spp* встречался часто. Среди его штаммов, выделенных у больных основной группы, чувствительными к ампициллину оказалась половина (50 %) (таблица 5.6). В урологической клинике СПбГМУ чувствительно 71,7 % штаммов *Enterococcus spp.*

Таблица 5.6 – Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных у больных с различными видами инфекций мочевых путей

Антибиотик	Основная группа (n = 12)	Данные урологической клиники СПбГМУ (2018-2020 гг.) (n = 1022)
Ампициллин	50 %	71,7 %
Ванкомицин	100 %	98 %
Ципрофлоксацин	33,3 %	46,9 %
Гентамицин	33,3 %	56,3 %

Препарат антиграмположительного резерва ванкомицин проявил высокую активность в отношении подавляющего большинства штаммов *Enterococcus spp.* (98–100%). Ванкомицин-резистентные штаммы *Enterococcus spp.* встречались единично и эпидемиологическую обстановку не определяли.

По данным проведенного исследования, обращает внимание неожиданно низкая относительная частота встречаемости *E. coli* у пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС — всего 24,8 %. Тенденция к снижению относительной частоты встречаемости *E. coli* отмечается не только в изучаемой категории пациентов, но и в урологической клиникі СПбГМУ (28,2 %), где объектом изучения были наиболее тяжелые пациенты с осложненной нозокомиальной инфекцией мочевых путей. В исследовании осложненной, но внебольничной инфекции мочевых путей «ДАРМИС-2018» доля *E. coli* составила 67,2 %.

В группе пациентов с нефролитиазом на фоне ИБС снижение относительной частоты встречаемости *E. coli* сопровождалось повышением доли грамположительных кокков — суммарно 26,5 %. В исследовании нозокомиальной осложненной инфекции мочевых путей, проведенном на базе урологической клиникі СПбГМУ, наблюдалась та же самая тенденция. Суммарная частота выявления грамположительных возбудителей составила 32,5 %.

Увеличение доли грамположительных кокков за счет уменьшения относительной частоты встречаемости *E. coli*, на наш взгляд, является важной особенностью пациентов с нефролитиазом, рецидивирующим калькулезным пиелонефритом на фоне сопутствующей ИБС. Подобное явление наблюдается и при осложненной нозокомиальной мочевой инфекции, но там причина происходящего достаточно очевидна. Частое и длительное применение антибиотиков антиграмотрицательного резерва, например, карбапенемов и антисинегнойных цефалоспоринов, создает предпосылки для активного размножения грамположительных возбудителей. Наиболее частым и характерным из них в данной ситуации является *Enterococcus spp.*, имеющий природную резистентность к карбапенемам и цефалоспорином.

Пациенты с нефролитиазом с сопутствующими хроническими ССЗ массово не получают сверхагрессивную противомикробную терапию, тем более резервными препаратами. Поэтому о частой суперинфекции *Enterococcus spp.* или метициллин-резистентных *S. aureus* в этой группе пациентов говорить не

приходится. Следовательно, причина в другом. В настоящее время мы затрудняемся дать обоснованную трактовку, однако можно предположить взаимосвязь с нарушениями почечной гемодинамики, снижением местного иммунитета на фоне хронической недостаточности кровообращения и т.д.

По чувствительности к антибактериальным препаратам *E. coli*, выявленная у пациентов с нефролитиазом и ИБС, может расцениваться как полирезистентная, нозокомиальная, очень сходная со штаммами этого возбудителя, выделенными в ходе микробиологического мониторинга возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике СПбГМУ. Достаточную для эмпирического применения эффективность продемонстрировали лишь карбапенемы (меропенем), амикацин и фосфомицин. Антисинегнойные цефалоспорины, вплоть до недавнего времени выступавшие в качестве препаратов I линии антиграмотрицательного резерва, постепенно утрачивают эту роль. Как ни странно, но цефтазидим у пациентов с нефролитиазом и сопутствующей ИБС в отношении *E. coli* оказался менее действенным по сравнению с цефотаксимом, ципрофлоксацином и даже амоксициллин/клавуланатом. По всей видимости, утрата цефтазидимом своих позиций связана с чрезмерно широким, а иногда и стартовым назначением этого препарата при лечении пиелонефрита в различных стационарах.

Ситуация с *K. pneumoniae* у пациентов, имеющих нефролитиаз на фоне ИБС, в целом напоминает положение с *E. coli*. Такая же низкая чувствительность возбудителя к цефалоспорином (в том числе и к антисинегнойным), а также к фторхинолонам. Приемлемую чувствительность (хотя и формально недостаточную для эмпирического применения) продемонстрировали лишь амикацин и карбапенемы. В урологической клинике СПбГМУ *K. pneumoniae* также была в основном полирезистентной, однако частота встречаемости штаммов, устойчивых к амикацину и цефтазидиму, была на 11–14 % ниже.

Чувствительность *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам как в изучаемой группе пациентов, так и в урологической клинике СПбГМУ, в настоящее время крайне низка. Ни один из антибиотиков не продемонстрировал формально достаточную для эмпирического применения (> 80 % чувствительных

штаммов) антисинегнойную активность. Тем не менее, в группе пациентов, страдающих нефролитиазом на фоне ИБС, ситуация немного лучше по сравнению с ранее многократно упоминавшийся выборкой нозокомиальных возбудителей мочевой инфекции — к меропенему было чувствительно 66,7 % и 55,2 % штаммов *P. aeruginosa* соответственно.

В настоящее время на отечественном рынке появились препараты полимиксинов для системного применения. Полимиксины — одни из самых активных антисинегнойных средств, поэтому можно ожидать некоторых позитивных подвижек в решении проблемы лекарственной терапии нозокомиальных грамотрицательных инфекций. Существенным лимитирующим фактором, особенно в урологии и нефрологии, является высокая нефротоксичность всех полимиксинов, соизмеримая с полиенами. Профиль безопасности амфотерицина В (препарата из группы полиенов) удалось довести до приемлемого уровня лишь посредством разработки микросомальных форм. Не исключено, что развитие фармакологической группы полимиксинов пойдет аналогичным путем.

Другим путем преодоления резистентности грамотрицательных нозокомиальных штаммов является дальнейшее развитие фармакологической группы ингибиторзащищенных β -лактамов. Наряду с широко известным и в целом хорошо себя зарекомендовавшим цефоперазоном/сульбактамом, появились в клинической практике и активно применяются цефепим/сульбактам, цефтазидим/авибактам. Их опыт применения в урологии пока ограничен [95].

Таким образом, по распределению грамотрицательных возбудителей группа пациентов, страдающих нефролитиазом, хроническим пиелонефритом на фоне сопутствующей ИБС, сходна с аналогичным распределением у больных с неосложненными инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы; а по чувствительности грамотрицательных палочек — с пациентами, имеющими нозокомиальные инфекции мочевых путей.

Staphylococcus spp. и *Enterococcus spp.* никогда не определяли эпидемическую обстановку в урологической клинике. Грамположительные возбудители обычно выступают в роли суперинфекции у тяжелых, в том числе и

коморбидных, пациентов. Кроме того, грамположительные кокки могут быть первичной инфекцией у пациентов с иммунодефицитом. Терапия таких пациентов осложняется необходимостью четкой диагностики возбудителя, так как большинство серийно применяемых в урологической практике антибактериальных препаратов, включая резервные, не способны подавлять госпитальные штаммы *Staphylococcus spp.*, а также начисто лишены антиэнтерококковой активности.

Полирезистентных штаммов *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* выявлено много как в группе пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, так и в ходе микробиологического мониторинга возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике СПбГМУ. Если с распространением метициллин-резистентных *S. aureus* и *S. epidermidis* в сложившейся ситуации что-либо сделать затруднительно (для этого нужно значительно сократить применение карбапенемов и других антибиотиков резерва в отделениях урологии и интенсивной терапии, что возможно только немедицинскими методами – нормированием потребления или административным ограничением на их назначение в определенных ситуациях), то с распространением ампициллин-резистентного *Enterococcus spp.* можно реально побороться. По крайней мере, локально – на уровне урологического стационара. Необходимо отказаться от использования ингибиторзащищенных аминопенициллинов по всем показаниям, кроме энтерококковой суперинфекции (выявленной бактериологически или лишь предполагаемой эмпирически) и не применять эти препараты для эмпирической антибактериальной профилактики при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы.

5.3 Резюме по клинической части

У пациентов с рецидивирующей МКБ в сочетании с ИБС на фоне хронического рецидивирующего пиелонефрита увеличена доля грамположительных кокков с одновременным снижением доли полирезистентных грамотрицательных инфекционных агентов (нозокомиальные штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*).

Необходимо отказаться от использования ингибиторзащищенных аминопенициллинов по всем показаниям, кроме энтерококковой суперинфекции (выявленной бактериологически или лишь предполагаемой эмпирически), и не применять эти препараты для эмпирической антибактериальной профилактики при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ МЕТОДИК ЛИТОТРИПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС ПРИ ОДИНОЧНЫХ КАМНЯХ ПОЧЕК

О проблеме урологической помощи коморбидным пациентам

При первом приближении к проблеме хирургических операций на почках и мочевых путях у больных с сопутствующей ИБС появляется множество частных вопросов с примерной формулировкой «целесообразно ли применить эндовидеохирургические методики или ДЛТ для удаления камня лоханки почки размером 10–20 мм у пациента со стабильной стенокардией напряжения функционального класса и НК I-II ст». Вариантов сочетания различного вида камней почки, оперативных подходов к их удалению и текущего состояния сердечно-сосудистой системы огромное количество. А ведь этим исходные данные не исчерпываются. Например, можно еще дополнительно учесть функциональное состояние почки и кардиотропную терапию. Тогда число вариантов всевозможных сочетаний станет фантастически большим. Поэтому все эти вопросы следует систематизировать и выделить несколько определяющих.

В настоящее время для оперативного лечения нефролитиаза наиболее часто применяются ПНЛ, РИРХ и ДЛТ, причем ПНЛ все чаще стала выполняться из мини-доступа. Открытые оперативные вмешательства никто официально не отменял, но они постепенно отходят в прошлое из-за своей неконкурентоспособности по соотношению эффективность/безопасность. В крупных урологических клиниках открытые вмешательства по поводу нефролитиаза применяются лишь эпизодически, крайне редко выполняются и ЛПН. Также хорошо известно, что оперативному лечению наиболее часто подвергаются пациенты, имеющие размеры камня почки более 1 см.

Обширный перечень методик затрудняет выбор. Однако его можно существенно упростить, если отметить, что некоторые из них позволяют одномоментно извлечь конкремент из просвета чашечно-лоханочной системы, это

сопровождается механической травмой почки. Другой (ДЛТ, РИРХ) предполагает разрушение камня без механической травмы почки, но требуют нескольких этапов лечения, длительного дренирования мочевых путей и сопровождаются повышенным риском частичного блока почки и обструктивного пиелонефрита вследствие миграции фрагментов конкремента.

Отсюда следует самый главный, ключевой вопрос: что предпочтительнее для коморбидного пациента – одномоментная операция с гарантированной интраоперационной травмой почки и, при прочих равных условиях, «быстрым выздоровлением» или многоэтапное лечение с существенно более низкой инвазивностью каждого из этапов и «медленным выздоровлением»?

«Предпочтительность» может определяться только преимуществами по эффективности или по безопасности. Следовательно, нам нужно сравнивать эффективность и безопасность контактных и дистанционных методик разрушения мочевых камней.

Основной параметр, определяющий эффективность – процент больных, дошедших до конечной точки оперативного лечения нефролитиаза – полной санации мочевых путей от конкрементов.

Дополнительно можно оценить число этапов и/или общую длительность оперативного лечения.

Безопасность традиционно определяется частотой и характером послеоперационных осложнений. Так как объектом исследования являются коморбидные пациенты, страдающие нефролитиазом на фоне ИБС, целесообразно с самого начала условно разделить эти осложнения на «урологические» и «кардиологические».

С «урологическими» осложнениями все относительно понятно. Если не вдаваться в малозначительные подробности, то это острый обструктивный пиелонефрит и кровотечение. Можно сделать еще шаг, вспомнив, что от числа и выраженности атак пиелонефрита зависят вероятность появления ХПН и скорость ее прогрессирования.

Ситуация с «кардиологическими» осложнениями несколько сложнее. Каким образом влияет сопутствующая сердечно-сосудистая патология и, в частности, ИБС на выбор оперативной методики для лечения нефролитиаза?

Краткий ответ: только посредством рисков. Наличие ИБС, ГБ, ХСН никак не мешает урологу выполнять то или иное вмешательство на почке. Теоретически можно сделать даже открытую секционную нефролитотомию в условиях терминальной ХСН. Никаких технических препятствий к этому нет. Ограничения со стороны ИБС в целом определяются только угрозой дестабилизации состояния сердечно-сосудистой системы. Декомпенсация ССЗ подразумевает переход стабильной стенокардии в нестабильную, появление или прогрессирование сердечной недостаточности, острые нарушения сердечного ритма; в худшем варианте – острый инфаркт миокарда.

Поэтому в ходе настоящего исследования мы попытались оценить реализацию этих рисков в послеоперационном периоде в зависимости от изначального состояния пациента и примененной оперативной методики.

Анализ сопоставимости исследуемых групп

Перед началом исследования была оценена сопоставимость групп пациентов по основным демографическим показателям (пол, возраст), а также жестких ограничений по размеру почечных конкрементов, поскольку существенно значимые различия по этим факторам могут влиять на конечные результаты (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Возрастные и половые характеристики исследуемых групп

Параметр	ХСН I-II, ИБС без ХСН	Без ИБС
Возраст (лет)	66,9 ± 8,9	65,5 ± 7,8
М/Ж	62 %/38 %	61,6 %/38,4 %

Средний возраст пациентов обеих групп оказался соизмеримым. Наблюдалось преобладание мужчин, что является спецификой приписного контингента военного госпиталя, однако без достоверных различий между группами.

Сводные данные по числу включенных в исследование пациентов представлены в таблице 16. Средний размер конкрементов отражен в таблице 17.

Методом рандомизации нами выбрана общая группа пациентов с одиночным камнем размером 15 – 20 мм, которая разделена на группы согласно оперативной методике и функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы (ИБС без ХСН, ХСН I ст., IIА ст., IIВ ст.) (таблицы 6.2 и 6.3).

Таблица 6.2 – Сводные данные по числу включенных в исследование пациентов

Оперативная методика	Состояние сердечно-сосудистой системы			
	ХСН I	ХСН II	ИБС без ХСН	без ССЗ (контрольная группа)
ДЛТ	15	13	28	50
стандарт-ПНЛ	14	9	35	49
мини-ПНЛ	14	12	17	50
РИРХ	17	15	11	41
Всего	60	49	91	190

Таблица 6.3 – Средний размер почечных конкрементов (мм)

Оперативная методика/состояние сердечно-сосудистой системы	ДЛТ	стандарт-ПНЛ	мини-ПНЛ	РИРХ
ХСН	18 $\pm$ 2	18 $\pm$ 2	19 $\pm$ 1	18 $\pm$ 2
ИБС без ХСН	17 $\pm$ 2	18 $\pm$ 2	19 $\pm$ 1	19 $\pm$ 1
Контрольная группа	17 $\pm$ 2	18 $\pm$ 2	18 $\pm$ 2	18 $\pm$ 2

При наличии резидуальных фрагментов (не более 4 мм) после ПНЛ или ТНЛ выполняли ДЛТ, но пациента относили к одной из групп, соответствующей контактной методике.

Вероятность достижения Stone-free rate

Наиболее важный параметр, определяющий эффективность оперативного лечения нефролитиаза, - процент больных, у которых в конечном итоге удалось достигнуть SFR. По этому показателю все контактные методики литотрипсии продемонстрировали соизмеримые результаты (85,4–100 %) без достоверных

различий (таблица 6.4). ДЛТ дает существенно худший процент SFR – 75 % по группе с ИБС (без ХСН), что достоверно ниже, чем при ПНЛ (стандартным и мини-доступом), а также РИРХ (от 90,9 до 100 %, $p < 0,05$).

Вероятность SFR с использованием всех изучаемых методик оказалась соизмеримой в сводной группе больных с наличием сердечной недостаточности по сравнению с аналогичными пациентами, страдающими сопутствующей ИБС, но не имеющими функционального дефекта сердечно-сосудистой системы в виде застойной сердечной недостаточности – соответственно 67,9 % и 75 % при ДЛТ, 91,3 % и 94,1 % при стандартной ПНЛ, 96,8 % и 90,9 % при РИРХ, 100 % и 100 % при мини-ПНЛ ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 6.4 – Достижение SFR в зависимости от оперативной методики и функционального состояния сердечно-сосудистой системы

Оперативные вмешательства	ХСН I (n = 60)	ХСН II (n = 49)	Итого по ХСН (n = 109)	ИБС без ХСН (n = 91)	Итого по ИБС (n = 200)	Контрольная группа без ИБС (n = 190)
ДЛТ	80 % 12 из 15	53,8 % 7 из 13	67,9 % 19 из 28	75 % 21 из 28	71,4 %** 40 из 56	84 % 42 из 50
стандарт-ПНЛ	85,7 % 12 из 14	100 %*** 9 из 9	91,3 % 21 из 23	94,1 %* 32 из 35	91,4 % 53 из 58	95,9 % 47 из 49
мини-ПНЛ	100 % 14 из 14	100 %*** 12 из 12	100 % 26 из 26	100 %* 17 из 17	100 % 43 из 43	98 % 49 из 50
РИРХ	94 % 16 из 17	100 %*** 15 из 15	96,8 % 31 из 32	90,9 %* 10 из 11	95,3% 41 из 43	85,4 % 35 из 41
Всего	90 % 54 из 60	87,8 % 43 из 49	89 % 97 из 109	87,9 % 80 из 91	88,5 % 177 из 200	91 % 173 из 190

* – различия достоверны ($p < 0,05$) между всеми контактными методиками и группой ДЛТ; ** – различия достоверны ($p = 0,03$) между группами ДЛТ (сводной ИБС) и контрольной группой ДЛТ; *** – различия достоверны ($p = 0,02$) между всеми контактными методиками и группой ДЛТ

При сравнении результатов оперативного лечения пациентов с сопутствующей ИБС (сводная группа, включающая как имеющих ХСН, так и не имеющих) и аналогичных больных с условно сохранной сердечно-сосудистой системой результаты получены схожие, но за исключением сравнения группы ДЛТ соответственно 71,4 % и 84 % ($p = 0,03$), 91,4 % и 95,9 % при стандарт-ПНЛ, 95,3

% и 85,4 % при РИРХ, 100 % и 98 % при мини-ПНЛ ($p > 0,05$ во всех случаях, кроме первого).

Обращает на себя внимание относительно низкий процент полной санации мочевых путей у пациентов с выраженной ХСН II ст. при использовании ДЛТ - 53,8 %. С нашей точки зрения, это связано с меньшим числом этапов оперативного лечения при применении контактных методик в отличие от ДЛТ, где каждый этап (сеанс ДЛТ) требует кардиологической подготовки и длительнее по времени. Многие пациенты до конечной точки не доходят.

Различия достоверны по сравнению с контактными методиками, продемонстрировавшими в аналогичной ситуации 100 %-ю эффективность ($p = 0,02$). Между тем, на первой стадии ХСН, существенных различий по вероятности достижения SFR между контактными и ДЛТ получено не было – 80% при ДЛТ, 85,7 % при стандарт-ПНЛ, 94 % при РИРХ, 100 % при мини-ПНЛ ($p > 0,05$ во всех вариантах сравнения методик между собой).

Число этапов оперативного лечения

При проведении стандарт – ПНЛ, мини-ПНЛ и РИРХ среднее число этапов оперативного лечения в группах пациентов, достигших SFR, колебалось в пределах 1–1,2 без достоверных различий в зависимости от оперативной методики и состояния сердечно-сосудистой системы ($p > 0,05$ во всех вариантах сравнения групп между собой) (таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Число этапов оперативного лечения, необходимых для достижения SFR

Оперативная методика	Состояние сердечно-сосудистой системы	Число пациентов, достигших SFR	Среднее число этапов оперативного лечения
ДЛТ	ХСН	19	2,79 * 53 сеанса
	ИБС без ХСН	21	1,95 ** 41 сеанс
	Контрольная группа	42	2,14 90 сеансов
стандарт-ПНЛ	ХСН	21	1,05 21 ПНЛ+1 сеанс ДЛТ

Продолжение таблицы 6.5

	ИБС без ХСН	32	1,16 32 ПНЛ+5 сеансов ДЛТ
	Контрольная группа	47	1
мини-ПНЛ	ХСН	26	1
	ИБС без ХСН	17	1
	Контрольная группа	49	1
РИРХ	ХСН	31	1,03 31 РИРХ+1 сеанс ДЛТ
	ИБС без ХСН	10	1,2 10 РИРХ+2 сеанса ДЛТ
	Контрольная группа	35	1,2 35 РИРХ+7 сеансов ДЛТ

*— различия достоверны ($p < 0,05$) между группой ХСН с контрольной группой, где проводили ДЛТ; **— различия достоверны ($p < 0,05$) между группами, где проводили ДЛТ и всеми контактными методиками

При ДЛТ среднее число этапов (сеансов) оперативного лечения составило 2,79 при наличии ИБС, осложненной ХСН; 1,95 при сопутствующей ИБС без ХСН; 2,14 в контрольной группе ($p < 0,05$ при сравнении группы с ХСН и контрольной группы). Также полученные показатели оказались достоверно выше, чем в аналогичных группах, где использовались контактные методики литотрипсии, соответственно 1,95-2,79 против 1-1,2 ($p < 0,05$).

Послеоперационные осложнения

Была проведена оценка вероятности наиболее частых и клинически значимых осложнений, включающих острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита, которые были объединены, так как в данной клинической ситуации предполагают одинаковую лечебную тактику; почечные кровотечения, стент-зависимые симптомы, а также кардиологические осложнения - нестабильность гемодинамики и острые нарушения сердечного ритма (таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Послеоперационные осложнения (включены все пациенты, в том числе и не достигшие SFR/по всем операциям)

Оперативная методика	Состояние сердечно-сосудистой системы	Число проведенных операций (сеансов)	Пиелонефрит	Кровотечение	Стент-зависимые симптомы	Нестабильная гемодинамика	Острые нарушения ритма
ДЛТ	ХСН	80	8**** 10%	0 0%	15 18,8 %	1 1,3 %	0 0 %
	ИБС без ХСН	55	3 ***** 5,5%	0 0 %	12 21,8 %	0 0 %	0 0 %
	Контрольная группа	107	2***** 1,9%	0 0 %	17 15,9 %	0 0 %	0 0 %
стандарт-ПНЛ	ХСН	24	6* 25%	3 12,5 %	2 8,3 %	1 4,1 %	1 4,1 %
	ИБС без ХСН	40	9 ** 22,5%	2 5 %	3 7,5 %	0 0 %	0 0 %
	Контрольная группа	49	4 8,1%	4 8,1 %	5 10,2 %	0 0 %	0 0 %
мини-ПНЛ	ХСН	26	3 11,5%	0 0 %	1 3,8 %	1 3,8 %	1 3,8 %
	ИБС без ХСН	17	1*** 5,9%	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %
	Контрольная группа	49	3 6%	0 0 %	2 4,0 %	0 0 %	0 0 %
РИРХ	ХСН	33	5 15,1	1 3 %	19 ***** 57,5 %	1 3 %	0 0 %
	ИБС без ХСН	13	2 15,3%	1 7,6 %	7 ***** 53,8 %	0 0 %	1 7,7 %
	Контрольная группа	48	5 10,4%	0 0%	25 ***** 52 %	0 0 %	0 0 %

*– различия достоверны ($p = 0,04$) между группой стандарт-ПНЛ (ХСН) и контрольной группой стандарт-ПНЛ; ** – различия достоверны ($p = 0,05$) между группой стандарт-ПНЛ (ИБС без ХСН) и контрольной группой стандарт-ПНЛ; *** – различия достоверны ($p = 0,05$) между группой мини-ПНЛ (ИБС без ХСН) и группой стандарт-ПНЛ (ИБС без ХСН); **** – различия достоверны ($p = 0,05$) между группой ДЛТ (ХСН) и контрольной группой ДЛТ; ***** – различия достоверны ($p = 0,01$) между группой ДЛТ (ИБС с ХСН) и группой стандарт-ПНЛ (ХСН); ***** – различия достоверны ($p < 0,001$) между контрольной группой ДЛТ и группой стандарт-ПНЛ (ХСН); ***** – различия достоверны ($p < 0,001$) между группой РИРХ и группами стандарт-ПНЛ и мини-ПНЛ

Наиболее часто послеоперационный пиелонефрит отмечен в группе пациентов с ХСН, перенесших стандарт-ПНЛ – 25 %, что достоверно превышает аналогичный показатель в контрольной группе (8,1 %, $p = 0,04$).

При наличии у пациента ИБС без ХСН вероятность пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде снижается до 22,5 %, что находится в рамках погрешности относительно группы пациентов с ХСН ($p > 0,05$, $p = 0,79$), но сохраняет достоверность относительно контрольной группы (8,1 %, $p = 0,05$).

При мини-ПНЛ тенденция прослеживается прежняя, но результаты заметно лучше по сравнению с аналогичными пациентами, перенесшими стандарт-ПНЛ. Вероятность пиелонефрита у пациентов с ХСН при мини-ПНЛ составила 11,5 %,

что несколько выше, чем в контрольной группе (6 %), но ниже в сравнении с аналогичными пациентами, перенесшими стандарт-ПНЛ (25 %), однако различия оказались статистически не значимы ($p > 0,05$).

При наличии ИБС, но отсутствии ХСН наблюдаются значимые различия по риску послеоперационного пиелонефрита между группами мини- и стандарт-ПНЛ – (5,9 % против 22,5 %, $p = 0,05$).

При РИРХ вероятность послеоперационного пиелонефрита у пациентов с ИБС оказалась выше, чем у больных с сохранной сердечно-сосудистой системой (15,1–15,3 % против 10,4 %), но различия не достигают статистической достоверности ($p > 0,05$).

При ДЛТ вероятность послеоперационного пиелонефрита оказалась наиболее низкой. Однако наличие ХСН ассоциировано с повышением в 5,3 раза риска этого осложнения по сравнению с контрольной группой (10 % против 1,9 %, $p = 0,05$). Но при сравнении с контактными методиками, например, стандарт-ПНЛ на фоне ХСН, вероятность послеоперационного пиелонефрита при ДЛТ существенно ниже (10 % против 25 %, $p = 0,06$; 5,5 % против 22,5 %, $p = 0,01$; 1,9 % против 8,1 %, $p < 0,001$).

«Стент-зависимые» симптомы наиболее часто отмечались в группе пациентов, перенесших РИРХ (52–57,5 %), что достоверно выше по сравнению с ПНЛ (7,5–10,2 % при стандартном и 3,8–4,0 % при мини-доступе, $p < 0,001$ во всех случаях). Вероятность этих симптомов не коррелировала с наличием у пациента сопутствующей ХСН или ИБС без ХСН ($p > 0,05$).

Послеоперационные кровотечения при контактных методиках литотрипсии отмечались у единичных больных. Кажется, что у коморбидных пациентов с ИБС их вероятность выше (до 13 %), но число наблюдений излишне мало для обоснованного вывода.

Послеоперационные кардиологические осложнения также встречались у единичных пациентов. Статистическая обработка таких наблюдений затруднена, однако можно заметить тенденцию: встречаются они почти исключительно у больных с ИБС и при проведении контактных методик. При проведении ДЛТ риск кардиологических осложнений минимален.

Обсуждение

Полученные результаты далеко не однозначны и побуждают к дискуссии. Здесь мы попытаемся дать ответы и их трактовки на самые очевидные, лежащие на поверхности вопросы.

В исследовании не уточнялась локализация конкрементов относительно почки, их плотность, предшествующая антибактериальная и кардиотропная терапии и т.д.

Насколько сопоставимы группы и насколько достоверны полученные результаты?

Пациенты, страдающие нефролитиазом на фоне ИБС, очень сильно различаются между собой по своему урологическому и кардиологическому статусу. Кроме того, схемы терапии этих больных пациентов часто требуют коррекции. Набрать группу, которая имела бы сопоставимые характеристики относительно локализации и плотности камней, методики их оперативного удаления и вместе с тем удержалась бы на одной кардиотропной схеме без коррекции хотя бы полгода, не представляется возможным. При таком подходе оценка эффективности оперативных методик у коморбидных больных вообще оказывается почти невозможной. Следовательно, нужно подход менять, адаптируя методику к задаче.

Любое научное исследование предполагает разделение априори разнородных, нередко сильно различающихся по своим характеристикам событий (в медицине - пациентов) на основании формальных признаков, которые определяются исследователем. Этим (наряду с исходными ограничениями - критериями исключения) достигается условная однородность групп. Подчеркнем: именно условная, адаптированная к конкретной задаче, но ни к какой другой сверх того. Обратная сторона жестких ограничений – малочисленность подходящих пациентов и низкая достоверность выводов. Нужна середина.

В данном исследовании основным (и очень жестким!) ограничением выступили размер и локализация камня - 20 мм и строго, с одной стороны, главным критерием деления на группы – функциональное состояние сердечно-сосудистой

системы – наличие или отсутствие ХСН (по медицинской документации), дополнительным критерием – вид проведенного оперативного вмешательства (тоже формализованный).

При таком подходе только основная группа (нефролитиаз+ИБС) должна была составить около 200 пациентов, чтобы можно было сделать обоснованные выводы на подгруппах в несколько десятков пациентов.

Если не заниматься поиском разумного компромисса между однородностью групп и их численностью, а ввести еще несколько дополнительных критериев, то это приведет к формированию десятков подгрупп, действительно практически однородных, но состоящих из единичных больных, что полностью исключит саму возможность получения статистически достоверного заключения.

Отсюда вытекает нецелесообразность введения параметров, не имеющих причинно-следственной связи с функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы. Например, маловероятно, что ИБС каким-либо образом определяет локализацию и плотность камня. Следовательно, можно допустить, что распределение камней по этому параметру окажется соизмеримым в исследуемых группах.

А если предположение наше окажется ошибочным, то мы увидим, что при каких-либо условиях результаты неожиданно хуже (или лучше), что вынудит продолжить анализ и найти приемлемое объяснение. Собственно, так и получилось. Только не с плотностью и локализацией камней, а с числом этапов оперативного лечения. Там были получены достоверные различия и вполне логичные объяснения происходящего. Если бы различия оказались недостоверными, вероятно, пришлось последовательно анализировать другие параметры, в том числе и вышеуказанные.

Как можно объяснить большую эффективность потенциально более инвазивных контактных методик литотрипсии при сопутствующей ХСН?

По вероятности достижения SFR все контактные методики литотрипсии оказались вполне соизмеримы по своей эффективности, которая во всех группах превышала 85 %. Ни факт наличия ИБС, ни функциональный дефект сердечно-

сосудистой системы (ХСН) заметного влияния на результаты литотрипсии не оказали.

С ДЛТ ситуация оказалась другой. Факт наличия ИБС, равно как и хорошо компенсированная ХСН (I стадия) никак не сказались на вероятности достижения SFR. Однако даже при начальных признаках декомпенсации процент полной санации мочевых путей от конкрементов прогрессивно снижается, достигая 53,8 % у пациентов с ХСН II ст, что представляется неприемлемым для клинической работы.

Создается парадоксальная ситуация, когда самая малоинвазивная методика, рассчитанная, по идее, на самых тяжелых коморбидных пациентов, дает наихудшие результаты именно в той ситуации, для которой она разработана.

Какова же причина? Может быть, методика использовалась не по назначению? Ведь вполне очевидно, что изучаемые оперативные техники не полностью взаимозаменяемы.

Факт неполной взаимозаменяемости затрудняет сравнение. Одной из возможностей выхода из этого логического тупика видится в отказе от рандомизации. Пусть оперирующий уролог самостоятельно выберет наиболее подходящую, на его взгляд, методику. Пусть более крупные конкременты разрушаются контактным способом, а мелкие – дистанционным. Однако даже при таком подходе применение ДЛТ при ХСН оказалось крайне сомнительным.

Ситуацию проясняет оценка среднего числа этапов, необходимых для достижения SFR. При контактной нефролитотрипсии в большинстве случаев требуется один этап лечения. Единичным пациентам может потребоваться сеанс ДЛТ для разрушения резидуальных конкрементов. При применении ДЛТ в «моно-режиме» среднее число этапов достоверно существенно выше, чем при контактных методиках. И здесь уже прослеживается яркая обратная взаимосвязь между ХСН, числом этапов оперативного лечения с одной стороны и вероятностью достижения SFR с другой стороны. Каждый этап оперативного лечения требует терапевтической подготовки, иногда довольно длительной. И чем пациент тяжелее,

тем сложнее и дольше готовить его к каждому последующему этапу. Многие не доходят до конечной точки.

Как трактуется ситуация с осложнениями и безопасностью оперативных методик? Есть ли там какая-либо закономерность?

Послеоперационный пиелонефрит чаще развивается у коморбидных пациентов после контактных методик литотрипсии – риск составлял до 26,1 %. Послеоперационные кровотечения также отмечались преимущественно у этих больных.

Кардиологических осложнений оказалось на удивление мало. Реализовывались кардиологические риски в целом в той же ситуации – контактная нефролитотрипсия у пациента с ХСН.

Здесь есть два уточнения, на которые необходимо обратить самое пристальное внимание. Нестабильность гемодинамики (по сути, гипотония) характерна для спинальной анестезии, которая традиционно применяется у таких пациентов. Но при адекватном анестезиологическом пособии даже у тяжелых кардиологических больных этой проблемы, как правило, удавалось избежать. Разумеется, при условии, что пациент изначально был компенсирован по своей сердечной недостаточности.

Включенным в исследование пациентам проводилось плановое оперативное лечение нефролитиаза после качественной предоперационной подготовки с последующим контролем (ЭХО-КГ, суточное мониторирование артериального давления и ЭКГ и т.д.). При проведении экстренных операций кардиологические риски несоизмеримо больше. В реальной клинической практике >90% случаев перевода урологического пациента в раннем послеоперационном периоде в кардиоблок определяется лишь двумя причинами – бактериотоксическим шоком и экстренной (пусть даже жизненно необходимой) операцией в условиях исходной декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания. Отсюда вывод, выходящий за рамки исследования, но очень важный: современная терапевтическая подготовка весьма эффективно позволяет снизить риск послеоперационных осложнений – пренебрегать ею и даже сокращать ее без крайней необходимости не стоит.

Кроме функционального состояния сердечно-сосудистой системы, на вероятность послеоперационных осложнений большое влияние оказывает длительность операции.

Целью исследования было определение влияния сопутствующей ИБС на результаты оперативного лечения нефролитиаза. Для того чтобы это влияние почувствовать, необходимо максимально стандартизировать пациентов по нефролитиазу и, наоборот, дать возможно больший разброс по ИБС. Камни размером 15–20 мм предполагают относительно небольшое время операции при применении любой контактной методики литотрипсии – 61 ± 8 мин. Причем наличие сопутствующей ИБС и/или ХСН никак не влияет на него и существенное превышение его маловероятно (это актуально для конкрементов значительно большего размера, особенно коралловидных). Именно средние размеры конкремента позволяют условно стандартизировать время вмешательства, тем самым уходя от формирования избыточного количества групп, что неминуемо затруднит оценку результатов. Химический состав камня определяет его плотность, следовательно, энергозатраты на его разрушение, что тоже может влиять на риск послеоперационных осложнений. Насколько целесообразно это оценивать? У пациентов с сопутствующей ИБС по частоте встречаемости преобладают камни мочекишечного состава, что было показано в главе 4. Между тем в общей популяции (а данном контексте в контрольной группе) более часто встречаются камни оксалатного состава [10]. Конкременты, состоящие из мочевой кислоты и ее солей, имеют меньшую плотность, чем оксалатные [214].

Таким образом, с точки зрения условной «легкости» литотрипсии, преимущество на стороне пациентов с ИБС. Но они, несмотря на это, демонстрируют существенно большую частоту послеоперационных осложнений.

Получается, что если и есть зависимость риска осложнений от плотности камня, то она не смогла нивелировать негативное влияние ИБС. Следовательно, может расцениваться как малозначимая. Стоит ли после этого развивать данное направление, усложнять исследование, вводя дополнительные подгруппы?

Учитывать плотность камня, его химический состав пришлось бы в обратной ситуации – если бы число осложнений при сопутствующей ИБС было бы равно или даже меньше, чем в контрольной группе.

Кажется, что у ДЛТ преимущества по безопасности. Но за безопасность придется рассчитываться эффективностью и/или числом этапов оперативного лечения. Тогда поднимается вопрос: насколько эти преимущества значительны, являются ли они подавляющими?

Ответ очевиден: преимущества по безопасности умеренные, не подавляющие, и рассчитываться за них эффективностью вряд ли целесообразно.

А по соотношению эффективность/безопасность бесспорным лидером выступает мини-ПНЛ. Данная методика позволила с первой попытки разрушить и удалить все почечные конкременты (100 %) у пациентов основной группы (имеющих ИБС). Нефроскоп малого диаметра позволяет более тщательно проводить осмотр и литотрипсию конкрементов в местах более труднодоступных для стандарт-ПНЛ, что также значительно снижает интраоперационное травмирование почки, тем самым это позитивно отразилось на частоте послеоперационных пиелонефритов. По сравнению со стандарт-ПНЛ при минидоступе вероятность пиелонефрита у наиболее тяжелых пациентов с ХСН снизилась двукратно – с 26 % до 11,5 %, что вплотную приближается к аналогичному показателю при ДЛТ – 10 %.

По субъективной переносимости преимущество также на стороне ПНЛ, которая не требует длительного дренирования почки внутренним стентом. Несмотря на кажущуюся малозначимость, именно дизурические явления, возникающие вследствие послеоперационного стентирования мочеточника сроком на 3-4 недели и существенно снижающие качество жизни коморбидного пациента, выступают в роли серьезного фактора, ограничивающего частоту выполнения ДЛТ и РИРХ.

6.1 Резюме по клинической части

Чем пациент тяжелее по своим сопутствующим заболеваниям, тем больше показаний к одномоментному радикальному или субрадикальному оперативному лечению камней почек. Разумеется, если он должным образом подготовлен. И никто не может предсказать, когда и какими усилиями его удастся подготовить к следующему этапу. И удастся ли вообще.

Отсюда следует некоторое расширение показаний к более радикальной ПНЛ, которую у пациентов с сопутствующей ИБС предпочтительнее выполнять через мини-доступ.

Безопасность оперативных вмешательств неразрывно связана с периоперационной антибиотикопрофилактикой. Этот вопрос можно решить, действуя клиническим рекомендациям. Однако они не учитывают микробиологического мониторинга клиник и изменений антибиотикорезистентности из-за предшествующей многократной антибактериальной, уроантисептической терапии хронического рецидивирующего пиелонефрита у коморбидных пациентов.

ГЛАВА 7. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕФРОЛИТИАЗА НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС

Пациенты были разделены на группы согласно оперативной методике и функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы (ИБС без сердечной недостаточности, ХСН I-II ст.) и применяемым антибактериальным препаратам (цефтриаксон, ципрофлоксацин, амоксициллин/клавуланат) (таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Характеристики групп пациентов, включенных в исследование

Оперативная методика	Препарат	Состояние сердечно-сосудистой системы		
		ИБС+ ХСН I-II	ИБС без ХСН	Без ИБС (контрольная группа)
ДЛТ	Цефтриаксон	11	9	19
	Ципрофлоксацин	6	7	11
	Амоксициллин/клавуланат	3	4	5
	Всего по ДЛТ	20	20	35
ПНЛ	Цефтриаксон	12	14	26
	Ципрофлоксацин	6	10	15
	Амоксициллин/клавуланат	3	6	7
	Всего по ПНЛ	21	30	48
РИРХ	Цефтриаксон	14	5	18
	Ципрофлоксацин	7	4	15
	Амоксициллин/клавуланат	7	1	4
	Всего по РИРХ	28	10	37
Суммарно	Цефтриаксон	37	28	63
	Ципрофлоксацин	19	21	41
	Амоксициллин/клавуланат	13	11	16
Суммарно по всем операциям		69	60	120

Эмпирическая антибактериальная профилактика цефтриаксоном, ципрофлоксацином, амоксициллин/клавуланатом при проведении ДЛТ оказалась высокоэффективной (83,3 % – 100 %) без достоверных различий между группами пациентов, получавших разные противомикробные средства ($p > 0,05$). Наличие сопутствующей ИБС не оказало статистически значимого влияния на эффективность антибактериальной профилактики ($p > 0,05$).

Таблица 7.2 – Эффективность эмпирической антибактериальной профилактики

Оперативная методика	Препарат	Состояние сердечно-сосудистой системы		
		ИБС+ ХСН I-II	ИБС без ХСН	Без ИБС Контрольная группа
ДЛТ	Цефтриаксон	90,9 % 10 из 11	88,9 % 8 из 9	89,5 % 17 из 19
	Ципрофлоксацин	83,3 % 5 из 6	100 % 7 из 7	100 % 11 из 11
	Амоксициллин/клавуланат	100 % 3 из 3	100 % 4 из 4	100 % 5 из 5
	Всего по ДЛТ	90 % 18 из 20	95 % 19 из 20	94,3 % 33 из 35
ПНЛ	Цефтриаксон	58,3 %* 7 из 12	71,4 % 10 из 14	88,5 % 23 из 26
	Ципрофлоксацин	83,3 % 5 из 6	100 % 10 из 10	93,3 % 14 из 15
	Амоксициллин/клавуланат	100 % 3 из 3	83,3 % 5 из 6	85,7 % 6 из 7
	Всего по ПНЛ	71,4 %* 15 из 21	86,6 % 26 из 30	89,6 % 43 из 48
РИРХ	Цефтриаксон	78,6 % 11 из 14	80 % 4 из 5	83,3 % 15 из 18
	Ципрофлоксацин	100 % 7 из 7	75 % 3 из 4	93,3 % 14 из 15
	Амоксициллин/клавуланат	85,7 % 6 из 7	100 % 1 из 1	75 % 3 из 4
	Всего по РИРХ	85,7 % 24 из 28	80 % 8 из 10	86,5 % 32 из 37

* – различия достоверны по сравнению с аналогичной терапией в группе пациентов без ХСН и ИБС ($p < 0,05$)

При выполнении ПНЛ результаты профилактики оказались другими. В группе пациентов, страдающих сопутствующей ХСН на фоне ИБС и получавших цефтриаксон, эффективность антибактериальной профилактики составила всего 58,3 % (таблица 7.2). Это самый низкий результат в настоящем исследовании. Эффективность ципрофлоксацина в аналогичной клинической ситуации несколько выше – 83,3 % ($p = 0,04$). Амоксициллин/клавуланат продемонстрировал еще более высокие результаты (100 %), однако число наблюдений недостаточно для статистически обоснованного вывода ($p > 0,05$).

В группах пациентов, перенесших ПНЛ и имеющих сопутствующую ИБС без ХСН, а также в контрольных группах (без ИБС) эффективность антибактериальной профилактики ципрофлоксацином колебалась в пределах 93,3-100% без достоверных различий в зависимости от назначенного препарата, а также сопутствующей ИБС.

Суммарная (всеми изучаемыми препаратами) эффективность антибактериальной профилактики при проведении ПНЛ на фоне ХСН оказалась значительно ниже, чем в группе пациентов без ХСН и в контрольной группе – 71,4 % против 86,6 %, $p = 0,04$ и 71,4 % против 89,6 % ($p < 0,001$) соответственно.

При сравнении результатов антибактериальной профилактики цефтриаксоном отмечены достоверные различия между группами пациентов с ХСН и ИБС без ХСН, а также без ИБС – 58,3 % против 71,4 %, $p = 0,04$ и 58,3 % против 88,5 % $p = 0,03$. В отношении ципрофлоксацина и амоксициллин/клавуланата достоверных различий в эффективности антибактериальной профилактики в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы выявить не удалось.

При РИРХ результаты антибактериальной профилактики оказались схожими. При сопутствующей ХСН цефтриаксон продемонстрировал эффективность 78,6 %, что оказалось ниже, чем в контрольной группе, а также в группе пациентов с ИБС без ХСН (83,3 %, 80 %). Однако различия оказались недостоверными ($p > 0,05$). Результативность профилактического применения ципрофлоксацина и амоксициллин/клавуланата колебалась от 75 % до 100 %, также без достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

Суммарная (всеми изучаемыми препаратами) эффективность антибактериальной профилактики при РИРХ при ИБС (с наличием ХСН и без ХСН) оказалась ниже, чем в контрольной группе, однако различия не достигли выбранного уровня достоверности – 85,7 % и 80 % против 86,5% ($p > 0,05$ в обоих случаях) (таблица 7.2).

При изучении сводных данных (по всем операциям) суммарная (по всем препаратам) наименьший результат отмечен в группе пациентов с ХСН при

достоверном различии с эффектом в контрольной группе (82,6 % против 90 %, $p = 0,05$).

Схожая ситуация наблюдалась в отношении цефтриаксона – 75,7 % при ХСН против 87,3 % в контрольной группе, $p = 0,04$. На эффективность профилактики ципрофлоксацином и амоксициллин/клавуланатом ИБС значимого влияния не оказала ($p > 0,05$ при всех вариантах сравнения групп).

Если сравнивать эффективность препаратов между собой в рамках одного функционального состояния сердечно-сосудистой системы, то при ХСН цефтриаксон оказался значительно ниже, ципрофлоксацина, но соизмерим по эффективности с амоксициллин/клавуланатом (75,7 % против 89,5 % $p = 0,03$ и 75,7 % против 92,3 %, $p = 0,11$). Между тем при отсутствии ХСН различия в эффективности препаратов стираются (таблица 7.3).

Таблица 7.3 – Эффективность эмпирической антибактериальной профилактики (сводные результаты ДЛТ, ПНЛ, РИРХ)

Препарат	ИБС+ ХСН I-II	ИБС без ХСН	Всего по ИБС относительно препарата	Без ИБС Контрольная группа
Цефтриаксон	75,7 %* 28 из 37	78,5 % 22 из 28	77 % 50 из 65	87,3 % 55 из 63
Ципрофлоксацин	89,5 % 17 из 19	95,2 % 20 из 21	85 % 37 из 40	95,1 % 39 из 41
Амоксициллин/ клавуланат	92,3 % 12 из 13	90,9 % 10 из 11	90 % 22 из 24	87,5 % 14 из 16
Суммарно по всем операциям	82,6 %** 57 из 69	86,7 % 52 из 60	84,4 % 109 из 129	90 % 108 из 120

* - различия достоверны по сравнению с эффективностью аналогичной терапии у пациентов без ИБС (контрольная группа) ($p \leq 0,05$)

Для получения более контрастных различий целесообразно вывести из анализа ДЛТ, где риск послеоперационных осложнений невысок, и рассмотреть только контактные методики – ПНЛ и РИРХ (таблица 7.4).

При сопутствующей ИБС, осложненной ХСН эффективность антибактериальной профилактики цефтриаксоном составляет 69,2 %, что ниже, чем в контрольной группе без (ИБС) – 86,4 %. Также прослеживаются значимые различия в результатах профилактического применения цефтриаксона в сравнении

с ципрофлоксацином и амоксициллин/клавуланатом – соответственно 69,2 % против 92,3 % $p = 0,02$ и 69,2 против 90 %, $p = 0,04$ – при ХСН; соответственно 73,6 % против 92,8 %, $p = 0,03$ – при ИБС без ХСН. Однако в контрольной группе различия в эффективности разных схем антибактериальной профилактики оказались недостоверными ($p > 0,05$).

Таблица 7.4 – Эффективность эмпирической антибактериальной профилактики при всех методиках контактной литотрипсии (ПНЛ, РИРХ)

Препарат	ИБС с ХСН I-II	ИБС без ХСН	Всего по ИБС относительно препарата	Без ИБС Контрольная группа	Всего относительно препарата
Цефтриаксон	69,2 %* 18 из 26	73,6 %* 14 из 19	71,1 % 32 из 45	86,4 % 38 из 44	78,6 % 70 из 89
Ципрофлоксацин	92,3 % 12 из 13	92,8 % 13 из 14	92,5 % 25 из 27	93,3 % 28 из 30	93 % 53 из 57
Амоксициллин/клавуланат	90 % 9 из 10	85,7 % 6 из 7	88,2 % 15 из 17	81,8 % 9 из 11	85,7 % 24 из 28
Суммарно по контактными операциям	79,5 % 39 из 49	82,5 % 33 из 40	80,8 % 72 из 89	88,2 % 75 из 85	84,4 % 147 из 174

* – различия достоверны по сравнению между, получавшими цефтриаксон, и кто получал ципрофлоксацин и амоксициллин/клавуланат ($p = 0,02$, $p = 0,04$) в группе пациентов ИБС с ХСН I-II ст и в группе ИБС без ХСН между цефтриаксоном и ципрофлоксацином ($p = 0,03$)

Таким образом, наличие сопутствующей ИБС, осложненной ХСН у пациентов с нефролитиазом влияет на эффективность антибиотикопрофилактики при ПНЛ и РИРХ.

7.1 Резюме по клинической части

1. У пациентов с сопутствующей ИБС при проведении высокотехнологичных методик литотрипсии эмпирическая антибактериальная профилактика цефтриаксоном, ципрофлоксацином и амоксициллин/клавуланатом равно эффективна таковой у пациентов без ХСН (соответственно 77 %, 85 %, 90 % - суммарно по ИБС и 75,7 %, 89,5 %, 92,3 % - при ХСН)
2. При наличии у пациента с нефролитиазом сопутствующей ХСН для антибактериальной профилактики при контактной нефролитотрипсии (ПНЛ, РИРХ) предпочтительнее назначить ципрофлоксацин (92,3 %).

ГЛАВА 8. ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ХСН НА ЛИТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА МОЧИ

8.1 Общие данные

Для решения поставленной задачи нами выбрана группа пациентов из 49 человек. Включенные в исследование пациенты получали два варианта терапии ХСН (таблица 8.1).

Таблица 8.1 – Распределение пациентов в зависимости от схемы лекарственной терапии

I группа (n = 25)	II группа (n = 24)
Лозартан 50 мг 2 раза/сут; Бисопролол 5 мг 1 раз/сут; Аторвастатин 20 мг 1 раз/сут; Клопидогрел 75 мг 1 раз/сут; Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут; Дапаглифлозин 10 мг 1 раз/сут	Эналаприл 5 мг 2 раза/сут; Бисопролол 5 мг 1 раз/сут; Аторвастатин 20 мг 1 раз/сут; Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут; Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут.

Все пациенты были сопоставимы по основным демографическим критериям (полу, возрасту), а также исходному состоянию почек и сердечно-сосудистой системы, локализации и размеру почечных конкрементов, так как различия по этим факторам могут принципиально влиять на конечные результаты.

Средний возраст пациентов обеих групп оказался соизмеримым: $65,9 \pm 10,1$ лет в I группе и $65,3 \pm 10,4$ – во II группе. Наблюдалось преобладание мужчин. (84 % и 87,5 % в I и II группах соответственно), что является спецификой приписного контингента военного госпиталя, однако без достоверных различий между группами

Все пациенты в группах имели конкременты в почках, причем односторонний нефролитиаз встречался чаще двустороннего (68 % и 70,8 % в зависимости от группы против 24 % и 20,8 %) (таблица 8.2). Различия между группами в

соотношении одностороннего и двустороннего нефролитиаза оказались статистически незначимыми (метод χ^2).

Таблица 8.2 – Распределение пациентов по локализации нефролитиаза

Локализация	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 24)	p
Односторонний	17 (68 %)	17 (70,8 %)	0,3
Двусторонний	6 (24 %)	5 (20,8 %)	0,5
Коралловидный	2 (8 %)	2 (8,4 %)	0,7

Средние значения биохимических показателей крови, характеризующих фильтрационную функцию почек, в обеих группах оказались соизмеримыми (таблица 8.3). Уровень креатинина крови был на верхней границе нормы. Пациенты с выраженной почечной недостаточностью из исследования исключались. Уровень протеинурии колебался от $0,41 \pm 0,04$ в 1-й группе до $0,47 \pm 0,03$ ммоль/л во 2-й группе, однако различия не достигали статистической значимости. Определение наиболее важного маркера функционального состояния почек – СКФ показало, что у большинства пациентов этот показатель был умеренно снижен. Средние его значения в исследуемых группах составляли $60,8 \pm 5,4$ мл/мин в 1-й группе и $58,7 \pm 5,4$ мл/мин во 2-й группе, что соответствует II и IIIa стадиям ХБП. Данные функционального состояния сердечно-сосудистой системы свидетельствовали о компенсации ХСН – нормальной средней ЧСС (68 ± 6 с и 72 ± 4 с) и АД ($125 \pm 5/82 \pm 4$ мм рт ст и $123 \pm 7/81 \pm 4$ мм рт ст), умеренно сниженной фракции выброса ($48 \pm 3\%$ и $49 \pm 3\%$). Достоверных различий между группами не отмечено.

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал соизмеримость исследуемых групп по основным демографическим и медицинским параметрам.

Таблица 8.3 – Исходные показатели функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы у больных исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 24)	p
Креатинин крови (мкмоль/л)	113,8 ± 7,6	117,1 ± 8,4	0,25
Мочевина крови (ммоль/л)	6,2 ± 1,2	6,7 ± 1,4	0,37
СКФ по номограмме СКД-ЕРІ (мл/мин)	60,8 ± 5,4	58,7 ± 5,4	0,35
Общий белок мочи	0,47 ± 0,03	0,41 ± 0,04	0,43
Средняя ЧСС (с ⁻¹)	68 ± 6	72 ± 4	0,47
Среднее АД (мм рт ст)	125 ± 5/82 ± 4	123 ± 7/81 ± 4	0,54
Фракция выброса (%)	48 ± 3	49 ± 3	0,62

8.2 Воздействие лекарственной терапии ХСН на камнеобразующие свойства мочи

Анализ основных показателей электролитного состава крови не выявил достоверных различий таких показателей, как концентрации натрия, калия, кальция, фосфора, магния и хлора в крови. Отмечались достоверные различия уровня сывороточной концентрации мочевой кислоты - $0,380 \pm 0,025$ ммоль/л в I группе пациентов, против $0,465 \pm 0,038$ ммоль/л во II группе больных ($p < 0,05$) (таблица 8.4).

Средний диурез в I группе пациентов оказался достоверно выше, чем у пациентов II группы (соответственно 1830 ± 90 мл против 1450 ± 80 мл, $p < 0,0001$) (таблица 8.5). Значения pH утренней порции мочи в обеих группах свидетельствовали о кислой ее реакции. Однако во II группе наблюдалась статистически достоверная тенденция к более кислой реакции мочи по сравнению с I группой ($5,10 \pm 0,03$ против $5,62 \pm 0,07$, $p < 0,0001$). Почечная экскреция электролитов оказалась в пределах нормы и соизмеримой в обеих исследуемых группах. Тенденция к повышенной экскреции натрия в группе больных, получавших схему на основе лозартана и дапаглифлозина, не достигла выбранного уровня достоверности ($p > 0,05$). Между тем экскреция мочевой кислоты в I группе была на 18% выше, чем во II группе ($4,37 \pm 1,5$ против $3,58 \pm 1,1$, $p < 0,0001$).

Таблица 8.4 – Биохимические показатели крови больных исследуемых групп (ммоль/л)

Показатель	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 24)	p
Натрий крови	138 ± 0,3	140 ± 0,2	0,23
Калий крови	4,33 ± 0,1	4,45 ± 0,03	0,37
Общий кальций	2,29 ± 0,02	2,3 ± 0,01	0,32
Неорганич. фосфор	1,21 ± 0,02	1,19 ± 0,02	0,43
Магний крови	0,75 ± 0,03	0,73 ± 0,03	0,33
Хлориды крови	99,7 ± 0,8	102,0 ± 0,4	0,25
Мочевая кислота	0,380 ± 0,025*	0,465 ± 0,038	0,0001

* – различия достоверны ($p < 0,05$) между 1 группой и 2 группой

Таблица 8.5 – Диурез (мл), pH мочи и почечная экскреция метаболитов (ммоль/сутки) у больных исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=24)	p
Диурез мл	1830 ± 90*	1450 ± 80	<0,0001
pH	5,62 ± 0,07*	5,10 ± 0,03	<0,0001
Относит плотность мочи	1015 ± 0,2*	1020 ± 0,3	<0,0001
Экскреция мочевины мкмоль/л	527 ± 19	533 ± 15	0,25
Экскреция креатинина мкмоль/л	9,7 ± 0,3	9,5 ± 0,3	0,4
Экскреция натрия ммоль/л	187,5 ± 10,5	175,9 ± 9,8	0,38
Экскреция калия ммоль/л	47,3 ± 6,1	49,2 ± 5,4	0,22
Экскреция кальция ммоль/л	4,75 ± 0,42	5,16 ± 0,47	0,19
Экскреция фосфатов ммоль/л	23,7 ± 4,3	22,9 ± 7,7	0,4
Экскреция магния ммоль/л	3,84 ± 0,15	4,01 ± 0,15	0,32

Продолжение таблицы 8.5

Экскреция хлоридов ммоль/л	167,5 ± 19,8	179,2 ± 17,5	0,17
Экскреция мочевой кислоты ммоль/л	4,37 ± 1,5*	3,58 ± 1,1	<0,0001

* – различия достоверны ($p < 0,0001$) между 1 группой и 2 группой

Цель терапии ХСН – снизить скорость ее прогрессирования и риск декомпенсации. За трехмесячный период наблюдения у 3 (12 %) пациентов I группы и у 4 (16,6 %) II группы наблюдались признаки декомпенсации ХСН (переход из ПА во ПБ стадию), что потребовало коррекции медикаментозной терапии и повлекло за собой выход этих больных из исследования (таблица 8.6). Различия по частоте декомпенсации ХСН (12 % против 16,6 %) не достигли выбранного уровня достоверности ($p = 0,64$).

Таблица 8.6 – Клиническая эффективность и безопасность терапии

Показатель	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 24)	p
Частота декомпенсации ХСН за период наблюдения, n (%)	3 (12 %)	4 (16,6 %)	0,64
Обострение инфекции мочевых путей, не связанного с миграцией конкрементов, n (%)	2 (8 %)	1 (4,2 %)	0,58
Рецидив камнеобразования	2 (8 %)	2 (8,3 %)	0,63

Достоверного увеличения вероятности инфекционно-воспалительных процессов органов мочеполовой системы, не связанной с доказанной инструментально миграцией конкрементов и нарушением уродинамики в группе пациентов, получавших терапию на основе лозартана и дапаглифлозина, не отмечалось (8 % против 4,2 %, $p = 0,58$).

Основная сложность медикаментозной терапии коморбидного пациента состоит в учете ограничений, накладываемых сопутствующей патологией. Если

ограничения эти четко сформулировать, то выбор препаратов существенно облегчается за счет существенного уменьшения потенциально пригодных вариантов. В изучаемой ситуации основным заболеванием выступает ХСН, а сопутствующим, тем, которое накладывает ограничения, - мочекислый нефролитиаз (именно он доминирует по частоте встречаемости у пациентов кардиологического профиля, другие варианты менее актуальны). Рассмотрим, о каких же ограничениях и пожеланиях пойдет речь. Считается, что в основе патогенеза конкрементов, состоящих из мочевой кислоты и ее солей, лежат следующие факторы:

- повышенная почечная экскреция мочевой кислоты, кальция и оксалата;
- резко кислая реакция мочи;
- низкий диурез с высокой плотностью мочи.

Учитывая, что растворимость мочевой кислоты и ее солей значительно снижается в кислой среде, главным фактором предполагается высокая кислотность мочи. У пациентов, страдающих ХСН, имеется склонность к низкому диурезу с высокой плотностью [82]. Поэтому было бы желательно, чтобы медикаментозная терапия ХСН не закисляла мочу (в идеале вообще защелачивала бы ее), сопровождалась бы повышенным диурезом с пониженной плотностью мочи. Считается, что при относительной плотности мочи < 1010 ни одна соль не может перейти в твердую фазу. Разумеется, это при ХСН недостижимо, однако снижение плотности мочи - первое и самое главное требование при метафилактике всех форм нефролитиаза.

Высокий диурез с низкой плотностью возможен только при компенсации ССЗ. Попытка дать водную нагрузку даже при начальных признаках декомпенсации закономерно приводит обратному результату – уменьшению диуреза и резкому увеличению плотности мочи. При этом жидкость на фоне перегрузки миокарда объемом уходит в отеки.

Хорошо зарекомендовавшая себя методика литолиза мочекислых камней цитратными смесями для пациентов кардиологического профиля подходит слабо. Цитратная смесь представляет собой натриевые и калиевые соли лимонной

кислоты. Длительный прием цитратных смесей будет предрасполагать к избытку натрия, который выступает в качестве важного патогенетического фактора при АГ и ХСН. Потому натрий таким пациентам жестко ограничивают. Кроме того, водная нагрузка, необходимая для адекватного литолиза, предъявляет повышенные требования к функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, получается, что едва ли не единственный путь снизить частоту рецидивов камнеобразования у такого пациента – это компенсировать его по кардиологическому заболеванию. Отсюда пристальный интерес к почечным эффектам лекарственной терапии ХСН.

Схема II (эналаприл, бисопролол, аторвастатин, ацетилсалициловая кислота, спиронолактон) очень распространена в реальной клинической практике благодаря своей эффективности и экономической доступности. По сути, это самый бюджетный вариант терапии компенсированной ХСН. При его назначении наблюдается нормальный (1450 мл) диурез при достаточно высокой (1020) плотности мочи, высокой кислотности, относительно низкая почечная экскреция урата на фоне повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Самым главным недостатком этой схемы лечения является кислая моча (рН 5,1). В схеме присутствует свободная кислота – ацетилсалициловая, которую желательно заменить на другой антиагрегант. Дополнительным аргументом в пользу такого решения служат результаты исследования Y. Zhang et al. (2014), указывающие на повышенных риск подагрических атак у пациентов, длительно принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [241].

Схема I (лозартан, бисопролол, аторвастатин, клопидогрел, спиронолактон, дапаглифлозин) включает препараты с более сложными фармакологическими эффектами. В качестве антиагреганта назначен клопидогрел, который по химической структуре представляет собой сложный эфир, не изменяющий реакцию среды. Лозартан обладает доказанным урикозурическим действием [18].

Дапаглифлозин снижает сывороточную концентрацию мочевой кислоты за счет своего урикозурического эффекта, который коррелирует с выраженностью медикаментозно индуцированной глюкозурии [110, 103].

Вышеуказанные схемы терапии отнюдь не безальтернативны. Можно предположить несколько десятков вполне законных схем терапии ХСН, не противоречащих нормативной базе. Допускается свободная замена препаратов внутри фармакологической группы. Можно заменять лозартан на любой другой сартан, бисопролол – на другой β -блокатор, спиронолактон – на эплеренол и т.д. Кроме того, возможна и межгрупповая замена – лозартан – на ингибитор АПФ, статины на эзетимитб и т.д. Но нас интересует не дорогостоящая экзотика, а классические часто применяемые варианты.

В настоящем исследовании отмечено сложение (но не потенцирование) вышеуказанных эффектов лозартана и дапаглифлозина, что выразилось в достоверном снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты и одновременное повышение ее почечной экскреции. С позиции метафилактики мочекишлого нефролитиаза эти явления не вполне позитивны. Однако если принять во внимание, что применение данной схемы сопровождается повышенным (до 1800 мл) диурезом и снижением кислотности мочи (вероятно, главным образом, за счет разбавления, но отсутствие активного закисления извне упускать из виду тоже не следует), то первоначально отрицательная оценка может поменяться на нейтральную. В поддержку этого тезиса выступает М.С. Thomas, отмечающий, что прием дапаглифлозина не коррелировал с повышенной частотой рецидивов камнеобразования, несмотря на доказанный урикозурический эффект [220].

По клинической эффективности, в частности, по риску декомпенсации ХСН, кажется, некоторое преимущество имеет схема на основе лозартана и дапаглифлозина. Однако различия оказались недостоверными. Для оценки клинических результатов срок наблюдения 3 месяца явно недостаточен. Но это и не являлось целью работы. Основная задача клинического этапа – выявить грубые недостатки, связанные с профилем безопасности. Прежде всего, непозитивные относительно нефролитиаза – биохимические феномены. А вот для этого трехмесячного срока вполне достаточно.

Сложен вопрос с рецидивами камнеобразования. Отслеживать их технически сложно и долго. Схемы терапии пациентов часто требуют коррекции. Набрать

группу, которая удерживалась бы на одной кардиотропной схеме без коррекции хотя бы год, не представляется возможным.

Инфекции мочевых путей встречались также редко (4,2-8%), главным образом циститы у женщин и простатит у мужчины, что вполне соотносится с данными литературы [71].

Таким образом, обе схемы терапии в условиях сочетания ХСН и мочекишлого нефролитиаза можно признать вполне безопасными.

Вместе с тем вопрос: какие ограничения накладывают друг на друга ИБС, ГБ на рецидивы и метафилактику нефролитиаза с позиции различных фармакологических групп медикаментозной терапии следует рассмотреть шире.

8.3 О влиянии кардиотропной терапии на метафилактику нефролитиаза и литолиз

Среди препаратов, применяемых для лечения ИБС и ГБ, наибольшими почечными эффектами обладают, бесспорно, мочегонные средства.

Все диуретики, кроме осмотических, снижают удельный вес мочи за счет ее разведения. С точки зрения нефролитиаза, это свойство очень позитивно. Считается, что при относительной плотности мочи <1010 ни одна соль не может перейти в твердую фазу. Поэтому обильный диурез с низкой плотностью – основной и едва ли не самый действенный путь метафилактики (предотвращения рецидива) нефролитиаза.

Петлевые диуретики (фуросемид и торасемид) вызывают резкое увеличение объема отделяемой мочи с низким удельным весом. Яркость мочегонного эффекта делает их препаратами выбора для лечения отеочного синдрома на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

При длительном применении высоких и сверхвысоких дозировок (это чаще наблюдается при немедицинском приеме этих препаратов, например, с целью снижения массы тела) фуросемид способен повреждать почечную ткань, что в последствии может приводить к формированию ХПН. Однако при адекватном использовании у пациентов кардиологического профиля, в том числе и с

нефролитиазом, ухудшение почечной функции на фоне петлевых диуретиков не происходит. Наоборот, иногда наблюдается некоторое, хотя и малозаметное клинически, увеличение СКФ. Среди всех мочегонных именно петлевые дольше всех сохраняют свой эффект при прогрессировании почечной недостаточности. Причем неважно, острой или хронической. При недиализной терминальной ХПН или олигурической ОПН фуросемид *de facto* остается единственным диуретиком, назначение которого вообще возможно по соотношению эффективность/безопасность. Свойство фуросемида увеличивать диурез при любой СКФ, отличной от нулевой, особенно актуально при терапии острой подагрической почки (острой подагрической нефропатии) в основе патогенеза которой лежит формирование микрокристаллов мочевой кислоты в почечных канальцах. Развивается она в основном у пациентов с высокой сывороточной концентрацией мочевой кислоты, повышенным уровнем мочевой кислоты в моче и пониженным диурезом с высокой плотностью мочи, что при нефролитиазе и сопутствующей сердечной недостаточности встречается регулярно. Отметим, что в популяции пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы наиболее часто развивается именно мочекислый нефролитиаз [82].

Другое свойство петлевых диуретиков – способность повышать почечную экскрецию кальция – вполне безопасно с точки зрения рецидивов камнеобразования, так как полностью компенсируется повышенным диурезом и разведением мочи. Однако этот малоизвестный эффект приобретает особую востребованность при гиперкальциемиях. Фуросемид – практически единственный препарат условно «общетерапевтического профиля», которым можно попытаться несколько снизить сывороточную концентрацию кальция. Не самый эффективный, но самый доступный. Гиперкальциемия при нефролитиазе – маркер гиперпаратиреоза, причем первичного, то есть связанного с наличием гормонпродуцирующей опухоли. Это показание к оперативному вмешательству. Но при необходимости назначения такому пациенту диуретиков фуросемид или торасемид – средства первого ряда.

Тиазиды обладают меньшим по выраженности мочегонным эффектом по сравнению с петлевыми диуретиками. Нередко назначаются исключительно с целью натрийуреза без намерения значимо поднять объем отделяемой жидкости. Тиазиды уменьшают почечную экскрецию кальция. Эффект этот не очень яркий, но довольно хорошо изучен и доказан [108, 231].

Снижение почечной экскреции кальция должно благоприятно отражаться на частоте рецидивов кальций-оксалатного нефролитиаза. Гидрохлортиазид входит во все современные рекомендации по нефролитиазу, как отечественные, так и зарубежные [64, 137, 124, 187].

Однако наиболее востребован гипокальциурический эффект тиазидов при идиопатической гиперкальциурии, где они выступают в качестве базовых препаратов постоянного (по сути, пожизненного) приема.

Кроме того, тиазиды повышают сывороточную концентрацию мочевой кислоты в крови и несколько снижают СКФ [86].

В условиях мочекислотного нефролитиаза и отсутствия яркого мочегонного эффекта эти свойства глубоко негативны и даже небезопасны. При наличии почечной недостаточности, даже нетяжелой, получается совсем плохо - тиазиды еще больше снижают фильтрационную функцию почек или вовсе не работают, но концентрацию мочевой кислоты в крови повышают.

При сочетании ИБС или ГБ с нефролитиазом тиазиды есть смысл назначать только при сохранной фильтрационной функции почек при наличии аргументов в пользу не мочекислотной этиологии камней. Самый бесспорный аргумент – выполненный спектральный анализ удаленного или отошедшего камня.

Калийсберегающие диуретики – спиронолактон, триамтерен, эплеренон – не сильно влияют на почечную экскрецию веществ - предшественников конкрементов. Их можно безопасно применять при любой форме нефролитиаза. Принципиальные ограничения хорошо известны всем кардиологам: не назначать при тяжелой почечной недостаточности, исходной гиперкалиемии любой этиологии и выраженности, по возможности избегать их сочетания с ингибиторами

АПФ и сартанами. Во всех ситуациях обсуждается риск тяжелой гиперкалиемии, в том числе и с потребностью в экстренном сеансе гемодиализа.

Ингибитор карбоангидразы ацетазоламид применяется преимущественно в неврологии для терапии внутричерепной гипертензии, в кардиологической практике используется нечасто, в основном в составе комбинированной диуретической терапии рефрактерного отеочного синдрома на фоне терминальной ХСН. Препарат обладает относительно слабым диуретическим эффектом, но очень резко защелачивает мочу. При фосфатном нефролитиазе это качество глубоко отрицательно, так как может усилить кристаллизацию фосфата, происходящую в щелочной среде. Может произойти кристаллизация фосфата (который всегда в норме содержится в моче) и его наслоение на поверхность мочекислового камня. Все попытки медикаментозного растворения такого двухслойного камня обречены на неудачу. Ацетазоламид лучше вообще не назначать пациентам с рецидивирующим нефролитиазом. Но если такая идея появилась, то следует хотя бы оценить исходную реакцию мочи (в общем анализе) и отказаться от препарата при щелочной ее реакции.

Растительные диуретики реализуют свой эффект через раздражение почечных канальцев. Они не влияют на почечную экскрецию солей. Кроме того, многие из них обладают некоторым антисептическим эффектом в просвете мочевых путей. Все это делает фитопрепараты весьма востребованными при нефролитиазе. Однако их механизм действия не позволяет развивать достаточный по силе мочегонный эффект, чтобы пытаться скомпенсировать им отеочный синдром или ХСН (хотя до разработки синтетических диуретиков эти состояния именно так и лечили). А отсутствие натрийуреза сильно обесценивает фитопрепараты при терапии артериальной гипертензии. При сочетании ИБС, ГБ и нефролитиаза растительные диуретики могут рассматриваться лишь в качестве дополнительного компонента схемы терапии.

Глифлозины - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа — изначально разрабатывались как пероральные сахароснижающие препараты. Однако впоследствии стали применяться в кардиологической практике в качестве

диуретиков. В частности, дапаглифлозин включен в Клинические рекомендации Минздрава России по лечению ХСН (2022). Препараты этой группы вызывают обратимую медикаментозно индуцированную дисфункцию проксимального канальца, реализующуюся в глюкозурию. Таким образом, диуретический эффект глифлозинов реализуется по осмотическому типу.

В настоящее время четко показано, что назначение глифлозинов не сопровождается повышением риска развития пиелонефрита или других инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы *denovo*. Однако вполне очевидно, что не стоит их назначать на фоне обострения [158].

Целесообразно ли их отменять перед оперативным лечением нефролитиаза? Действующие клинические рекомендации и научная литература однозначного ответа на этот вопрос не дают. Однако, с нашей точки зрения, лучше отменить. Глюкозурия в условиях ятрогенной травмы почки, возможного нарушения уродинамики и обострения хронического пиелонефрита прогноз явно не улучшит.

Глифлозины, в частности, дапаглифлозин, склонны увеличивать почечную экскрецию мочевой кислоты. Однако возможные риски, связанные с рецидивированием камней, полностью компенсируются повышением диуреза [61].

Глифлозины назначать можно при любой форме нефролитиаза, в том числе и при мочекишлом.

Ацетилсалициловая кислота широко применяется в качестве антиагреганта при лечении ИБС. Как и любая другая кислота, склонна закислять мочу, что при мочекишлом нефролитиазе весьма нежелательно. У больных с нефролитиазом на фоне ССЗ целесообразно использовать антиагреганты некислотной природы. Например, клопидогрел.

Если у пациента наблюдаются камни другого состава, ограничений относительно выбора антиагреганта нет.

Лозартан является единственным из всей фармакологической группы блокаторов рецепторов ангиотензина II, обладающий слабым урикозурическим действием [206].

В литературе нет данных, что этот препарат склонен повышать частоту рецидивов мочекишлого нефролитиаза. Тем не менее, учитывая необходимость длительного приема, пациенту с рецидивирующими камнями, состоящими из мочевой кислоты и ее солей, целесообразно назначить любой другой сартан или ингибитор АПФ.

Метафилактика нефролитиаза и литолиз

В настоящее время патогенез нефролитиаза все еще является предметом научных исследований. Существует множество самых разных гипотез камнеобразования, в том числе, например, инфекционная [189].

Полностью бесспорными факторами камнеобразования могут считаться три:

- повышенная почечная экскреция субстанции, из которой формируются конкременты;
- реакция мочи, при которой растворимость данного вещества снижается;
- низкий диурез с высокой плотностью мочи.

Следовательно, для уменьшения риска рецидивирования камня нужно:

- снизить почечную экскрецию вещества, из которой этот конкремент состоит;
- изменить реакцию мочи в сторону, при которой растворимость вещества-предшественника вырастет;
- обеспечить высокий диурез для низкой плотности мочи.

Если сформированный камень потенциально растворим (а процесс камнеобразования не ограничивается фазовым переходом вещества-предшественника), то в основе медикаментозного литолиза лежат те же самые принципы – минимизировать концентрацию вещества в жидкой фазе, создать реакцию, при которой его растворимость максимальная. И самой главное – поддерживать все это на протяжении длительного времени.

Как ни странно, но наиболее действенным, причем при всех формах нефролитиаза, является пункт 3 - высокий диурез с низкой плотностью мочи. Именно на этом стоят весь эффект фитотерапии при нефролитиазе и большая часть

эффекта лечебной минеральной воды (но там еще присутствует возможность изменения реакции мочи, так как вода бывает кислая и щелочная) [60].

Однако вызвать полиурию просто, а поддерживать ее на протяжении длительного времени сложно. Мочегонный эффект фитопрепаратов (причем всех без исключения) конечен во времени и не превышает месяца. Обычно рекомендуют их менять не дольше 2 недели. Синтетические диуретики обладают более ярким и стойким мочегонным действием, однако склонны вызывать электролитные расстройства и другие нежелательные явления. В реальной практике с целью метафилактики применяется только тиазиды в низких (недиуретических) дозировках [113].

Ни один диуретик, назначенный в адекватной дозировке, не в состоянии длительно поддерживать полиурию без водной нагрузки. Но водная нагрузка предполагает сохранную сердечно-сосудистую систему. В условиях ИБС, особенно осложнённой ХСН, попытка заставить пациента употреблять более 2000 мл жидкости в сутки обычно приводит не к повышению диуреза, а, наоборот, к его снижению и появлению отеков вследствие декомпенсации состояния сердечно-сосудистой системы. Плотность мочи при этом парадоксальным образом растет. Иногда до фантастических значений 1035-1040, если почка функционально сохранна.

В популяции пациентов кардиологического профиля наиболее часто встречаются мочекишечные камни, которые потенциально растворимы и потенциально предотвратимы медикаментозно. Их и рассмотрим.

Снизить почечную экскрецию мочевой кислоты несложно. Ингибиторы ксантиноксидазы, в частности, аллопуринол, блокируют синтез мочевой кислоты на последнем этапе. Хорошо растворимый ксантин беспрепятственно выводится почкой. Но аллопуринол имеет не самый благоприятный профиль безопасности – характерны гепатотоксичность и диспептические явления, а принимать его такой пациент должен пожизненно. Кроме того, прием аллопуринола все равно предполагает повышенный диурез (о чем имеется упоминание даже в инструкции к нему) и титрования дозы.

Фебуксостат отличается от аллопуринола лучшим профилем безопасности и назначается обычно при непереносимости последнего [203]. Однако эффективность этих препаратов соизмерима.

Изменение реакции мочи. При мочекишлом нефролитиазе желательно умеренное защелачивание мочи, что в реальной клинической практике достигается назначением цитратных смесей. Суточная дозировка варьирует в зависимости от текущей реакции мочи, которую пациент ежедневно контролирует посредством индикаторных полосок, поставляющихся в комплекте с препаратом. Но и здесь все сложнее, чем представляется на первый взгляд. Уралит представляет собой гидроцитрат натрия и калия. Блемарен содержит чистую лимонную кислоту (кислотный остаток которой при метаболизме дает выраженную щелочную реакцию, полностью затмевающую прямое ее закисляющее действие), бикарбонат калия и цитрат натрия.

Таким образом, назначение цитратной смеси означает дополнительное введение в организм натрия и/или калия в не слишком больших количествах, но для пациента с ХСН или плохой компенсацией артериальной гипертензии и умеренный избыток натрия может оказаться критичным. Клинически проявляется это чаще всего в виде снижения эффекта от гипотензивных препаратов. Особенно ингибиторов АПФ и сартанов.

Получается, что едва ли не единственный путь метафилактики нефролитиаза у такого пациента – это компенсировать его по кардиологическому заболеванию. Только после этого можно попытаться увеличить диурез за счет очень умеренного повышения водной нагрузки. И только у таких пациентов цитратные смеси будут приносить пользу.

8.4 Резюме по клинической части

На основании проведенного исследования можно отметить, что кардиотропная терапия оказывает в ряде случаев негативное воздействие на свойства мочи, что может потенцировать риск камнеобразования у больных нефролитиазом. Поэтому данная терапия должна учитываться при определении

тактики лечения ИБС, вплоть до коррекции схемы терапии ИБС с учетом функционального состояния почек.

Результаты исследования нельзя назвать однозначными. Ни один из изучаемых подходов не продемонстрировал ни подавляющих преимуществ, ни дисквалифицирующих недостатков. Оба они имеют право на существование.

Тем не менее, можно сделать заключение о безопасности применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера II типа, в частности дапаглифлозина, у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом. Причем даже в худшей ситуации – в условиях рецидивирующего мочекистозного нефролитиаза, который, казалось бы, категорически не совместим с урикозурическим эффектом. Все это позволяет рекомендовать данные лекарственные средства к более широкому применению, в том числе и при сочетании ИБС, ХСН и нефролитиаза всех форм.

Основная задача оперирующего уролога в оказании медицинской помощи коморбидному пациенту выбрать оптимальный метод оперативного вмешательства, который в равной степени будет максимально эффективным и безопасным. В этом плане создание алгоритма по оказанию хирургической помощи коморбидным пациентам поможет практикующим урологам определить наиболее оптимальную оперативную методику лечения нефролитиаза.

ГЛАВА 9. АЛГОРИТМ ПО ОКАЗАНИЮ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ НЕФРОЛИТИАЗОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС, ОСЛОЖНЕННОЙ ХСН

По данным результатов наших исследований, по оценке эффективности и безопасности оперативного лечения нефролитиаза камней размером 15-20 мм нами был разработан впервые алгоритм выбора оперативной методики у наиболее тяжелой категории пациентов, страдающих нефролитиазом и ИБС, осложненной ХСН (рисунок 9.1). Еще раз подчеркнем, что именно ХСН, как функциональный дефект сердечно-сосудистой системы, а не факт наличия ИБС или какого-либо другого ССЗ, накладывает основные ограничения на хирургическую тактику в отношении почечных конкрементов. Следовательно, побуждает к разработке алгоритма.

Основная цель разработанного алгоритма – достижение полной санации мочевых путей от конкрементов за минимальное число этапов оперативного лечения. Желательность одномоментной операции – специфика коморбидных пациентов, страдающих сопутствующими тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными ХСН. Терапевтическая подготовка такого пациента к плановому вмешательству на почках и мочевых путях сопряжена со значительными трудностями и временными затратами. Кроме того, лекарственная терапия, направленная на компенсацию ХСН, далеко не всегда дает удовлетворительный результат. Поэтому многоэтапное оперативное лечение может затягиваться во времени, отчего существенно страдает качество жизни пациентов, вынужденных длительное время ходить с нефростомами и мочеточниковыми стентами. А часть пациентов вовсе не доходит до конечной точки - SFR.

Таким образом, при симптомных камнях почек, если общее состояние пациента допускает проведение планового оперативного вмешательства по поводу нефролитиаза, хирургическая тактика предлагается в целом более активная по сравнению с действующими клиническими рекомендациями и базируется на ПНЛ,

позволяющей одномоментно разрушать и извлекать большую часть почечных конкрементов.

Дополнительная цель разработанного алгоритма – минимизация числа осложнений, как урологических (острый пиелонефрит, кровотечение), так и кардиологических (острые нарушения сердечного ритма, нестабильность гемодинамики).

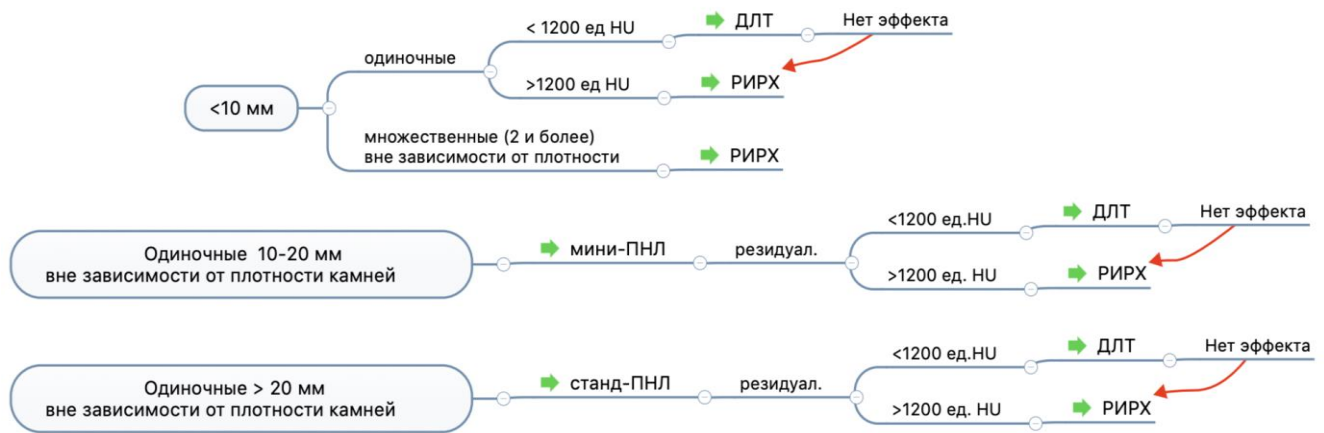
Здесь стоит сделать отступление и определиться с терминологией.

Базовая методика (методика выбора) – та, которая назначается по умолчанию, с которой начинается обсуждение тактики. Отказ от использования базовой методики должен быть мотивирован.

Альтернативная методика – по сути своей она близка базовой, но имеются основания для ограничения из-за широкого использования. Например, ввиду худшего профиля безопасности или худшей субъективной переносимости или по экономическим причинам. Альтернативная методика применяется при невозможности или нецелесообразности применения базовой.

Дополнительная методика – та, которая при необходимости дополняет базовую или альтернативную, но не замещает их. В большинстве случаев замена базовой методики на дополнительную технически возможна, но совершенно неконкурентоспособна по эффективности и/или безопасности.

Резервная методика – та, которая остается в резерве на случай невозможности или нецелесообразности применения ни базовой, ни альтернативной.



Примечание к алгоритму – при технической сложности завершения эндоскопической операции методами (мини-ПНЛ, стандарт-ПНЛ) до полного удаления конкрементов из ЧЛС (показатель SF) по возможности операцию завершайте ЭКИРХ или РИРХ

Рисунок 9.1 – Алгоритм выбора оперативной методики в зависимости от размера почечного конкремента и его плотности (ед. HU)

Основные позиции разработанного алгоритма:

а) ПНЛ – базовая методика. При небольших (< 20 мм) конкрементах следует предпочесть ПНЛ из мини-доступа, дающую существенный выигрыш по профилю безопасности (за счет снижения числа послеоперационных кровотечений и пиелонефритов);

б) Стандартная ПНЛ целесообразна при конкрементах размером > 20 мм, где проявляется выигрыш во времени операции по сравнению с мини доступом;

в) ДЛТ целесообразна при мелких (< 10 мм) камнях, если они являются симптомными и требуют оперативного вмешательства, а также для разрушения резидуальных фрагментов конкрементов, оставшихся после проведения контактной литотрипсии. ДЛТ в большинстве ситуаций выступает в качестве дополнительной методики. Эффективность ДЛТ в значительной степени зависит от плотности камня. Предпочтительной является плотность < 1000 ед. по HU, возможной 1000–1200 ед по HU. При плотности камня > 1200 ед. по HU от проведения ДЛТ следует отказаться в пользу любой контактной методики;

г) РИРХ сопровождается наименьшей из всех контактных методик литотрипсии механической травмой почки, что наиболее востребовано при наличии у пациента с единственной почкой, особенно, со сниженной функцией, а также при повышенном риске кровотечений и т.д. РИРХ выступает в роли альтернативной методики;

д) ЛПН показана при крупных коралловидных камнях, когда выполнение ПНЛ сопряжено с необходимостью более двух доступов к конкременту, а также при сопутствующей стриктуре лоханочно-мочеточникового сегмента. ЛПН в такой ситуации дает существенный выигрыш во времени операции, меньшую травматизацию почечной паренхимы и позволяет одномоментно выполнить пластику лоханочно-мочеточникового сегмента. ЛПН выступает в роли резервной методики.

Оценка сопоставимости исследуемых групп

Согласно алгоритму пролечено 45 больных с нефролитиазом и сопутствующей ИБС, осложненной ХСН I-II ст. (далее ИБС с ХСН). Средний возраст пациентов составил $68,7 \pm 9,9$ лет. Из них 92 % мужчин и 8 % женщин. В качестве контрольных групп (нефролитиаз сопутствующей ИБС с ХСН, а также без ИБС и ХСН) взят сводный ретроспективный материал за 5 лет - частично из предыдущего исследования (таблица 9.1). При сравнении основной (проспективной) группы с контрольными (ретроспективными) не получено достоверных различий по возрасту ($68,7 \pm 9,9$ лет против $66,9 \pm 9,9$ лет и $60,4 \pm 9,9$ лет), соотношению мужчин и женщин (92 % / 8 % против 91,4 % / 8,6 % и 89,3 % / 10,7 % и числу количества камней при множественном нефролитиазе (2,33 против 2,28 и 2,27) $p > 0,05$ во всех случаях. Достоверных различий по относительной частоте встречаемости конкрементов между группами не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, выборки были репрезентативными по отношению друг к другу.

Таблица 9.1 – Сводные данные по числу включенных в исследование пациентов

Размер камня/количество камней	Проспективная часть (ИБС+ХСН) Алгоритм	Контроль Ретроспективная выборка (ИБС+ХСН)	Контроль Ретроспективная выборка без (ИБС и ХСН)
Одиночные < 10 мм плотностью до 1200 ед НУ	5	27	21
Одиночные < 10 мм плотностью выше 1200 ед НУ	5	13	13
множественные < 10 мм (2 и более)	3	14	11
Одиночные 10-20 мм (одиночные)	26	97	80
Одиночные > 20 мм	6	6	5
Всего	45	157	130

Вероятность достижения Stone-free rate

При одиночных неплотных камнях размером < 10мм применялась преимущественно ДЛТ. Одиночные камни высокой плотности свыше 1200 ед по НУ разрушались методом РИРХ SFR. При одиночных камнях, где была применена РИРХ SFR, достигнута у 100 % больных основной, 92,3 % в обеих группах пациентов контрольных групп без статистически значимых различий ($p > 0,05$) (таблица 9.2).

При одиночных конкрементах 10–20 мм выбор хирургического вмешательства, согласно разработанному алгоритму, привел к полной санации мочевых путей у 100 % больных. В контрольных группах вероятность SFR также оказалась высокой – 88,6 % и 90 % соответственно ($p > 0,05$).

При анализе результатов помощи пациентам с крупными камнями SFR достигнуто во всех группах в 100 %.

Таблица 9.2 – Достижение SFR при использовании алгоритма

Размер камня/количество камней	Проспективная часть (ИБС+ХСН) Алгоритм	Контроль Ретроспективная выборка (ИБС+ХСН)	Контроль Ретроспективная выборка без (ИБС и ХСН)
Одиночные < 10 мм плотностью до 1200 ед НУ	100 % (5 из 5)	88,8 % (24 из 27)	90,4 % (19 из 21)
Одиночные < 10 мм плотностью выше 1200 ед НУ	100 % (5 из 5)	92,3 % (12 из 13)	92,3 % (12 из 13)
Множественные < 10 мм (2 и более)	100 % (3 из 3)	92,8 % (13 из 14)	90,9 % (10 из 11)
Одиночные 10–20мм	100 % (26 из 26)	88,6 % (86 из 97)	90 % (72 из 80)
Одиночные > 20 мм	100 % (6 из 6)	100 % (6 из 6)	100 % (5 из 5)
Всего	100 % (45 из 45)	89,8 % (141 из 157)	90,7 % (118 из 130)

При небольших <10 мм одиночных камнях почек плотностью до 1200 ед НУ число потребовавшихся этапов оперативного лечения, для достижения SFR, при использовании ДЛТ колебалось в пределах 1,2–1,3 без достоверных различий между группами ($p > 0,05$), что отражено в таблице 9.3.

Применение эндоскопических методик как при одиночных, так и при множественных камнях почек приводит к достоверному существенному уменьшению числа этапов, что особенно ярко прослеживается при применении мини-ПНЛ в санации почек от одиночных конкрементов размером в пределах 10–20 мм с 1,04 против 1,37, 1,33 (проспективная, контрольные группы ИБС+ХСН и без ИБС и ХСН соответственно) ($p < 0,001$).

Тенденция сохранилась и при оценке числа этапов оперативного лечения в общих (вне зависимости от размера камней) группах – проспективной и двух ретроспективных - 1,04 против 1,39, 1,35 (проспективная, контрольные группы с ИБС+ХСН и без ИБС и ХСН соответственно) ($p < 0,001$).

Таблица 9.3 – Число этапов оперативного лечения, необходимых для достижения Stone-free rate

Размер камня/количество камней	Перспективная часть (ИБС+ХСН) Алгоритм	Контроль Ретроспективная выборка (ИБС +ХСН)	Контроль Ретроспективная выборка без ИБС и ХСН
Одиночные <10 мм плотностью до 1200 ед НУ	1,2 6 этапов на 5 пациентах	1,3 35 этапов на 27 пациентах	1,2 25 этапов на 21 пациентах
Одиночные < 10 мм плотностью выше 1200 ед НУ	1 5 этапа на 5 пациентах	1,6 21 этапов на 13 пациентах	1,46 19 этапа на 13 пациентах
Множественные < 10мм (2 и более)	1 3 этапа на 3 пациентах	1,7 24 этапа на 14 пациентах	1,8 20 этапов на 11 пациентах
Одиночные 10–20мм	1,04 * 27 этапов на 26 пациентах	1,37 133 этапов на 97 пациентах	1,33 107 этапов на 80 пациентах
Одиночные > 20 мм	1 6 этапов на 6 пациентах	1 6 этапов на 6 пациентах	1 5 этапов на 5 пациентах
Всего	1,04 * 47 этапов на 45 пациентах	1,39 219 этапов на 157 пациентах	1,35 176 этапа на 130 пациентах

* – различия достоверны ($p < 0,001$) между группой алгоритма контрольными группами

Послеоперационные осложнения

Среди послеоперационных осложнений наиболее актуален пиелонефрит, который достоверно развивался у пациентов - до 33% при конкрементах более 20 мм по сравнению с аналогичными больными из контрольной группы без ИБС и ХСН ($p < 0,05$) (таблица 9.4). При конкрементах 10-20 мм в проспективной группе с сопутствующей ИБС, осложненной ХСН (алгоритм) отмечалось существенное снижение вероятности послеоперационного пиелонефрита относительно аналогичных пациентов ретроспективной группы (7,7% против 21,6%, $p = 0,04$), что, по всей видимости, может объясняться сокращением числа этапов оперативного лечения. Вероятность послеоперационного пиелонефрита после РИРХ свелась к нулю в отличие от контрольных групп, но без статистической достоверности ($p > 0,05$).

Послеоперационные кровотечения и кардиологические осложнения – нестабильность гемодинамики и острые нарушения сердечного ритма отмечались у единичных пациентов. Малое число наблюдений не позволило сделать статистически обоснованного заключения.

Таблица 9.4 – Послеоперационные осложнения (включены все пациенты, в том числе и не достигшие SFR)

Размер камня/количество камней	Группы пациентов	Пиелонефрит	Кровотечение	Нестабильность гемодинамики	Острые нарушения ритма
Одиночные <10 мм плотностью до 1200 ед НУ	Проспективная часть (ИБС+ХСН) Алгоритм	0 %	0 %	0 %	0 %
	Контроль Ретроспективная выборка (ИБС+ХСН)	0 %	0 %	0 %	0 %
	Ретроспективная выборка Контроль без (ИБС и ХСН)	0 %	0 %	0 %	0 %
Одиночные < 10 мм плотностью выше 1200 ед НУ	Проспективная часть (ИБС+ХСН) Алгоритм	0 %	0 %	0 %	0 %
	Контроль Ретроспективная выборка (ИБС+ХСН)	15,4 % 2 из 13	0 %	0 %	0 %
	Ретроспективная выборка Контроль без (ИБС и ХСН)	7,7 % 1 из 13	0 %	0 %	0 %
Множественные < 10 мм (2 и более)	Проспективная часть (ИБС+ХСН) Алгоритм	0 %	0 %	0 %	0 %
	Контроль Ретроспективная выборка (ИБС+ХСН)	21,4 % 3 из 14	7,1 % 1 из 14	7,1 % 1 из 14	0 %
	Ретроспективная выборка Контроль без (ИБС и ХСН)	18,2 % 2 из 11	9 % 1 из 11	0 %	0 %
Одиночные 10-20 мм	Проспективная часть (ИБС+ХСН) Алгоритм	7,7 %* 2 из 26	0 %	3,8 % 1 из 26	3,8 % 1 из 26
	Контроль Ретроспективная выборка (ИБС+ХСН)	21,6 % 21 из 97	4,1 % 4 из 97	4,1 % 4 из 97	2 % 2 из 97
	Ретроспективная выборка Контроль без (ИБС и ХСН)	8,7 % 7 из 80	3,7 % 3 из 80	0 %	0 %
Одиночные >20 мм	Проспективная часть (ИБС+ХСН) Алгоритм	16,6 % 1 из 6	0 %	0 %	0 %
	Контроль Ретроспективная выборка (ИБС+ХСН)	33,3 %** 2 из 6	0 %	0 %	0 %

Продолжение таблицы 9.4

	Ретроспективная выборка Контроль без (ИБС и ХСН)	0 %	0 %	0 %	0 %
--	--	-----	-----	-----	-----

* – различия достоверны ($p = 0,04$) между группой алгоритма и контрольной ретроспективной группой (ИБС+ХСН); ** – различия достоверны ($p < 0,05$) между группой контрольной ретроспективной группой (ИБС+ХСН) и контрольной ретроспективной без (ИБС и ХСН)

9.1 Резюме по клинической части

Разработанный алгоритм расширяет показания к контактным методикам литотрипсии (прежде всего, перкутанной нефролитотрипсии) у пациентов с сопутствующей ИБС, осложненной ХСН. Предполагалось, что минимизация числа этапов оперативного лечения повысит вероятность достижения SFR у пациентов кардиологического профиля.

Учитывая небольшую проспективную выборку пациентов с размерами камня 10–20 мм (26 чел.) удалось добиться максимально возможного результата – SFR у всех больных. Маловероятно, что такой результат будет стойко удерживаться и на больших выборках, однако можно отметить 100 % процентную эффективность по SFR. Разница с контрольными группами составила всего 10-11,4 %, что может представляется незначительным. Однако и изначально показатель SFR был не низким и колебался в пределах 90 % что в целом соответствует общемировым данным [105].

Таким образом, результат применения алгоритма по вероятности SFR получился положительным, но неярким по вполне объективным причинам.

Зато по числу этапов оперативного лечения различия между проспективной и контрольными группами бесспорны и существенны. Большого прироста эффективности оперативного лечения это дать не смогло, однако снижение числа госпитализаций может повлечь за собой существенную экономию средств, а также улучшение качества жизни пациентов.

Изучение клинико-экономической составляющей урологической помощи пациентам, страдающим нефролитиазом на фоне ИБС, а также качества их жизни не являлось предметом данного исследования.

Увеличение инвазивности, травматичности оперативных вмешательств, пусть при одновременном уменьшении их общего количества, имеет и обратную сторону – потенциальный рост числа осложнений. Но проведенный анализ демонстрирует обратное – вероятность инфекционно-воспалительных осложнений (прежде всего, пиелонефрита) коррелирует не с выбором оперативной методики, а с общесоматической тяжестью пациента (при ИБС, осложненной ХСН вероятность пиелонефрита достоверно выше). Кардиологические осложнения встречались у единичных пациентов, в основном страдающих сопутствующей ХСН. Таким образом, основной лимитирующий фактор, способный ограничить применение перкутанных методик литотрипсии у тяжелых коморбидных пациентов, - угроза увеличения частоты и тяжести послеоперационных осложнений – оказался не очень значимым.

В целом, с нашей точки зрения, разработанный алгоритм упорядочивает выбор оперативной методики для лечения нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС, осложненной ХСН, приводит к значительному снижению числа плановых госпитализаций и росту вероятности SFR. Все это позволяет рекомендовать его для внедрения в широкую клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа выполнена на более чем 2000 пациентах, проходивших обследование и получавших лечение в филиале №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» (урологическое, кардиологическое, терапевтическое отделение) Министерства обороны РФ в период 2008-2022 годов.

Диссертация всесторонне рассматривает проблему нефролитиаза у пациентов, страдающих сопутствующей ИБС и другими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Всего было проведено 9 исследований, посвященных различным аспектам эпидемиологии, патогенеза и лечения нефролитиаза и его осложнений у пациентов кардиологического профиля.

Эпидемиологическое исследование, основанное на анализе 2311 историй болезни пациентов с различными формами нефролитиаза, демонстрирует высокую частоту встречаемости среди этих пациентов сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы - 46,8 %. Очень серьезным лимитирующим фактором во многих клинических ситуациях выступает ХСН, которая отмечалась у 20,9 % больных нефролитиазом на фоне сопутствующих ССЗ.

Исследование особенностей клинического течения нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС состоит из 3 частей. Первая из них посвящена особенностям распределения почечных конкрементов по химической структуре. Было показано, что среди пациентов кардиологического профиля значительную долю составили камни, состоящие из мочекислых камней – 41,9 %. Это является существенным отличием больных изучаемой категории от пациентов с нефролитиазом не имеющих ССЗ, где по частоте встречаемости доминируют камни оксалатного состава – 76,7 %.

Вторая часть исследования рассматривает частоту рецидивирования нефролитиаза. Принадлежность пациентов к приписному контингенту военного госпиталя, систематические диспансеризации и сохранность медицинской документации позволяют оценить частоту рецидивирования почечных конкрементов и сравнить ее с пациентами, имеющими условно сохранную

сердечно-сосудистую систему. Была отмечена более высокая частота рецидивирования нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС за 5 лет (3 против 1,8, $p < 0,0001$). Однако наибольшее негативное влияние на течение нефролитиаза оказал функциональный дефект сердечно-сосудистой системы – ХСН, при которой камни рецидивировали существенно чаще (3,8 против 1,8 у пациентов с условно-сохранной сердечно-сосудистой системой, $p < 0,0001$).

Третья часть исследования представляет собой попытку найти патофизиологическое объяснение выявленных феноменов. Одними из важнейших свойств мочи, влияющих на камнеобразование, являются ее относительная плотность и реакция. У пациентов кардиологического профиля наблюдается смещение суточного пика плотности на вечерние часы, рост максимальной плотности мочи (в отдельных ситуациях до 1030), что более ярко проявляется на поздних стадиях ХСН. Эти изменения происходят в прямой корреляции с реакцией мочи, практически постоянно имеющей кислую реакцию, максимум которой приходится также на вечерние часы. Выявленные изменения выступают в качестве фона для частых рецидивов мочекишлого нефролитиаза.

Важное место в работе уделено осложнениям нефролитиаза – хроническому пиелонефриту и почечной недостаточности (ХБП).

Исследование клинического течения хронического пиелонефрита у пациентов с сопутствующей ИБС продемонстрировало большую частоту его рецидивирования при сопутствующей ИБС по сравнению с аналогичными больными, имеющими условно сохранную сердечно-сосудистую систему и, особенно при наличии у пациента ХСН (ИБС 18 мес., ИБС+ХСН 13 мес. против без ИБС 28 мес., $p < 0,0001$).

Важной особенностью клинического течения хронического пиелонефрита у пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующей ХСН является его склонность к быстрому переходу в гнойно-деструктивную форму (10,5 % против 2,5 % у пациентов с условно-сохранной сердечно-сосудистой системой, $p < 0,001$).

Адекватное лечение пиелонефрита невозможно без знания текущей ситуации с распределением основных его возбудителей по частотам встречаемости и их

чувствительности к противомикробным средствам. Потому следующее исследование было посвящено именно этому аспекту.

Не менее значимым осложнением нефролитиаза является хроническая почечная недостаточность (ХБП). Исследование этого состояния у пациентов, страдающих нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, состоит из двух частей.

Первая из них рассматривает частоту встречаемости ХБП, ее распределение по стадиям у пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом в зависимости от выраженности, сопутствующей ИБС и ХСН.

Сочетание ХСН и ХБП соответствует критериям КРС II типа, который наблюдался в более половине случаев у 51 % больных, страдающих нефролитиазом и тяжелой сопутствующей ИБС, осложненной ХСН.

Вторая часть исследования представляет собой ретроспективный анализ динамики фильтрационной функции почек у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующей ИБС. Была показана более высокая скорость прогрессирования ХБП на фоне ХСН по сравнению с аналогичными пациентами, имеющими ИБС без ХСН, а также пациентами без сопутствующих ССЗ (начиная с 4 года наблюдения по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,0001$)). Однако основное негативное влияние сопутствующей ИБС заключается не в сверхвысокой скорости снижения клубочковой фильтрации, а в сокращении, вплоть до полного отсутствия, периода стабильной почечной функции, который у пациентов, страдающих нефролитиазом, длится годами, а иногда и десятилетиями.

При сравнении результатов 181 бактериологического исследования мочи, полученной от пациентов с рецидивирующим хроническим пиелонефритом на фоне сопутствующей ИБС, и опубликованных данных многоцентровых общепопуляционных исследований ДАРМИС-2018 и МАРАФОН была выявлена склонность у пациентов кардиологического профиля к увеличению частоты встречаемости грамположительной (*Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.*) мочевой инфекции – суммарно 26,5 % против 9,2 % в общей популяции, ($p \leq 0,05$) – за счет снижения относительной частоты встречаемости *E.coli* (соответственно

24,8 % и 67,2 %, ($p \leq 0,05$). При этом существенного роста антибиотикорезистентности у пациентов, страдающих хроническим пиелонефритом на фоне сопутствующей ИБС, не отмечено.

Центральное место в работе занимает ретроспективное исследование эффективности и безопасности высокотехнологичных методик литотрипсии у пациентов с сопутствующей ИБС.

Сравнивались ДЛТ и контактные методики литотрипсии (ПНЛ обычным и мини-доступом, РИРХ) при камнях почек 15 – 20 мм. Результаты оперативного лечения оценивались по проценту пациентов, достигших конечной точки SFR – полной санации мочевых путей от конкрементов или их фрагментов, по числу этапов оперативного лечения, необходимых для достижения конечной точки, а также по частоте послеоперационных осложнений.

У пациентов с сопутствующей ИБС все контактные методики литотрипсии оказались вполне соизмеримы по своей эффективности, которая превышала 85 %. Сопутствующая кардиологическая патология, даже очень грубая (в частности, ХСН II) заметного влияния на результаты литотрипсии не оказала. Между тем при использовании ДЛТ на фоне даже незначительных явлениях декомпенсации ХСН процент SFR снижался до 53,8 %.

Оценка среднего числа этапов, необходимых для достижения SFR, позволяет объяснить выявленную закономерность. Контактные методики в большинстве случаев позволяют разрушить конкремент за один этап лечения. ДЛТ в «моно-режиме» предполагает многоэтапное лечение (в среднем 2 этапа), проведение каждого из которых коморбидному пациенту предполагает терапевтическую подготовку, иногда довольно длительную и не всегда с удовлетворительным результатом. Потому многие не доходят до конечной точки.

Обострение пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде чаще было у пациентов с сопутствующей ХСН после контактных методик литотрипсии. Максимальный риск составлял 25 %. Послеоперационные кровотечения, а также кардиологические осложнения (нарушения сердечного ритма, гипотония и т.д.) отмечались у единичных пациентов.

По соотношению эффективность/безопасность преимущества продемонстрировала ПНЛ мини-доступом, которая позволила за один этап разрушить все почечные конкременты (100 %) в группе пациентов с сопутствующей ИБС. Меньшая травма по сравнению со стандартным доступом позволила значительно снизить риск обострения пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде и свести к нулю риск развития почечного кровотечения.

Вопросам антибактериальной профилактики при проведении высокотехнологичных оперативных вмешательств по поводу нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС посвящено следующее исследование.

Сравнивалась эффективность трех препаратов, традиционно применяемых в качестве эмпирической антибактериальной профилактики при оперативном лечении нефролитиаза – цефтриаксона, ципрофлоксацина, амоксициллин/клавуланата. При отсутствии у пациента ИБС все три препарата в режиме антибактериальной профилактики продемонстрировали соизмеримую эффективность, превосходящую 75 %. Однако при контактных методиках лечения нефролитиаза у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, предпочтительнее использовать ципрофлоксацин (эффективность в сравнении с цефтриаксоном в сравнении с ципрофлоксацином – 69,2 % против 92,3 % $p = 0,02$).

Медикаментозная терапия при оказании помощи пациентам, страдающим нефролитиазом, играет вспомогательную роль. При сопутствующей ИБС роль ее возрастает. Настоящая работа рассматривает проблему помощи этим пациентам исключительно с «урологической» стороны, потому вопросы гипотензивной, антиангинальной и антиаритмической терапии в ней не рассматриваются. Однако почечные эффекты кардиотропных лекарственных средств напрямую определяют литогенные свойства мочи, следовательно, и вероятность рецидива нефролитиаза.

Было проведено исследование влияния медикаментозной терапии ХСН на литогенные свойства мочи. Изучалось две часто применяемые схемы комбинированной терапии ХСН. Одна из них на основе эналаприла и ацетилсалициловой кислоты, другая – на основе лозартана и клопидогрела –

дополнительно включала в себя дапаглифлозин. Дополнительная цель – изучить безопасность часто назначаемого кардиологами дапаглифлозина в условиях нефролитиаза и калькулезного пиелонефрита. Данный препарат вызывает медикаментозно индуцированную почечную глюкозурию, что может активировать хроническую мочевую инфекцию.

Роста частоты пиелонефрита и инфекционно-воспалительных процессов нижних мочевых путей в группе получавших дапаглифлозин отмечено не было. Так что его использование для лечения ХСН у таких пациентов можно считать безопасным. Также было отмечено сложение урикозурических эффектов лозартана и дапаглифлозина, что выразилось в снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты ($0,380 \pm 0,025$ ммоль/л против $0,465 \pm 0,038$ ммоль/л, $p = 0,0001$) и одновременном повышении ее почечной экскреции ($4,37 \pm 1,5$ ммоль/сут против $3,58 \pm 1,1$ ммоль/сут, $p < 0,0001$). Вышеуказанные феномены, в целом непозитивные с точки зрения метафилактики мочекишечного нефролитиаза, но на фоне повышенного диуреза (1830 ± 90 мл против 1450 ± 80 мл, $p < 0,0001$) несколько сглаживает отрицательное влияние повышенной почечной экскреции мочевой кислоты.

По результатам проведенных исследований разработан алгоритм выбора оперативной методики в зависимости от размера почечного конкремента и его плотности у пациентов с сопутствующей ХСН. Основная цель – достижение Stone-free rate за минимальное число этапов оперативного лечения. Предпочтительность одноэтапного оперативного лечения – специфика коморбидных пациентов, страдающих сопутствующими тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными хронической сердечной недостаточностью.

В ходе проверки эффективности данного алгоритма в проспективной выборке пациентов с размерами камня 10–20 мм и сопутствующей ХСН (26 чел.) удалось добиться максимально возможного результата – SFR у всех больных – со средним числом этапов, необходимых для достижения конечной точки 1,04. В ретроспективных контрольных группах этот показатель составил 1,37 и 1,33, что свидетельствует об эффективности разработанного подхода.

Увеличение инвазивности оперативных вмешательств не привело к ожидаемому росту числа послеоперационных осложнений, как урологических, так и кардиологических. Их вероятность в большей мере зависит от общесоматического статуса больного. Например, от наличия у пациента ХСН.

В целом предложенный алгоритм обосновывает выбор оперативной методики, уменьшает потребность в повторных госпитализациях без снижения эффективности урологической помощи, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. Сопутствующие ССЗ (Ишемическая болезнь сердца, Гипертоническая болезнь) наблюдались у 46,8 % пациентов с впервые выявленной МКБ. Из них у 49,6 % пациентов отмечалась ГБ, 39,6 % ИБС в сочетании с ГБ и ИБС в 10,8% случаев.

2. У пациентов с ИБС, осложненной ХСН, наблюдается увеличение и сдвиг пика кислотности мочи до 5 и ее относительной плотности до 1025 с утренних на вечерние часы. У пациентов с сопутствующей ИБС, осложненной ХСН, отмечается преобладание мочекишлого нефролитиаза (53,6 %) и рост частоты рецидивирования в 3,8 раза по сравнению с пациентами с сохранной сердечно-сосудистой системой ($p < 0,0001$).

3. Хронический пиелонефрит в стадии обострения у пациентов с сопутствующей ИБС характеризуется более короткими периодами между рецидивами обострения по сравнению с пациентами с сохранной сердечно-сосудистой системой (пациенты с ИБС 18 мес. против пациентов без ИБС 28 мес., $p < 0,0001$). Наличие у пациента сопутствующей сердечной недостаточности сопровождалось наиболее выраженным увеличением частоты рецидивирования обострений хронического пиелонефрита в среднем до 1 раза в 13 месяцев ($p < 0,0001$ по сравнению с аналогичными пациентами без сердечной недостаточности, $p < 0,0001$ по сравнению с пациентами без ССЗ). При ХБП у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и ИБС, осложненной ХСН, скорость падения фильтрационной функции почек по сравнению с пациентами с сохранной сердечно-сосудистой системой увеличивается в 2,4 раза (4,3 мл/мин в год против 1,8 мл/мин в год).

4. У больных, страдающих рецидивирующим нефролитиазом на фоне ИБС, при размерах камня 15–20 мм вероятность полного удаления камней почек после применения контактных методик составляет от 90,9 % до 100 %, что превышает аналогичный показатель при применении ДЛТ – 75 % соответственно ($p < 0,05$). Наличие ХСН у пациентов, перенесших ДЛТ по сравнению с пациентами без ССЗ, перенесших аналогичные операции, взаимосвязано с повышением в 5,3 раза риска

развития послеоперационного пиелонефрита соответственно 10 % и 1,9 %, ($p = 0,05$).

5. Эффективность периоперационной антибиотикопрофилактики ципрофлоксацином и амоксицилин-клавуланатом при контактных методиках значительно превышает эффективность применения цефтриаксона соответственно 92,3 % против 69,2 % ($p = 0,02$) и 90 % против 69,2 % ($p = 0,04$) в группе ХСН и 92,8 % против 73,6 %, ($p = 0,03$) - при назначении ципрофлоксацина в группе ИБС без ХСН.

6. Включение в схему терапии пациентов с ХСН ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера II типа, в частности дапаглифлозина, при рецидивирующем нефролитиазе сопровождается достоверным повышением диуреза, что выше, чем у пациентов, не получавших препарат группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера II типа (1830 ± 90 мл против 1450 ± 80 мл, $p < 0,0001$) без достоверного увеличения вероятности инфекционно-воспалительных процессов органов мочеполовой системы соответственно 8 % и 4,2 %, ($p = 0,58$) и рецидива камнеобразования соответственно 8 % и 8,3 %, ($p = 0,63$).

7. Разработанный алгоритм выбора оперативной методики в зависимости от размера почечного конкремента и его плотности у коморбидного пациента с сопутствующей ИБС, осложненной ХСН в ограниченной группе позволяет достичь максимально возможного результата - SFR у всех больных (100 %), а также снизить число этапов оперативного лечения, необходимых для достижения SFR в 1,3 раза ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Компенсация ХСН – наиболее патофизиологический обоснованный путь улучшения эффективности метафилактики нефролитиаза у пациентов кардиологического профиля.

2. Пациентам, страдающим мочекислым нефролитиазом на фоне сопутствующей ИБС, особенно осложненной недостаточностью кровообращения, нецелесообразно проведение литолитической терапии, основанной на цитратных смесях и водной нагрузке, из-за риска декомпенсации состояния сердечно-сосудистой системы на фоне повышенной водно-натриевой нагрузки.

3. Выбор методики для оперативного лечения нефролитиаза у пациентов с сопутствующей ИБС целесообразно осуществлять по следующим принципам: ДЛТ целесообразна при мелких (менее 10 мм) камнях, если они являются симптоматическими и требуют оперативного вмешательства или для разрушения резидуальных фрагментов конкрементов. ПНЛ – методика выбора. При средних (10-20 мм) конкрементах стоит предпочесть мини-ПНЛ, дающую лучший профиль безопасности. ПНЛ стандартным доступом целесообразна при больших конкрементах размером более 20 мм. РИРХ целесообразно при множественном нефролитиазе (более 2 камней). Кроме того, она подразумевает наименьшую механическую травму почки, что наиболее востребовано при наличии у пациента единственной почки, особенно со сниженной функцией и повышенном риске кровотечений.

4. Для более эффективной и безопасной контактной уретеронефролитотрипсии и литоэкстракции целесообразно применять медикаментозно индуцированное расширение мочеточника посредством интраоперационной инстилляции в просвет мочеточника миотропного спазмолитического препарата дротаверина гидрохлорид, оказывающего временное снижение тонуса мышечного слоя стенки мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента верхних мочевыводящих путей.

5. Схемы терапии ХСН на основе натрий-глюкозного котранспортера II типа, несмотря на урикозурический эффект, не сопровождается повышенным риском

рецидивирования мочекишлого нефролтиаза и могут быть рекомендованы к применению у пациентов с сочетанием ИБС и нефролтиаза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ГБ – гипертоническая болезнь

ДЛТ – дистанционная ударно-волновая литотрипсия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИД – интратенальное давление

КРС – кардиоренальный синдром

ЛПН – лапароскопическая нефролитотрипсия

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

мини-ПНЛ – миниперкутанная нефролитотрипсия

МКБ – мочекаменная болезнь

НДКТ – низкодозная компьютерная томография

ОПП – острая почечная недостаточность

ПНЛ – перкутанная нефролитотрипсия

РИРХ – ретроградная интратенальная хирургия, ретроградная нефролитотрипсия, трансуретральная фиброкаликолитотрипсия

РПН – роботизированная нефролитотрипсия

стандарт-ПНЛ (станд-ПНЛ) – стандартная перкутанная нефролитотрипсия

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКИРХ – эндоскопическая комбинированная интратенальная хирургия

SFR – stone free rate

BWL – burst wave lithotripsy

UP – ultrasonic propulsion

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Современные аспекты классификации осложнений дистанционной литотрипсии // Урология. – 2014. – № 6. – С. 57–60. – EDN TFEAGZ.
2. Барбук О. А. Кардиоренальный синдром: основные проблемы диагностики и лечения // Медицинские новости. – 2018. – № 3 (282). – С. 60–65. – EDN YUVZVU.
3. Баринов Э.Ф., Григорян Х.В., Малинин Ю.Ю. Ассоциация нефролитиаза с артериальной гипертензией: гендерные особенности патогенеза коморбидности // Клиническая нефрология. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 62–66. – DOI 10.18565/nephrology.2021.2.62-66. – EDN NTUGKY.
4. Бережной А.Г., Дунаевская С.С. Современные принципы лечения МКБ // РМЖ: Медицинское обозрение. – 2021. Т. 5 (3). С. 118–122.
5. МКБ и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования / Н.К. Гаджиев, В.А. Малхасян, Д.А. Мазуренко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – № 1. – С. 66–65. – URL: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75>
6. Галкина Н.Г., Калинина Е.А., Галкин А.В. Мочекаменная болезнь: современные представления об этиологии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 773–779. – EDN QONBNO.
7. Уратный нефролитиаз: литолиз и метафилактика / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт [и др.]. – М.: Литтерра, 2016. – 48 с.
8. Григорьев Н.А. Эндоурология для «чайников», или Как я это делаю. – М.: Практическая медицина, 2016. – 144 с. – ISBN 978-5-98811-368-3. – EDN UEGMKO.
9. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Тер-Вартаньян С.Х. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58 (6). – С. 725–733.
10. Распространенность метаболических типов МКБ в Московском регионе: сравнительный анализ за период с 1990 по 2000 год / С.А. Голованов, А.В. Сивков,

- Н.К. Дзеранов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – Т. 3. – С. 27–32.
11. Факторы риска развития МКБ у больных с метаболическим синдромом / Д.А. Гусакова, С.Ю. Калинин, А.А. Камалов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – Т. 2. – С. 61–64.
12. Комментарии к клиническим рекомендациям: Урология / под рук. Д.Ю. Пушкаря. – М.: АБВ-пресс, 2020. – 500 с. – ISBN 978-5-6044613-0-3.
13. Двусторонний острый гнойно-деструктивный пиелонефрит после выполнения контактной уретеролитотрипсии / В.В. Базаев, В.В. Дутов, С.Б. Уренков [и др.] // Урология. – 2019. – № 5. – С. 114–118. – DOI 10.18565/urology.2019.5.114-118. – EDN WEQBMN.
14. Донсков В.В., Афанасьев Н.В. Особенности диагностики гнойного пиелонефрита // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2000. – Т. 159, № 6. – С. 67–69.
15. Дутов В.В. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: назад в будущее // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 29. – С. 2077–2086. – EDN TJCEGJ.
16. Журавлев В.Н. Гнойный пиелонефрит // Материалы пленума Всерос. об-ва урологов. – Екатеринбург, 1996. – С. 17–84.
17. Зингеренко М.Б., Газарян М.А., Сапижук Е.Р. Малоинвазивное хирургическое лечение камней почек у пациентов пожилого возраста // Клиническая геронтология. – 2018. – № 9 (10). – С. 23–25.
18. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение лозартана у больных подагрой // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 51–54. – EDN IJUKQV.
19. Искендеров Б.Г. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных. – Пенза: Профессионал, 2014. – 180 с. – EDN OJMNWB.
20. Камалов А.А., Серебряный С.А., Мартов А.Г. Профилактика острого пиелонефрита при трансуретральных эндоскопических вмешательствах на верхних мочевых путях // Материалы пленума Всерос. об-ва урологов. – Екатеринбург, 1996. – С. 59–60.

21. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 г. / А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15 (2). – С. 10–17. – DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17.
22. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 4–11. – EDN MQISHN.
23. Коморбидная патология в клинической практике: клин. рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5–56. – DOI 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56. – EDN ZVZZGR.
24. Применение дистанционной ударно-волновой литотрипсии при МКБ / Коробков Д.М., Мосина Л.М., Степанов Н.Ю. [и др.] // МНИЖ. – 2021. – № 2 (104).
 URL: <https://research-journal.org/archive/2-104-2021-february/primenenie-distancionnoj-udarno-volnovoj-litotripsii-pri-mochekamennoj-bolezni>
25. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8–158. – DOI 10.18087/cardio.2475. – EDN XUAREL.
26. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / А.В. Смирнов, А.В. Ватазин, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 5. – С. 10–84. – DOI 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84. – EDN GHNTEG.
27. Клиническая фармакология: нац. руководство / В.И. Петров, Д.А. Сычев, А.Л. Хохлов [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 816 с. – ISBN 978-5-9704-8266-7. – EDN KBVMXL.
28. Кузьмин О.Б. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 20–29. – EDN NUQDHF.

29. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома / О.Ю. Кытикова, М.В. Антонюк, Т.А. Кантур [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 302–312. – DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12704>
30. К вопросу о видовой структуре и антибиотикорезистентности микробиоты урогенитального тракта пациентов с инфекциями мочевыделительной системы. Выбор рациональной терапии / Х.Н. Джалилов, Т.В. Царуева, С.М. Омарова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – № 2 (43). – С. 25–31. – EDN OPVSBB.
31. Лапароскопическая пиелолитотомия и ее роль в современной хирургии нефролитиаза / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт [и др.] // Урология. – 2017. – № 4. – С. 12–17. – DOI 10.18565/urol.2017.4.12-17. – EDN ZFVНОН.
32. Лопаткин Н.А. Урология: нац. руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
33. Эффективность, безопасность и технические особенности выполнения перкутанной нефролитотомии с точки зрения доказательной медицины (систематический обзор метаанализов) / В.А. Малхасян, Н.К. Гаджиев, С.О. Сухих [и др.] // Вестник урологии. – 2024. – Т. 12 (2). – С. 87–107. – DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-2-87-107.
34. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской Федерации // X Рос. съезд урологов: тез. докладов. – М., 2002. – С. 655–684.
35. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Современное лечение МКБ: фокус на улучшении результатов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – Т. (3). – С. 65–70. – DOI: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-65-70>
36. Мочекаменная болезнь: клин. рекомендации / А.Г. Мартов, Р.Р. Харчилава, Г.Н. Акопян [и др.]; Минздрав России. – М., 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/7_1.
37. Метафилактика МКБ с применением Фебуксостата у больных метаболическим синдромом / В.В. Протощак, М.В. Паронников, П.А. Бабкин [и др.] // Урология. – 2023. – № 3. – С. 13–20. – DOI 10.18565/urology.2023.3.13-20. – EDN OIXKAM.

38. Микробиологический мониторинг в урологическом стационаре как метод контроля антибиотикорезистентности уропатогенов / М.Н. Слесаревская, А.А. Спиридонова, А.С. Мкртчян [и др.] // Урологические ведомости. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 239–249. – DOI 10.17816/uroved569178. – EDN GHDHBC.
39. Мини-ПНЛ, микро-ПНЛ или РИРХ: сравнение эффективности и безопасности при камнях почек до 2 см / Н.И. Сорокин, Е.В. Афанасьевская, А.М. Кадышева [и др.] // Урология. – 2023. – № 4. – С. 98–104. – DOI 10.18565/urology.2023.4.98-104. – EDN ENKBVUQ.
40. МКБ и ССЗ: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? / М.Ю. Просянкин, Н.В. Анохин, С.А. Голованов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 3. – С. 34–41. – EDN VKPNYS.
41. МКБ и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования / Н.К. Гаджиев, В.А. Малхасян, Д.А. Мазуренко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 1. – С. 66–75. – EDN WCZJLF.
42. Кардиоренальные взаимоотношения: эволюция взглядов / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – Т. 3 (88). – С. 46–49.
43. Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при МКБ (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение): приказ Министерства здравоохранения РФ от 08 июля 2021 г. № 736н. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202108020008>.
44. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология» № 907н от 12 нояб. 2012 г. (с изм. на 21 февр. 2020 г.). – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902391953/>.
45. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.]; Исследовательская группа «ДАРМИС-2018» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21 (2). – С. 134–146.

46. Перепанова Т.С., Шадеркина В.А. Отчет о XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии» // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – Т. 1. – С. 124–127.
47. Тулиева и гольмиевая уретеролитотрипсия: оценка термического воздействия на мочеточник, путем измерения температуры ирригационной жидкости в условиях *in vitro* / С.В. Попов, И.Н. Орлов, Д.А. Сытник [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14 (1). – С. 26–30.
48. 10 лет микроперкутанной нефролитотрипсии: эволюция метода / С.В. Попов, И.Н. Орлов, И.С. Пазин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14 (2). – С. 64–69.
49. МКБ и ССЗ: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? / М.Ю. Просяников, Н.В. Анохин, С.А. Голованов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 3. – С. 34–41.
50. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии / Т.С. Перепанова, Д.С. Меринов, А.В. Казаченко [и др.] // Урология. – 2020. – № 3. – С. 26–33. – DOI 10.18565/urology.2020.3.26-33. – EDN RRZYFG.
51. Рациональная фармакотерапия в нефрологии / [Н.А. Мухин и др.]; под общ. ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. – М.: Литтерра, 2008. – 639 с. – (Рациональная фармакотерапия). – ISBN 978-5-98216-111-6.
52. Резидуальные камни после ПНЛ: проблемы диагностики и лечения: (обзор литературы) / Д.С. Горелов, Н.К. Гаджиев, Г.Н. Акопян [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 1. – С. 57–63. – DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-1-57-62. – EDN YIZPIY.
53. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М. ХБП у больных с хронической сердечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12 (1). – С. 13–24.
54. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического

исследования «МАРАФОН» 2013–2014 / А.В. Романов, А.В. Дехнич, М.В. Сухорукова [и др.]; исследовательская группа «МАРАФОН» 2013–2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19 (1). – С. 57–62.

55. Роюк Р.В., Яровой С.К., Хромов Р.А. Мочекаменная болезнь, осложненная хроническим обструктивным пиелонефритом у больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Исследования и практика в медицине. – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 72–79. – DOI 10.17709/2410-1893-2021-8-4-7. – EDN KCTLYX.

56. Роюк Р.В., Яровой С.К. ХБП у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы // Вестник урологии. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 52–61. – DOI 10.21886/2308-6424-2021-9-3-52-61. – EDN QPJFBV.

57. О воздействии терапии хронической сердечной недостаточности на литогенные свойства мочи / Р.В. Роюк, С.К. Яровой, Н.В. Гришина [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – Т. 16 (4). – С. 112–119. – DOI: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-112-119>.

58. ХБП и инфаркт миокарда / О.Н. Ржевская, А.Ю. Моисеева, А.Н. Эсауленко [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского: Неотложная медицинская помощь. – 2022. – Т. 11 (1). – С. 104–118. – DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-1-104-118>

59. Кардиоренальный синдром: ХСН и ХБП – причина или следствие? / У.Ж. Рысбаева, Г.М. Имантаева, Г.О. Мунарбаева [и др.] // Вестник Каз. НМУ. – 2017. – Т. 3. – С. 46–50.

60. Метафилактика МКБ. Ч. 1: Факторы роста заболеваемости мочекаменной болезнью. Современный взгляд на механизмы камнеобразования / В.С. Саенко, М.А. Газимиев, С.В. Песегов [и др.] // Урология. – 2018. – № 4. – С. 156–165.

61. Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют

- // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 61–74. – DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13007
62. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.А. Серов, А.М. Шутов, М.В. Мензоров [и др.] // Нефрология. – 2010. – Т. 14 (1). – С. 50–55.
63. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита / С.К. Яровой, В.А. Максимов, Н.Л. Шимановский [и др.] // Урология. – 2010. – № 2. – С. 21–27. – EDN MNHBBP.
64. Современный взгляд на консервативную терапию пациентов, страдающих оксалатным нефролитиазом / О.Б. Поселюгина, Э.Р. Алеев, Л.Н. Коричкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6/2. – С. 18. – DOI 10.17513/spno.32202. – EDN TDZQHK.
65. Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации / А.Г. Виноградова, А.Ю. Кузьменков, И.В. Трушин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 179–186. – DOI 10.36488/cmac.2023.2.179-186. – EDN PNMRSR
66. Микробиологический мониторинг возбудителей нозокомиальной инфекции в урологической клинике / М.Н. Слесаревская, А.А. Спиридонова, М.В. Краснова [и др.] // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10 (4). – С. 293–300.
67. Сравнительная эффективность различных методов лечения абсцессов почек / В.В. Грехнев, Б.А. Сотниченко, В.М. Нагорный [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. – № 2 (16). – С. 65–69. – EDN HKZVND.
68. Сравнительный анализ одно- и двусторонней гибкой уретерореноскопии: когортное многоцентровое исследование / Н.К. Гаджиев, А.Д. Петров, И.А. Горгогоцкий [и др.] // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 18–27. – DOI 10.21886/2308-6424-2023-11-2-18-27. – EDN DPQEKT.
69. Степанов Н.Ю. Применение экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии и контактной уретеролитотрипсии при лечении конкрементов в дистальном отделе мочеточника / Н.Ю. Степанов, З.А. Дуваяров, Е.В. Бояркин [и др.]

др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 6 (98). – С. 116–118.

70. Стрельцова О.С., Гребенкин Е.В. Современные методы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений контактной и дистанционной литотрипсии // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 3. – С. 118–125. – DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-3-118-125. – EDN ZIYXGO.

71. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией / Н.В. Стуров, С.В. Попов, Н.К. Мампория [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92 (11). – С. 106–109. – DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000581

72. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014 / М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Склеенова [и др.]; исследовательская группа «МАРАФОН» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19 (1). – С. 49–56.

73. Антибиотикорезистентность бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из организма человека в норме и при патологии / М.В. Сычева, О.Л. Карташова, Н.Е. Щепитова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – С. 7–8.

74. Основы нефрологии: в 2 т. / под ред. Е.М. Тареева. – М.: Медицина, 1972. – Т. 1, 2.

75. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: федер. клин. рекомендации / Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, В.А. Руднов [и др.]. – М., 2022.

76. Антибиотикорезистентность – новый вызов современной урологии / А.Ч. Усупбаев, С.В. Котов, С.А. Пульбере [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – Т. 13 (5). – С. 113–119. – DOI 10.29188/2222-8543-2020-13-5-113-119.

77. ХСН: клин. рекомендации, 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083. – EDN LJGGQV.

78. Клинические рекомендации Международного альянса МКБ по ретроградной интратенальной хирургии (Российская адаптация) / Г. Цзэн, О. Траксер, В. Чжун [и др.] // Вестник урологии. – 2024. – Т. 12 (2). – С. 125–144. – DOI: <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-2-125-144>
79. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6–31. – DOI 10.26442/2075082X.2019.1.190179. – EDN AEZOAN.
80. Шевырин А.А., Стрельников А.И. Денситометрическая плотность мочевых конкрементов как фактор прогноза эффективности их дезинтеграции при лечении уролитиаза // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 17–24. – DOI 10.17816/uroved8417-24. – EDN YXVAQH.
81. Яровой С.К., Карева Е.Н., Джалилов О.В. Нефролитиаз на фоне сахарного диабета 2-го типа: о влиянии сахароснижающей терапии на литогенез // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 60–64. – DOI 10.26442/terarkh201890104-64. – EDN VKANUX.
82. Яровой С.К., Роюк Р.В. Особенности патогенеза и клинического течения нефролитиаза на фоне хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы // Урология. – 2021. – № 3. – С. 33–38. – DOI 10.18565/urology.2021.3.33-38. – EDN QUDBUS.
83. Яровой С.К., Роюк Р.В., Кареева Е.Н. Антибиотикорезистентность основных уропатогенов у пациентов с нефролитиазом // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 126–133. – DOI 10.34651/0023-2149-2018-97-2-126-133. – EDN SOWTFZ.
84. Fragmentation of urinary calculi *in vitro* by burst wave lithotripsy / A.D. Maxwell, B.W. Cunitz, W. Kreider [et al.] // The Journal of Urology. – 2015. – Vol. 193, № 1. – P. 338–344.
85. Value of early second session shock wave lithotripsy in treatment of upper ureteric stones compared to laser ureteroscopy / A.M. Abdelbary [et al.] // World J Urol. – 2021. – Vol. 39. – P. 3089. – DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471164/>

86. Effect of hydrochlorothiazide on serum uric acid concentration: a genome-wide association study / E.M. Ala-Mutka, J.M. Rimpelä, F. Fyhrquist [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2018. – Vol. 19 (6). – P. 517–527. – DOI 10.2217/pgs-2017-0184. – PMID: 29580174.
87. Contemporary considerations in the management and treatment of lower pole stones / R. Alam, B.R. Matlaga, A. Alam [et al.] // *Int Braz J Urol*. – 2021. – Vol. 47 (5). – P. 957–968.
88. Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins – paraoxonases protect against atherosclerosis and diabetes development // *Curr Opin Lipidol*. – 2012. – Vol. 23 (2). – P. 169–171. – DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283513594>
89. Efficacy and safety of surgical treatment for 1-2 cm sized lower pole of renal stone: network meta-analysis of randomized control trials / A.F. Awedew, Y.S. Seman, D.Z. Yalew [et al.] // *Urolithiasis*. – 2023. – Vol. 51 (1). – P. 82. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00240-023-01454-2>
90. Management of large renal stones: laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy / Y. Bai, Y. Tang, L. Deng [et al.] // *BMC Urol*. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 75. – DOI 10.1186/s12894-017-0266-7. – PMID: 28859655. – PMCID: PMC5580319.
91. Update on clinical trials of kidney stone repositioning and preclinical results of stone breaking with one system / M.R. Bailey, Y.N. Wang, W. Kreider [et al.] // *Proc Meet Acoust*. – 2018. – Vol. 35 (1). – P. 020004. – DOI: <https://doi.org/10.1121/2.0000949>
92. Urinary Metabolic Profile and Stone Composition in Kidney Stone Formers with and without Heart Disease / M. Bargagli, S. Mochhala, W.G. Robertson [et al.] // *J. Nephrol*. – 2021. – Vol. 35. – P. 851–857.
93. Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? // *Clin Microbiol Rev*. – 2013. – Vol. 26 (2). – P. 185–230. – DOI 10.1128/CMR.00059-12. – PMID: 23554414. – PMCID: PMC3623377.

94. Retrospective first-in-human use of the LithoVue™ Elite ureteroscope to measure intrarenal pressure / N. Bhojani, K.C. Koo, K. Bensaadi [et al.] // *BJU Int.* – 2023. – Vol. 132 (6). – P. 678–685. – DOI 10.1111/bju.16173. – PMID: 37667553.
95. Guidelines Associates: Pilatz A., Pradere B., Veeratterapillay R. / G. Bonkat, R. Pickard, R. Bartolet [et al.]; EAU Guidelines on Urological Infections. – EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands, 2020. – 65 p. – ISBN 978-94-92671-07-3
96. Association of chronic kidney disease without come sin chronic heart failure: aproensity-matched study / R.C. Campbell, S. Sui, G. Filippatos [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 186–193.
97. Campeau L. Grading of angina pectoris: Letter // *Circulation.* – 1976. – Vol. 54. – P. 522–523.
98. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients / Caspi D., Lubart E., Graff E. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43 (1). – P. 103–1088. – DOI 10.1002/1529-0131(200001)43:1<103::AID-ANR13>3.0.CO;2-C.
99. Comparison Between Holmium:YAG Laser with MOSES Technology vs Thulium Fiber Laser Lithotripsy in Retrograde Intrarenal Surgery for Kidney Stones in Adults: A Propensity Score-matched Analysis From the FLEXible Ureteroscopy Outcomes Registry / D. Castellani, K.Y. Fong, E.J. Lim [et al.] // *J Urol.* – 2023. – Vol. 210 (2). – P. 323–330. – DOI 10.1097/JU.0000000000003504. – PMID: 37126223.
100. Mini-Perc for Renal Stones-A Single Center Experience and Literature Review / V.M. Cauni, M. Dragutescu, B. Mihai [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13 (6). – P. 1083. – DOI 10.3390/diagnostics13061083. – PMID: 36980392. – PMCID: PMC10047343.
101. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells / H.H. Chao, J.C. Liu, J.W. Lin [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2008. – Vol. 29 (11). P. 1301–1312. – DOI 10.1111/j.1745-7254.2008.00877.x. – PMID: 18954524.
102. Burst wave lithotripsy and acoustic manipulation of stones / T.T. Chen, P.C. Samson, M.D. Sorensen [et al.] // *Curr Opin Urol.* – 2020. – Vol. 30 (2). – P. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000727>

103. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria / Y. Chino, Y. Samukawa, S. Sakai [et al.] // *Biopharm Drug Dispos.* – 2014. – Vol. 35 (7). – P. 391–404.
104. GPIU Asian Investigators. Aspects of urinary tract infections and antimicrobial resistance in hospitalise urology patient in Asia: 10-year's results of the global prevalence study of infections in urology (GPIU) / H.S. Choe, S.J. Lee, Y.H. Cho [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2018. – Vol. 24 (4). – P. 278–283. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.11.013>.
105. Comparison of Stone-free rates following shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy, and retrograde intrarenal surgery for treatment of renal stones: A systematic review and network meta-analysis / D.Y. Chung, D.H. Kang, K.S. Cho [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (2). – P. e0211316. – DOI 10.1371/journal.pone.0211316
106. Comparison of Mini Percutaneous Nephrolithotomy (Mini PCNL) and Retrograde Intrarenal Surgery (RIRS) for the Minimal Invasive Management of Lower Caliceal Stones / A. Coskun, B. Eryildirim, K. Sarica [et al.] // *Urol J.* – 2021. – Vol. 18 (5). – P. 485–490. – DOI 10.22037/uj.v18i07.6443. – PMID: 33638144.
107. Comparison between Retrograde Flexible Ureteroscopy and Percutaneous Nephrolithotomy for the Treatment of Renal Stones of 2-4 cm / C. Cosmin, D.A. Georgescu, P. Geavlete [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – Vol. 59 (1). – P. 124. – DOI 10.3390/medicina59010124. – PMID: 36676748. – PMCID: PMC9864526.
108. Cunha T.D.S., Gomes S.A., Heilberg I.P. Thiazide and thiazide-like diuretics in nephrolithiasis // *J Bras Nefrol.* – 2021. – Vol. 43 (1). – P. 103–109. – DOI 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0148. – PMID: 33179717. – PMCID: PMC8061960.
109. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis / A. Daga, A.J. Majmundar, D.A. Braun [et al.] // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 93 (1). – P. 204–213. DOI 10.1016/j.kint.2017.06.025. – PMID: 28893421. – PMCID: PMC5750088.
110. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus / M.J. Davies, A. Trujillo, U. Vijapurkar [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2015. – 17 (4). – P. 426–429.

111. Desai J., Solanki R. Ultra-mini percutaneous nephrolithotomy (UMP): One more armamentarium // BJU Int. – 2013. – Vol. 112. – P. 1046–1049.
112. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): The initial clinical report / M.R. Desai, R. Sharma, S. Mishra [et al.] // J Urol. – 2011. – Vol. 186. – P. 140–145.
113. Efficacy of standard and low dose hydrochlorothiazide in the recurrence prevention of calcium nephrolithiasis (NOSTONE trial): protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial / N.A. Dhayat, N. Faller, O. Bonny [et al.] // BMC Nephrol. – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 349. – DOI 10.1186/s12882-018-1144-6. – PMID: 30526528. – PMCID: PMC6288917.
114. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence / N.A. Dhayat, O. Bonny, B. Roth [et al.] // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 388 (9). – P. 781–791. DOI 10.1056/NEJMoA2209275. – PMID: 36856614.
115. DiBianco J.M., Ghani K.R. Precision Stone Surgery: Current Status of Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy // Curr Urol Rep. – 2021. – Vol. 22 (4). – P. 24. – DOI 10.1007/s11934-021-01042-0. – PMID: 33576896.
116. Chronic kidney disease and cardiovascular complications / L. Di Lullo, A. House, A. Gorini [et al.] // Heart Fail Rev. – 2015. – Vol. 20. – P. 259–272. – DOI 10.1007/s10741-014-9460-9
117. Super-pulsed Thulium Fiber Laser for Stone Dusting: In Search of a Perfect Ablation Regimen-A Prospective Single-Center Study / D. Enikeev, M. Taratkin., R. Klimov [et al.] // J Endourol. – 2020. – Vol. 34 (11). – P. 1175–1179. – DOI: <https://doi.org/10.1089/end.2020.0519>
118. Erkoc M., Bozkurt M. Comparison of Mini-Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery for Renal Pelvic Stones of 2-3 cm // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2021. – Vol. 31 (6). – P. 605–609. – DOI 10.1089/lap.2020.0860. – PMID: 33316204.
119. European Association of Urology Section of Urolithiasis and International Alliance of Urolithiasis Joint Consensus on Retrograde Intrarenal Surgery for the Management of Renal Stones / G. Zeng [et al.] // Eur Urol Focus. – 2022. – № 8 (5). – P. 1461–1468.

120. Extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) for treatment of urolithiasis / C. Chaussy [et al.] // *Urology*. – 1984. – Vol. 23 (5 Spec No). – P. 59–66.
121. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal pelvic stone more than 2 centimeters: a prospective randomized controlled trial / M.K. Fayad [et al.] // *Urolithiasis*. – 2022. – Vol. 50. – P. 113.
122. Fernández Baltar C., Gude Sampedro F., Pérez Fentes D. Does success in percutaneous nephrolithotomy depend only on stone size? Analysis of the predictive capacity for success and complications of the current nephrolithometry scoring systems and their relationship with the stone surface // *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. – 2024. – Vol. 48, № 8. – P. 603–610. – DOI 10.1016/j.acuroe.2024.05.010. – PMID: 38735437.
123. Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis // *Kidney Int*. – 1978. – Vol. 13 (5). – P. 344–360. – DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1978.53>.
124. Fuster D.G., Bonny O., Roth B. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence // *Reply. N Engl J Med*. – 2023. – Vol. 388 (21). – P. 2015–2016. – DOI 10.1056/NEJMc2304100. – PMID: 37224213.
125. High stone-free rate immediately after suctioning flexible ureteroscopy with Intelligent pressure-control in treating upper urinary tract calculi / X. Gao, Z. Zhang, X. Li [et al.] // *BMC Urol*. – 2022. – Vol. 22. – P. 180.
126. Tubeless procedure reduces hospitalization and pain after percutaneous nephrolithotomy: results of a multivariable analysis / M. Garofalo [et al.] // *Urolithiasis*. – 2013. – Vol. 41. – P. 347. – DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23632910>
127. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: Results from the NHANES I / A.X. Garg, W.F. Clark, R.B. Haynes [et al.] // *Kidney Int*. – 2002. – Vol. 61. – P. 1486–1494.
128. Could Use of a Flexible and Navigable Suction Ureteral Access Sheath Be a Potential Game-changer in Retrograde Intrarenal Surgery? Outcomes at 30 Days from a Large, Prospective, Multicenter, Real-world Study by the European Association of Urology Urolithiasis Section / Gauhar V., Traxer O., Castellani D. [et al.] // *Eur Urol Focus*. – 2024, May 23. – S2405-4569(24)00073-7. – DOI 10.1016/j.euf.2024.05.010. – PMID: 38789313.

129. Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: An Analysis of Global Burden of Disease Study Data / J. Lang [et al.] // *Eur Urol Open Sci.* – 2022. – № 35. – P. 37–46. – DOI 10.1016/j.euros.2021.10.008
130. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.
131. Comparison of imaging modalities for detection of residual fragments and prediction of stone related events following percutaneous nephrolithotomy / M.I. Gokce, E. Ozden, E. Suer [et al.] // *Int Braz J Urol.* – 2015. – Vol. 41 (1). – P. 86–90. – DOI 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.01.12.
132. Idiopathic calcium nephrolithiasis with pure calcium oxalate composition: clinical correlates of the calcium oxalate dihydrate/monohydrate (COD/COM) stone ratio / A. Guerra, A. Ticinesi, F. Allegri [et al.] // *Urolithiasis.* – 2020. – Vol. 48 (3). – P. 271–279. – DOI 10.1007/s00240-019-01156-8. – PMID: 31506762.
133. First In-Human Burst Wave Lithotripsy for Kidney Stone Comminution: Initial Two Case Studies / J.D. Harper, I. Metzler, M.K. Hall [et al.] // *J Endourol.* – 2021. – Vol. 35 (4). – P. 506–511. – DOI: <https://doi.org/10.1089/end.2020.0725>
134. Hiller S.C., Ghani K.R. Frontiers of stone management // *Curr Opin Urol.* – 2020. – Vol. 30 (1). – P. 17–23. – DOI 10.1097/MOU.0000000000000698. – PMID: 31725002.
135. Association of Urine Findings with Metabolic Syndrome Traits in a Population of Patients with Nephrolithiasis / V.L. Hood, K.M. Sternberg, D. de Waal [et al.] // *Kidney360.* – 2021. – Vol. 3 (2). – P. 317–324. – DOI 10.34067/KID.0002292021. – PMID: 35373120. – PMCID: PMC8967639.
136. Hopkins H.H., Kapany N.S. A flexible fibrescope, using static scanning // *Nature.* – 1954. – Vol. 173. – P. 39–41.
137. Hsi R.S., Tasian G., Maalouf N.M. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence / // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 388 (21). – P. 2014–2015. – DOI 10.1056/NEJMc2304100. – PMID: 37224212.
138. Associations between smoke exposure and kidney stones: results from the NHANES (2007-2018) and Mendelian randomization analysis / Y. Huang, H. Wang, C.

- Xu // *Front Med (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1218051. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1218051. – PMID: 37636579. – PMCID: PMC10450509.
139. Vascular calcification on the risk of kidney stone: a meta-analysis / Huang L., Hu J., Xue C. [et al.] // *Ren Fail.* – 2023. – Vol. 45 (1). – P. 2183727. – DOI: 10.1080/0886022X.2023.2183727. – PMID: 36866867. – PMCID: PMC9987734.
140. Dyslipidemia Increases the Risk of Incident Kidney Stone Disease in a Large Taiwanese Population Follow-Up Study / J.A. Hung, C.H. Li, J.H. Geng [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14 (7). – Vol. 1339. – DOI: 10.3390/nu14071339. – PMID: 35405952. – PMCID: PMC9000795.
141. Increased risk of acute coronary syndrome among patients with urinary stone disease: a nationwide population-based cohort study / S.F. Hung, C.Y. Huang, C.L. Lin [et al.] // *PloSon*. – 2014. – Vol. 9 (7). – P. e102349. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102349>.
142. Cloud cavitation control for lithotripsy using high intensity focused ultrasound / T. Ikeda, S. Yoshizawa, M. Tosaki [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2006. – Vol. 32 (9). – P. 138397. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.010>
143. Clinical guidelines EAU, 2021 / J. N'Dow, Aberdeen, M.J. Ribal [et al.]. – URL: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>.
144. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options / J. Jankowski, J. Floege, D. Fliser [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143 (11). – P. 1157–1172. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686. – PMID: 33720773. – PMCID: PMC7969169.
145. Jayachandran M., Qu S. Harnessing hyperuricemia to atherosclerosis and understanding its mechanistic dependence // *Med Res Rev.* – 2021. – Vol. 41 (1). – P. 616–629. – DOI: 10.1002/med.21742. – PMID: 33084092.
146. Jones P., Beisland C., Ulvik Ø. Current status of thulium fibre laser lithotripsy: an up-to-date review // *BJU Int.* – 2021. – Vol. 128 (5). – P. 531–538. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.15551>
147. On Behalf Of The Korean Society Of Endourology And Robotics Kser Research Committee. Comparison of Ultra-Mini Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde

Intrarenal Surgery for Renal Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis from the KSER Update Series / H.D. Jung, D.Y. Chung, D.K. Kim [et al.] // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11 (6). – P. 1529. – DOI: 10.3390/jcm11061529. – PMID: 35329855. – PMCID: PMC8950564.

148. Jung H., Osther P.J. Intraluminal pressure profiles during flexible ureterorenoscopy // Springer Plus. – 2015. – Vol. 4. – P. 373.

149. Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Percutaneous Nephrolithotomy, Retrograde Intrarenal Surgery and Shock Wave Lithotripsy for Lower Pole Renal Stones Less Than 2 cm in Maximum Diameter / P. Kallidonis, P. Ntasiotis, B. Somani [et al.] // J Urol. – 2020. – Vol. 204 (3). – P. 427–433. – DOI: 10.1097/JU.0000000000001013.

150. Laparoscopic Pyelolithotomy: Initial Experience with 62 Patients / C. Kamadjou, A. Kameni, D.B. Kolela [et al.] // Open Journal of Urology. – 2022. – Vol. 12. – P. 74–82. – DOI: <https://doi.org/10.4236/oju.2022.121008>

151. Comparison of High, Intermediate, and Low Frequency Shock Wave Lithotripsy for Urinary Tract Stone Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis / D.H. Kang, K.S. Cho, W.S. Ham [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (7). – P. e0158661. – DOI: 10.1371/journal.pone.0158661. – PMID: 27387279. – PMCID: PMC4936716.

152. Katsiki N., Mantzoros C., Mikhailidis D.P. Adiponectin, lipids and atherosclerosis // Curr Opin Lipidol. – 2017. – Vol. 28 (4). – P. 347–354. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000431. – PMID: 28463859.

153. KC M., Leslie S.W. Uric Acid Nephrolithiasis, 2023 Oct 15. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – PMID: 32809561.

154. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders / M. Konrad, T. Nijenhuis, G. Ariceta [et al.] // Kidney Int. – 2021. – Vol. 99 (2). – P. 324–335. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.035. – PMID: 33509356.

155. Khan S.R., Canales B.K., Dominguez-Gutierrez P.R. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation // Nat Rev Nephrol. – 2021. – Vol. 17 (6). – P. 417–433. – DOI: 10.1038/s41581-020-00392-1. – PMID: 33514941.

156. Nephrolithiasis Predicts Ischemic Stroke: A Longitudinal Followup Study Using a National Sample Cohort / S.Y. Kim, C.M. Song, W. Bang [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 16. – P. 1050–1056. – DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.34417>.
157. Association of nephrolithiasis with the risk of cardiovascular diseases: a longitudinal follow-up study using a national health screening cohort / S.Y. Kim, W.J. Bang, C. Min // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10 (11). – P. e040034. – DOI: [10.1136/bmjopen-2020-040034](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040034). – PMID: 33191264. – PMCID: PMC7668357.
158. Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F. Effects of dapagliflozin on symptoms, function and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial // *Circulation*. – 2019. – Vol. 141 (2). – P. 90–99. – DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>
159. Large T., Krambeck A.E. Emerging Technologies in Lithotripsy // *Urol Clin North Am*. – 2019. – Vol. 46 (2). – P. 215–223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2018.12.012>
160. Obesity-related indices and its association with kidney stone disease: a cross-sectional and longitudinal cohort study / M.R. Lee, H.L. Ke, J.C. Huang // *Urolithiasis*. – 2022. – Vol. 50 (1). – P. 55–63. – DOI: [10.1007/s00240-021-01288-w](https://doi.org/10.1007/s00240-021-01288-w). – PMID: 34714367.
161. Intraoperative computed tomography for detection of residual stones in endourology procedures: systematic review and meta-analysis / H.L. Lepine, F.C. Vicentini, E. Mazzucchi // *Int Braz J Urol*. – 2024. – Vol. 50 (3). – P. 250–260. – DOI: [10.1590/S1677-5538.IBJU.2024.0092](https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2024.0092). – PMID: 38598828. – PMCID: PMC11152329.
162. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604–612. – DOI: [10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006).
163. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and meta-analysis / L. Liang, X. Hou, K.R. Bainey [et al.] // *Clin Cardiol*. – 2019. – Vol. 42 (11). – P. 1079–1086. – DOI: [10.1002/clc.23266](https://doi.org/10.1002/clc.23266). – PMID: 31571239. – PMCID: PMC6837029.

164. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment / P.K. Li, K.M. Chow, Y. Cho [et al.] // *Perit Dial Int.* – 2022. – Vol. 42 (2). – P. 110–153. – DOI: 10.1177/08968608221080586.
165. Comparison of Vacuum Suction Sheath and Non-Vacuum Suction Sheath in Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy: A Meta-Analysis / P. Li, Z. Huang, X. Sun [et al.] // *J Invest Surg.* – 2022. – Vol. 35 (5). – P. 1145–1152. – DOI: <https://doi.org/10.1080/08941939.2021.1995538>
166. Retrospective study of visualized ultra-mini percutaneous nephrolithotripsy vs. flexible ureterorenoscopy for nephrolithiasis patients with 1.5-2.5 cm kidney stones and without hydronephrosis / Z. Li, Y. Zhongying, L. Hui [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2022. – Vol. 26 (9). – P. 3185–3191. – DOI: 10.26355/eurev_202205_28736. – PMID: 35587069.
167. Efficacy and safety of percutaneous nephrolithotripsy in elderly patients: a retrospective study / J. Liu, J. Gu, W. Xu [et al.] // *BMC Surg.* – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 392. – DOI: 10.1186/s12893-022-01830-6. – PMID: 36384498. – PMCID: PMC9670614.
168. Nephrolithiasis is associated with the severity of coronary artery calcification, but not with coronary artery stenosis / C.J. Liu, W.H. Li, C.H. Li [et al.] // *World J Urol.* – 2023. – Vol. 41 (7). – P. 1967–1974. – DOI 10.1007/s00345-023-04442-8. – PMID: 37284843.
169. Longitudinal trend of urolithiasis incidence rates among world countries during past decades / N. Borumandnia [et al.] // *BMC Urol.* – 2023. – № 23 (1). – P. 166. – DOI: 10.1186/s12894-023-01336-0
170. Low serum paraoxonase: a risk factor for atherosclerotic disease? / M.I. Mackness, P.N. Durrington, A. Ayub [et al.] // *Chem Biol Interact.* – 1999. – Vol. 119–120. – P. 389–397. – DOI [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(99\)00050-2](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(99)00050-2).
171. Outcomes for Geriatric Urolithiasis Patients aged ≥ 80 Years Compared to Patients in Their Seventies / R. Mager, C. Brauers, M. Kurosch [et al.] // *Eur Urol Focus.* – 2022. – Vol. 8 (4). – P. 1103–1109. – DOI: 10.1016/j.euf.2021.08.004. – PMID: 34454851.

172. European Society of Residents in Urology (ESRU) and Young Academic Urologists (YAU). The fight between PCNL, laparoscopic and robotic pyelolithotomy: do we have a winner? A systematic review and meta-analysis / G. Mantica, F. Balzarini, F. Chierigo [et al.] // *Minerva Urol Nephrol.* – 2022. – Vol. 74. – P. 169–177. – DOI: 10.23736/S2724-6051.21.04587-0.
173. Marshall V.F. Fiber optics in urology // *J Urol.* – 1964. – Vol. 91. – P. 110–114.
174. Clinical Comparison of Super Pulse Thulium Fiber Laser and High-Power Holmium Laser for Ureteral Stone Management / A.G. Martov, D.V. Ergakov, M. Guseynov [et al.] // *J Endourol.* – 2021. – Vol. 35 (6). – P. 795–800. – DOI: <https://doi.org/10.1089/end.2020.0581>
175. Antimicrobial stewardship for surgical antibiotic prophylaxis and surgical site infections: a systematic review / J.V. Martinez-Sobalvarro, A.A.P. Júnior, L.B. Pereira // *Int J Clin Pharm.* – 2022. – Vol. 44 (2). – P. 301–319. – DOI: 10.1007/s11096-021-01358-4. – PMID: 34843035.
176. McMurray J.J. Chronic kidney disease in patients with cardiac disease: a review of evidence-based treatment // *Kidney Int.* – 2005. – P. 68 (4). – P. 1419–1426.
177. Bartter's syndrome: clinical findings, genetic causes and therapeutic approach / F.C.C. Mrad, S.B.M. Soares, L.A.W. de Menezes Silva [et al.] // *World J Pediatr.* – 2021. – Vol. 17 (1). – P. 31–39. – DOI: 10.1007/s12519-020-00370-4. – PMID: 32488762.
178. Technological innovations in shock wave lithotripsy / L. Mosquera Seoane, J.B. Ortiz Salvador, A. Budia Alba [et al.] // *Actas Urol Esp (Engl Ed).* – 2024. – Vol. 48 (1). – P. 105–110. English, Spanish. – DOI: 10.1016/j.acuroe.2023.09.001. – PMID: 37858618.
179. Nieradko-Iwanicka B. What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension? // *Reumatologia.* – 2018. – Vol. 56 (2). – P. 106–110. – DOI: 10.5114/reum.2018.75522. – PMID: 29853726. – PMCID: PMC5974633.
180. Safety and efficacy of ambulatory tubeless mini-percutaneous nephrolithotomy in the management of 10-25-mm renal calculi: A retrospective study / P. Nikoufar, A.

- Hodhod, R.A. Hadi [et al.] // *Can Urol Assoc J.* – 2024. – Vol. 18 (10). – P. 341–347. – DOI: 10.5489/cuaj.8764. – PMID: 38896485.
181. Shared decision making: why do patients choose ureteroscopy? / M. Omar, S. Tarplin, R. Brown [et al.] // *Urolithiasis.* – 2016. – Vol. 44 (2). – P. 167–172. – DOI: 10.1007/s00240-015-0806-0. – PMID: 26209009.
182. Vascular disease and kidney stones: abdominal aortic calcifications are associated with low urine pH and hypocitraturia / N.D. Patel, R.D. Ward, J. Calle [et al.] // *J Endourol.* – 2017. – Vol. 31. – P. 956–961.
183. Hyperuricemia and long-term survival in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis / T. Petreski, S. Bevc, R. Ekart [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2017 – Suppl. 1. – Vol. 88 (13). – P. 69–72. – DOI: 10.5414/CNP88FX17. PMID: 28601125.
184. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat / F. Piani, F. Sasai, P. Bjornstad [et al.] // *J Bras Nefrol.* – 2021. – Vol. 43 (4). – P. 572–579. – DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-U002. – PMID: 33704350. – PMCID: PMC8940113.
185. Outcomes of Ureteroscopy and Laser Stone Fragmentation (URSL) for Kidney Stone Disease (KSD): Comparative Cohort Study Using MOSES Technology 60 W Laser System versus Regular Holmium 20 W Laser / A. Pietropaolo, T. Hughes, M. Mani [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10 (13). – P. 2742. – DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10132742>.
186. Raskolnikov D., Bailey M.R., Harper J.D. Recent Advances in the Science of Burst Wave Lithotripsy and Ultrasonic Propulsion // *BME Front.* – 2022, Feb 17. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37090444/>. – DOI: 10.34133/2022/9847952. – PMID: 37090444. – PMCID: PMC10117400.
187. Reilly R.F., Peixoto A.J., Desir G.V. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2010. – Vol. 5 (10). – P. 1893–1903. – DOI:10.2215/CJN.04670510
188. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): Definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology // *The Russian Archives of Internal Medicine.* – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 5–22. [In Russian]. – DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.

189. Rieu P. Lithiases d'infection [Infective lithiasis] // *Ann Urol (Paris)*. – 2005. – Vol. 39 (1). – P. 16–29. French. – DOI: 10.1016/j.anuro.2005.01.001. – PMID: 15830551.
190. Comparison of metabolic parameters between pure-uric acid and mixed-uric acid kidney stone formers / A. Ricapito, K. Gupta, J. Zipkin [et al.] // *World J Urol*. – 2024. – Vol. 42 (1). – P. 138. – DOI: 10.1007/s00345-024-04829-1. – PMID: 38478092.
191. Rice P., Somani B.K. Percutaneous laser nephrolithotripsy: is it here to stay? Results of a systematic review // *Curr Opin Urol*. – 2022. – Vol. 32 (2). – P. 185–191. – DOI: 10.1097/MOU.0000000000000959. – PMID: 34930884.
192. Ricci Z., Romagnoli S., Ronco C. Cardiorenal Syndrome // *Crit Care Clin*. – 2021. – Vol. 37 (2). – P. 335–347. – DOI: 10.1016/j.ccc.2020.11.003. – PMID: 33752859.
193. Determinants of hypercalciuria and renal calcifications in chronic hypoparathyroidism: A cross-sectional study / L.O. Ridder, T. Harsløf, T. Sikjaer [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2021. – Vol. 95 (2). – P. 286–294. – DOI: 10.1111/cen.14470. – PMID: 33756016.
194. Ronco C., House A.A., Haapio M. Cardiorenal syndrome: Refining the definition of a complex symbiosis gone wrong // *Intensive Care Med*. – 2008. – Vol. 34 (5). – P. 957–962. – DOI:10.1007/s00134-008-1017-8.
195. Cardio-renal syndromes: report from consensus conference of acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker [et al.] // *Europ. Heart. J.* – 2010. – Vol. 31 (6). – P. 703–711.
196. The Clinical Research Office of the Endourological Society percutaneous nephrolithotomy global study: Indications, complications, and outcomes in 5803 patients / J. Rosette, D. Assimos, M. Desai [et al.] // *J Endourol*. – 2011. – Vol. 25. – P. 11–17.
197. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel / Y. Ruhayel, A. Tepeler, S. Dabestani [et al.] // *Eur Urol*. – 2017. – Vol. 72 (2). – P. 220–235. – DOI:10.1016/j.eururo.2017.01.046.
198. Antibiotic prophylaxis for preventing bacterial endocarditis following dental procedures / S.J. Rutherford, A.M. Glenny, G. Roberts [et al.] // *Cochrane Database Syst*

- Rev. – 2022. – Vol. 5 (5). – CD003813. – DOI: 10.1002/14651858.CD003813.pub5. – PMID: 35536541. – PMCID: PMC9088886.
199. Sabih A., Leslie S.W. Complicated Urinary Tract Infections, 2023 Nov 12. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – PMID: 28613784.
200. Urolithiasis Develops Endothelial Dysfunction as a Clinical Feature / J. Sáenz-Medina, M. Martinez, S. Rosado [et al.] // *Antioxidants* (Basel). – 2021. – Vol. 10 (5). – P. 722. – DOI: 10.3390/antiox10050722. – PMID: 34064366. – PMCID: PMC8147786.
201. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review / Y. Saito, A. Tanaka, K. Node [et al.] // *J Cardiol.* – 2021. – Vol. 78 (1). – P. 51–57. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013. – PMID: 33388217.
202. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency / Sarnak M.J., Coronado B.E., Greene T. [et al.] // *ClinNephrol.* – 2002. – Vol. 57. – P. 327–325.
203. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial / H.R. Schumacher Jr., M.A. Becker, R.L. Wortmann [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59 (11). – P. 1540–1548. – DOI: 10.1002/art.24209. – PMID: 18975369.
204. Renal effects of low dose aspirin in elderly patients / R. Segal, E. Lubart, A. Leibivitz [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2006. – Vol. 8 (10). – P. 679–682. – PMID: 17125112.
205. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones / V. Setthawong, A. Srisubat, S. Potisat [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2023. – Vol. 8 (8). – CD007044. – DOI: 10.1002/14651858.CD007044.pub4. – PMID: 37526261. – PMCID: PMC10392035.
206. Sica D.A., Schoolwerth A.C. Part 1. Uric acid and losartan // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2002. – Vol. 11 (5). – P. 475–482. – DOI: 10.1097/00041552-200209000-00001. – PMID: 12187310.

207. Novel ultrasound method to reposition kidney stones / A. Shah, N.R. Owen, W. Lu [et al.] // *Urol Res.* – 2010. – Vol. 38 (6). – P. 491–495. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00240-010-0319-9>
208. Nephrolithiasis and risk of hypertension: a meta-analysis of observational studies / W. Shang, Y. Li, Y. Ren [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 344. – DOI: [10.1186/s12882-017-0762-8](https://doi.org/10.1186/s12882-017-0762-8). – PMID: 29187160. – PMCID: PMC5708110.
209. Elucidating shared biomarkers and pathways in kidney stones and diabetes: insights into novel therapeutic targets and the role of resveratrol / S. Shen, J. Wei, W. Kang [et al.] // *J Transl Med.* – 2023. – Vol. 21 (1). – P. 491. – DOI: [10.1186/s12967-023-04356-4](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04356-4). – PMID: 37480086. – PMCID: PMC10360253.
210. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for treatment of renal stones in adults / L. Soderberg, O. Ergun, M. Ding [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2023. – Vol. 11 (11). – CD013445. – DOI: [10.1002/14651858.CD013445.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013445.pub2). – PMID: 37955353. – PMCID: PMC10642177.
211. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study / B.K. Somani, G. Giust, Y. Sun [et al.] // *World J Urol.* – 2017. – Vol. 35 (4). – P. 675–681.
212. Song L., Maalouf N.M. Nephrolithiasis, 2020 Mar 9. – South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. – PMID: 25905296.
213. Epidemiology of stone disease across the world / I. Sorokin, C. Mamoulakis, K. Miyazawa [et al.] // *World J Urol.* – 2017. – Vol. 35 (9). – P. 1301–1320. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>.
214. Using Hounsfield unit measurement and urine parameters to predict uric acid stones / S. Spettel, P. Shah, K. Sekhar [et al.] // *Urology.* – 2013. – Vol. 82 (1). – P. 22–26. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.01.015>.
215. The primary stone event: a new hypothesis involving a vascular etiology / M.L. Stoller, M.V. Meng, H.M. Abrahams [et al.] // *J Urol.* – 2004. – Vol. 171 (5). – P. 1920–1924. – DOI: [10.1097/01.ju.0000120291.90839.49](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000120291.90839.49). – PMID: 15076312.

216. A small caliber fiberscope for the visualization of the urinary tract, biliary tract and spinal canal / T. Takagi, T. Go, N. Takayasu [et al.] // *Surgery*. – 1968. – Vol. 64. – P. 1033–1036.
217. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors / E.N. Taylor, D.B. Mount, J.P. Forman [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2006. – Vol. 47 (5). – P. 780–789.
218. The Clinical Application of New Generation Super-Mini Percutaneous Nephrolithotomy in the Treatment of ≥ 20 mm Renal Stones / C. Cai [et al.] // *J Endourol*. – 2019. – № 33 (8). – P. 634–638.
219. The digital flexible ureteroscope: in vitro assessment of optical characteristics / D.E. Zilberman [et al.] // *J Endourol*. – 2011. – № 25 (3). – P. 519–522.
220. Thomas M.C. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 5 (3). – P. 53–61.
221. Training and Research in Urological Surgery and Technology (T.R.U.S.T.)-Group. Pressure matters: intrarenal pressures during normal and pathological conditions, and impact of increased values to renal physiology / T. Tokas, A. Skolarikos, T. Herrmann [et al.] // *World J Urol*. – 2019. – Vol. 37 (1). – P. 125–131.
222. Frequency of rare allelic variation in candidate genes among individuals with low and high urinary calcium excretion / H.R. Toka, G. Genovese, D.B. Mount [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (8). – P. e71885. – DOI: 10.1371/journal.pone.0071885. – PMID: 23991001. – PMCID: PMC3753300.
223. Renal Stone Features Are More Important Than Renal Anatomy to Predict Shock Wave Lithotripsy Outcomes: Results from a Prospective Study with CT Follow-Up / F.C.M. Torricelli, M. Monga, F.I. Yamauchi [et al.] // *J Endourol*. – 2020. – Vol. 34 (1). – P. 63–67. – DOI: 10.1089/end.2019.0545.
224. Guidelines on urolithiasis (2006) / H.G. Tiselius, D. Ackermann, P. Alken [et al.]. – URL: http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/18%20Urolithiasis.pdf (accessed January 2008).

225. Traxer O., Keller E.X. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium: YAG laser // *World J Urol.* – 2020. – Vol. 38 (8). – P. 1883–1894. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02654-5>
226. Traxer O., Corrales M. Managing Urolithiasis with Thulium Fiber Laser: Updated Real-Life Results-A Systematic Review // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10 (15). – P. 3390. – DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10153390>
227. Trinchieri A., Montanari E. Prevalence of renal uric acid stones in the adult // *Urolithiasis.* – 2017. – Vol. 45 (6). – P. 553–562. – DOI: 10.1007/s00240-017-0962-5.
228. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / J.A. Tumlin, M.R. Costanzo, L.S. Chawla [et al.] // *Contrib. Nephrol.* – 2013. – Vol. 182. – P. 158–173.
229. EAU Guidelines on Urolithiasis. (2022) / C. Turk [et al.]. – URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
230. EAU Guidelines on interventional treatment for urolithiasis / Turk C., Petrik A., Sarica K. [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 69 (3). – P. 475–482. – DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.041.
231. Thiazide diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using the minanevidence-based fashion? / R. Vigen, R.A. Weideman, R.F. Reilly [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – Vol. 2011. – Vol. 43 (3). – P. 813–819. – DOI:10.1007/s11255-010-9824-6
232. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections / F.M.E. Wagenlehner, T.E.B. Johansen, T. Cai [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2020. – Vol. 17 (10). – P. 586–600. – DOI: 10.1038/s41585-020-0362-4. – PMID: 32843751.
233. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases / H. Wang, H. Zhang, L. Sun [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2018. – Vol. 10 (9). – P. 2749–2763. – PMID: 30323864. – PMCID: PMC6176241.
234. Wein A.J. Campbell-Walsh urology / editor-in-chief Alan J. Wein; editors Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters. – 12 ed. – Philadelphia, 2020. – P. 1282–1285.

235. Endoscopic Combined Intrarenal Surgery vs Percutaneous Nephrolithotomy for Large and Complex Renal Stone: A Systematic Review and Meta-Analysis / D.R. Widyokirono, Y.P. Kloping, F. Hidayatullah [et al.] // *J Endourol.* – 2022. – Vol. 36 (7). – P. 865–876. – DOI: 10.1089/end.2021.0761. – PMID: 35152754.
236. Concerns about stone free rate and procedure events of percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) for 2-4 cm kidney stones by standard-PCNL vs mini-PCNL-comparative randomised study / M. Wishahi, A. El Feel, A. Elkhoully [et al.] // *BMC Urol.* – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 96. – DOI: 10.1186/s12894-023-01270-1. – PMID: 37208652. – PMCID: PMC10199612.
237. ‘Mini, ultra, micro’-nomenclature and cost of these new minimally invasive percutaneous nephrolithotomy (PCNL). Chan D.Y., Jarrett T.W. Mini-percutaneous nephrolithotomy) / A. Wright, N. Rukin, D. Smith [et al.] // *J. Endourol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 269–272.
238. Association between kidney stones and risk of developing stroke: a meta-analysis / M. Yuan, H.Y. Zhou, F. Hu [et al.] // *Neurol Sci.* – 2021. – Vol. 42 (11). – P. 4521–4529. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05113-5>.
239. Scoping Review of Experimental and Clinical Evidence and Its Influence on Development of the Suction Ureteral Access Sheath / S.K.K. Yuen, O. Traxer, M.L. Wroclawski [et al.] // *Diagnostics.* – 2024. – Vol. 14 (10). – P. 1034. – DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14101034>
240. Minimally invasive PCNL-MIP / S.P. Zanetti, L. Boeri, A. Gallioli [et al.] // *Arch Esp Urol.* – 2017. – Vol. 70 (1). – P. 226–234. – PMID: 28221157.
241. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks / Y. Zhang, T. Neogi, C. Chen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73 (2). – P. 385–390. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202589. – PMID: 23345599. – PMCID: PMC3902644.
242. Micropercutaneous versus Retrograde Intrarenal Surgery for the Management of Moderately Sized Kidney Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Zhang, Y. Hu, J. Gao [et al.] // *Urol Int.* – 2020. – Vol. 104 (1/2). – P. 94–105. – DOI: 10.1159/000503796

243. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells / S. Zharikov, K. Krotova, H. Hu [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 295 (5). – C. 1183–1190. – DOI: 10.1152/ajpcell.00075.2008. – PMID: 18784379. – PMCID: PMC2584985.
244. Comparison of vacuum-assisted sheaths and normal sheaths in minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis / L. Zhu, Z. Wang, Y. Zhou [et al.] // *BMC Urol.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 158. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00925-1>
245. Protective role of α -lipoic acid in hyper uricemia induced endothelial dysfunction / H. Zou, H. Wang, T. Liu [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2017. – Vol. 13. – P. 3047–3054.
246. Combined Burst Wave Lithotripsy and Ultrasonic Propulsion for Improved Urinary Stone Fragmentation / T.A. Zwaschka, J.S. Ahn, B.W. Cunitz [et al.] // *J Endourol.* – 2018. – Vol. 32 (4). – P. 344–349. – DOI: <https://doi.org/10.1089/end.2017.0675>