

**СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ГУЗ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА Г. ТОМСКА**

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

**ГЕЙНИЦ ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА**

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ  
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.00.05 – внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
В.В. Калюжин

Томск – 2003

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы	
1.1. Патофизиология хронической почечной недостаточности.....	10
1.2. Роль инфекционного фактора в утрате функции почек, вопросы диагностики.....	18
1.3. Иммунный гомеостаз у пациентов с ХПН.....	31
1.4. Подходы к терапии рецидивирующей ИМП у больных с ХПН.....	33
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	36
2.1. Общая характеристика больных.....	36
2.1.1. Клиническая характеристика больных.....	38
2.1.2. Этиологические факторы, послужившие причиной развития ХПН.....	41
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Биохимические методы исследования.....	43
2.2.2. Исследование иммунного статуса.....	43
2.2.3. Микробиологическое исследование мочи.....	45
2.2.4. Определение чувствительности к антибиотикам.....	47
2.2.5. Бактериологический анализ фекалий.....	50
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	51
Глава 3. Клиническое и прогностическое значение ИМП у больных с ХПН	
3.1. Структура уропатогенов и уровень их резистентности у больных с ХПН.....	53
3.2. Влияние ХПН на состояние иммунного гомеостаза.....	67
3.3. Прогностическое значение ИМП у больных с ХПН.....	81
Глава 4. Эффективность коррекции иммунных расстройств $\beta$ -гептилгликозидом-мурамилдипептидом у больных с ХПН.....	85

Заключение.....	92
Выводы.....	100
Практические рекомендации.....	101
Список литературы .....	102

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия;
- БАД – биологически активная добавка;
- БЛРС – бета лактамазы расширенного спектра действия;
- ИБС – ишемическая болезнь сердца;
- ИЛ – интерлейкин;
- ИМП – инфекция мочевыводящих путей;
- ИНФ- $\gamma$  - интерферон гамма;
- КОЕ – количество колонеобразующих единиц;
- мг – миллиграмм;
- МДН – масса действующих нефронов;
- МДП – мурамилдипептид;
- мл – миллилитр;
- МПК – минимальная подавляющая концентрация;
- ОМЧ – общее микробное число;
- РБТ – реакция бласттрансформации;
- СИ – соматический индекс;
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
- ХГН – хронически гломерулонефрит;
- ХПН – хроническая почечная недостаточность;
- Хронический Пн – хронический пиелонефрит;
- ЦВБ – цереброваскулярная болезнь;
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы;
- ЭКГ – электрокардиография;
- E. coli* – *Escherichia coli*;
- Ig – иммуноглобулин;
- Spp. – saprophitus;
- Th1, Th2 – Т-хелперы первого, второго порядка.

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы.**

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – конечная стадия заболеваний почек, частота которых составляет 5 – 6% в структуре общей заболеваемости. Результаты эпидемиологических исследований, выполненных в последние годы, указывают на неуклонный рост числа больных с первичными и вторичными нефропатиями с исходом в ХПН [98,141]. По данным разных авторов, распространенность патологии почек приближается к 190 – 200 на 10 000 населения, а частота впервые выявляемой ХПН в Европе, составляет в среднем от 80 до 120 в пересчете на 1 млн. населения, причем её выявляемость возрастает с увеличением возраста [1, 70, 103].

Статистические исследования демонстрируют, что в общей структуре инвалидности хронические заболевания почек составляют около 1,5%, а среди лиц, признанных инвалидами впервые (инвалиды 1 и 2-й групп), на их долю приходится около 60%. Высокая актуальность проблемы ХПН в целом обусловлена также и тем, что подавляющее большинство людей, страдающих хроническими заболеваниями почек, являются лицами молодого и среднего возраста, то есть находятся в наиболее работоспособном и творчески активном периоде жизни [1].

Задачи консервативной терапии заключаются в замедлении темпов прогрессирования ХПН, в устранении факторов усугубляющих её течение, в частности инфекционных осложнений [57, 64].

Возможности лечения заболеваний почек, в том числе на стадии ХПН, с прогрессом медицинской науки и медицинских технологий все более расширяются. Однако, несмотря на совершенствование технологий хронического гемодиализа, смертность этой категории больных остается высокой [70, 91]. Инфекционные осложнения приводят к смерти 15-20% больных на гемодиа-

лизе. В структуре последних на третьем месте после шунт-сепсиса с острым инфекционным эндокардитом и острых вирусных гепатитов стоит присоединяющаяся инфекция мочевыводящих путей (ИМП) с инфицированием кист в сморщенных почках, что у ослабленных больных может привести к пионефрозу, уросепсису [58]. Поэтому уточнение структуры уропатогенов и определение резистентности возбудителей к антибиотикам с целью разработки эффективной терапии ИМП является весьма актуальной задачей. Получение сведений о чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам важно еще и потому, что в настоящее время в результате селективного прессинга антибиотиков, распространение антибиотикорезистентности приняло глобальный характер [88, 110].

Ни один из проспективных международных проектов по наблюдению за антибиотикорезистентностью нельзя с высокой степенью надежности использовать для эмпирической терапии в отдельном стационаре, и при выборе препарата необходимо учитывать данные региональных и локальных исследований по антибиотикорезистентности [78, 79].

Развитию инфекционных осложнений у больных с ХПН благоприятствует развитие вторичного иммунодефицита, особенно выраженного в клеточном звене иммунитета [17, 18, 22]. Эти изменения прогрессируют по мере ухудшения функции почек и достигают максимальной выраженности у больных, находящихся на хроническом гемодиализе [16]. Данные литературы по этому вопросу немногочисленны и иногда противоречивы. Разработка принципов направленной иммунокоррекции у этой категории больных является одним из актуальных, и вместе с тем, малоизученных направлений современной нефрологии.

#### **Цель исследования.**

Изучение клинического и прогностического значения рецидивирующей

инфекции мочевыводящих путей у пациентов с ХПН, а также её взаимосвязи с изменениями состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета для разработки эффективного метода коррекции вторичных иммунных нарушений.

#### **Задачи исследования.**

1. Изучить региональную структуру уропатогенных микроорганизмов и уровень их резистентности у больных с консервативно-курабельной и терминальной стадиями ХПН.
2. Оценить влияние рецидивирующей ИМП на течение и прогноз ХПН.
3. Исследовать состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с разными стадиями ХПН и установить степень и характер сопряженности иммунных сдвигов с ИМП.
4. Изучить эффективность  $\beta$ -гептилгликозид-мурамилдипептида (Глимурида) в коррекции вторичных иммунных нарушений у пациентов с ХПН.

#### **Научная новизна.**

Впервые изучены и представлены структура и уровень резистентности возбудителей ИМП к антибиотикам у больных ХПН в Томской области. Впервые с помощью многофакторного анализа изучена роль иммунных нарушений в рецидивировании ИМП и показано влияние последней на течение и прогноз ХПН. Получены новые данные, касающиеся независимых факторов, взаимосвязанных с наличием ИМП у больных с ХПН. Получены новые научные факты об эффективности иммуномодулятора  $\beta$ -гептилгликозид-мурамилдипептида (Глимурида) при коррекции вторичных иммунных нарушений у больных с ХПН.

#### **Практическая значимость.**

Результаты настоящего исследования, касающиеся региональной струк-

туры и резистентности возбудителей ИМП у больных ХПН, позволяют проводить наиболее эффективную эмпирическую антибактериальную терапию ИМП до получения данных микробиологического исследования мочи и антибиотикорезистентности выделенного штамма. Иммуномодулирующая терапия с использованием препарата Глимурид позволяет корректировать вторичные иммунные нарушения у больных с ХПН за счет увеличения содержания субпопуляций Т-лимфоцитов: CD3, CD4, CD20.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Частота выявления инфекции мочевыводящих путей и антимикробная резистентность ее возбудителей у больных с хронической почечной недостаточностью возрастают по мере прогрессирования ренопривного синдрома, оказывая неблагоприятное влияние на течение и прогноз почечной недостаточности.

2. У больных с консервативно-курабельной и терминальной стадиями хронической почечной недостаточности повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и изменения интерлейкинового статуса, обусловленные усилением активности Th1-хелперного ответа иммунной системы, являются независимыми факторами, взаимосвязанными с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей.

3. Вторичный иммунодефицит у больных с хронической почечной недостаточностью, особенно выраженный в клеточном звене, эффективно корректируется при курсовой терапии иммуномодулятором β-гептилгликозид-мурамилдипептидом (Глимуридом).

### **Практическое внедрение полученных результатов.**

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в работе отделения нефрологии и хронического гемодиализа ОКБ горо-



да Томска. Полученные новые научные данные излагаются в лекционном материале для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей, проходящих последипломное обучение на кафедре госпитальной терапии и кафедре терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета. Получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ лечение больных хроническим гломерулонефритом» № 219426 2002г.

### **Апробация работы.**

Основные положения работы были доложены на VIII и X научно-практических конференциях Областной клинической больницы города Томска (Томск, 2001г., 2003г.), а также на проблемной комиссии по внутренним болезням Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2003).

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы, который включает 114 отечественных и 36 иностранных источников. Объем диссертации составляет 120 страниц машинописного текста, в том числе 19 таблиц и 10 рисунков.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Патофизиология хронической почечной недостаточности

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – симптомокомплекс, характеризующийся снижением экскреторной и инкреторной функции почек, что приводит к нарушению гомеостаза внутренней среды организма и, как следствие, к изменению функций внутренних органов. Основная причина ХПН – уменьшение числа функционирующих клубочков, что является результатом их склероза и гиалиноза [84]. Частота ХПН колеблется в разных странах в пределах 100-600 на 1000 000 взрослого населения и увеличивается с возрастом. По данным Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации, активную терапию ХПН (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки) получают в странах Западной Европы 500-600 пациентов, а в США и Японии 1000-1200 больных на 1000 000 населения в год [103].

Если у детей к ХПН приводят преимущественно врожденные и наследственные нефропатии, то у взрослых – гломерулонефрит, хронический пиелонефрит (Пн). В пожилом и старческом возрасте среди причин ХПН наиболее важную роль играют сахарный диабет, подагра, гипертоническая болезнь, атеросклероз, обструктивные урологические и онкологические заболевания, лекарственные поражения почек [58].

ХПН является исходом практически всех, за редким исключением, хронических заболеваний почек. В связи с этим проблема прогрессирования хронических нефропатий уже многие годы привлекает к себе внимание исследователей [81]. Её актуальность ещё более возросла в последнее время, в связи с прогрессом биологической науки, с одной стороны, и широким внедрением в клиническую практику эффективных методов заместительной терапии ХПН, с другой [70].

Анализ клинического опыта показывает, что важнейшими факторами прогрессирования хронических болезней почек являются артериальная гипертония (АГ) и протеинурия [4, 25, 73].

Особый интерес вызывает тот факт, что терминальная ХПН может возникать в исходе стабильного или лишь умеренного повреждения почек, при отсутствии указанных выше патогенетических факторов. Так при хроническом гломерулонефрите ХПН может развиваться несмотря на стойкую продолжительную ремиссию заболевания, при хроническом пиелонефрите - через много лет после устранения инфекции мочевых путей. Наконец, терминальная ХПН может быть исходом длительного умеренного повреждения почек, оставшегося после практически полной регрессии острой почечной недостаточности любой этиологии [97].

Показано, что сокращение массы действующих нефронов (МДН), вызванное любой причиной, со временем неизбежно приводит к формированию ХПН. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 25 мл/мин практически неизбежно развитие терминальной уремии, несмотря на наличие или отсутствие активности основного почечного заболевания [7]. Из этого следует, что потеря почечной функции сама по себе влечет за собой дальнейшее ее неуклонное снижение [84].

Повреждение нефронов, функционирующих в условиях уменьшения МДН, связано с гемодинамической адаптацией клубочков к убыли массы паренхимы почек [84]. Структурная и функциональная гипертрофия нефронов в условиях уменьшения МДН была доказана как в клинике, так и в эксперименте. В частности, было установлено, что у доноров почечного трансплантата в течение первых недель после нефрэктомии почечный кровоток и уровень клубочковой фильтрации (КФ) в оставшейся почке возрастает примерно на 40%, так что функция такой почки составляет примерно 70% от предоперационного уровня [97]. У крыс КФ возрастает через 15 часов после односторон-

ней нефрэктомии и в течение 2 недель увеличивается на 40%. Микропункционные исследования на крысах показали, что в основе наблюдаемых сдвигов лежит адаптивный ответ внутрипочечной гемодинамики на уменьшение МДН. Его суть состоит в снижении сопротивления в афферентной и эфферентной артериолах оставшейся части почечной паренхимы. Это приводит к усилению скорости внутриклубочкового плазматока, то есть к гиперперфузии клубочков. Сопротивление в афферентной артериоле снижается значительно больше чем в эфферентной, поэтому гидравлическое давление в капиллярах клубочка увеличивается. Повышение скорости плазматока и внутриклубочкового гидравлического давления способствует гиперфльтрации [92, 105]. Предполагается, что гемодинамические сдвиги могут опосредоваться через механизм обратной канальцево-клубочковой связи, а также простагландины, питуитарные гормоны.

Изменения внутриклубочковой гемодинамики инициируют цепь последующих взаимосвязанных событий: напряжение, натяжение стенки капилляров с нарушением ее целостности и проницаемости, локальным образованием белковых экстравазатов, формированием микротромбов и микроаневризм, повреждением висцерального эпителия, оголением базальной мембраны [7]. Транссудация макромолекул в мезангий приводит к перегрузке и дисфункции мезангиальных клеток.

Механические повреждения неизбежно сопровождаются нарушениями функций клубочковых клеток с высвобождением цитокинов и факторов роста, действие которых стимулирует пролиферацию мезангия, синтез и расширение мезангиального матрикса и, в конечном счете, гломерулосклероз [115].

В последнее время особое внимание ряда исследователей привлечено к гипертрофии клубочков как к фактору, стимулирующему гломерулосклероз [7, 96]. На специальных линиях мышей установлена связь между гормоном роста и гипертрофией клубочков, опережающей развитие склероза мезангия.

Животные, у которых способность к адаптивной гипертрофии после удаления части почечной паренхимы ограничена, отличаются резистентностью к развитию гломерулосклероза.

Однако взгляд на гипертрофию клубочков как на решающий фактор в механизме гломерулосклероза разделяется не всеми авторами.

Важнейшим фактором прогрессирования ХПН в настоящее время признается АГ [47,54]. Механизмы повреждающего действия АГ на почечные клубочки были изучены на различных экспериментальных моделях АГ [4]. Они позволили заключить, что решающее значение в этом процессе играет нарушение внутрпочечной ауторегуляции со снижением тонуса афферентной артериолы. Именно это способствует трансмиссии системной гипертензии на гломерулярное капиллярное русло, гиперперфузии и повышению внутр клубочкового гидравлического давления, что влечет за собой напряжение стенки капилляров, ее повреждение, транссудацию макромолекул, дисфункцию клеток клубочка и высвобождение различных цитокинов и факторов роста и, в конечном счете, гломерулосклероз. Если АГ сопутствует патологии, для которой вообще характерно нарушение внутрпочечной ауторегуляции, трансмиссия системной гипертензии наслаивается на уже имеющиеся гемодинамические сдвиги и, усугубляя повреждение клубочка, ускоряет процессы склерозирования [4, 25, 59]. Именно это происходит при любом снижении МНД. При сохранной, нормальной ауторегуляции внутрпочечной гемодинамики констрикция афферентной артериолы при АГ предупреждает гломерулосклероз. В связи с этим предполагается, что относительно редкое (только примерно в 15% случаев) тяжелое поражение почек при эссенциальной гипертензии человека связано со склонностью этих больных к периферической и внутрпочечной вазоконстрикции с преобладающим повышением тонуса афферентной артериолы [120].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что системная гипертензия ассоциируется с усилением гломерулосклероза только тогда, когда переносится на клубочковую капиллярную сеть [125].

В последние годы особое внимание исследователей привлечено к выяснению значения протеинурии в механизме прогрессирования ХПН [73, 127].

Это связано с ее действием, как на клубочковый, так и на канальцевый аппарат. Повышенное прохождение белка через клубочковый фильтр усугубляет гломерулосклероз, с одной стороны, и инициирует процессы, лежащие в основе тубуло-интерстициального фиброза, с другой стороны [56, 121]. Усиленная трансудация белков плазмы в эндотелиальное и субэндотелиальное пространство приводит к гиалинозу клубочков, а повышенное накопление макромолекул в мезангии сопровождается дисфункцией мезангиальных клеток и его дальнейшим расширением [124]. Конечным результатом этих процессов и является усугубление гломерулосклероза. Тубуло-интерстициальный фиброз, развивающийся вследствие выраженной протеинурии, объясняют повреждением проксимальных канальцев в связи с их повышенной нагрузкой сывороточными белками и усиленной реабсорбции последних [139]. Это сопровождается высвобождением цитокинов, стимулирующих тубуло-интерстициальное воспаление и последующее склерозирование [92]. Возникающий таким образом фиброз интерстиция неизбежно усугубляет прогрессирующий гломерулосклероз [144, 150].

В качестве одного из факторов, стимулирующих гломерулосклероз, в настоящее время рассматривается также гиперлипидемия [97]. Предполагается, что ее действие связано с повышенным прохождением липидов через клубочковый фильтр и, таким образом, не отличается принципиально от имеющего место при формировании гломерулосклероза вследствие протеинурии. Однако этот вопрос находится в стадии изучения.

Каждый из рассмотренных выше факторов имеет бесспорное значение в механизме прогрессирования ХПН. Тем не менее, ни один из них, как правило, не выступает изолировано и не может рассматриваться как единственный, имеющий исключительное значение. Однако любой из них, а чаще всего их комбинация инициируют дисфункцию почечных клеток, следствием которой и является последующий прогрессирующий гломерулосклероз [75].

Литература содержит значительное количество данных, согласно которым снижение почечных функций более тесно коррелирует с тубуло-интерстициальным фиброзом, нежели с гломерулосклерозом [37]. Это касается не только тубуло-интерстициальных нефропатий, но и хронических гломерулонефритов, диабетической нефропатии.

Среди факторов, вызывающих тубуло-интерстициальный склероз, наряду с характером почечного поражения важную роль играют ишемия канальцев [116], а также их гипертрофия в связи с адаптивными процессами, сопутствующими уменьшению МДН [104].

Применительно к канальцевому аппарату морфологическим выражением адаптации является гипертрофия эпителия, главным образом проксимальных канальцев. Она сопровождается внутриклеточным гиперметаболизмом и гиперфункцией эпителия, одним из последствий которых является избыточная продукция свободных кислородных радикалов [97, 134].

Последние, наряду с цитотоксическим действием, обладают также прямым фиброгенным эффектом. Кроме того, одним из проявлений гиперфункции проксимальных канальцев является повышение секреции водородных ионов и синтеза аммония. Повышенная концентрация аммония в канальцевой жидкости может стимулировать систему комплемента, что в свою очередь приводит к лимфо-мононуклеарной инфильтрации интерстиция и его последующему склерозу. Дисфункция канальцевого эпителия, в первую очередь, проксимальных канальцев, играет решающую роль в механизме тубуло-

интерстициального фиброза [92]. Канальцевый эпителий, будучи способным к синтезу широкого спектра цитокинов и факторов роста, в ответ на повреждение или перегрузку отвечает повышенной экспрессией молекул адгезии, усилением синтеза ET-1 и других цитокинов, стимулирующих тубулоинтерстициальное воспаление, гиперпродукцией TGF $\beta$ , индуцирующего повышенный синтез экстрацеллюлярного матрикса и процессы склерозирования [84].

Таким образом, прогрессирование ХПН, как оно представляется в настоящее время, в конечном итоге определяется гломерулосклерозом, тубулоинтерстициальным фиброзом и склерозом внутривисцеральных артерий и артериол. Тесная взаимосвязь всех трех компонентов нефросклероза и определяет течение и прогноз хронических нефропатий [97].

Многочисленные исследования факторов прогрессирования нефропатий позволили установить неспецифические, универсальные для всех нефропатий механизмы прогрессирования почечной недостаточности. Меньшее число исследований посвящено анализу влияния различных факторов на темпы прогрессирования уже развившейся почечной недостаточности. Уточнение этих факторов позволяет прогнозировать темпы прогрессирования ХПН, осуществлять индивидуальную помощь, в конечном счете, влиять на продолжительность жизни пациентов с ХПН [1].

В этой связи, важными факторами прогрессирующего течения ХПН являются: несвоевременная диагностика начальных этапов ХПН, недостаточная коррекция артериального давления (АД), неадекватная фармакотерапия основного заболевания, сопутствующие инфекционно-воспалительные заболевания, вирусные гепатиты В и С, алкоголизм, наркомания [57].

В поддержании АД (и тем самым в усугублении ХПН) может иметь значение применение некоторых лекарственных средств, в частности, индометацина, тормозящего синтез депрессорных простагландинов. Использо-



ние магния сульфата сопровождается развитием гипермагниемии, становящейся дополнительным фактором прогрессирующего течения ХПН. Следует упомянуть аминогликозиды, которые иногда назначаются больным с ХПН по поводу возникновения интеркуррентных заболеваний инфекционной природы. Обладая нефротоксичным действием, аминогликозиды усугубляют морфологические и функциональные расстройства [82].

Существует точка зрения, согласно которой диагностика основного заболевания на стадии ХПН имеет только академический интерес. Однако, клиницистам хорошо известно, что при одной и той же «причинной» патологии ХПН у разных больных протекает с различной скоростью нарастания клинико-лабораторной симптоматики, имеет различную продолжительность от момента диагностики до наступления терминальной стадии. В связи с этим, представляется актуальным выявление факторов, ускоряющих течение уже развившееся ХПН при различных нефропатиях [64]. Среди этих факторов несомненную роль играет характер первичного заболевания почек.

Основную группу заболеваний приводящих к ХПН составляют гломерулонефрит (ХГН) и пиелонефрит, за ними следуют обструктивные нефропатии, диабетический нефросклероз, гипертонические нефропатии, аномалии развития почек и амилоидоз.

ХГН, являясь одной из основных причин ХПН, характеризуется прогрессирующим течением. Сроки наступления ХПН переменчивы и зависят как от формы ХГН, так и от возраста больных, сокращаясь с увеличением последнего [1, 56].

Хронический Пн, как известно, представляет собой вялотекущий, периодически обостряющийся воспалительный процесс и характеризуется многолетним течением. Прогноз при хроническом Пн зависит от стадии патологического процесса, одно- или двустороннего характера поражения и наличия осложнений. В целом при этом заболевании в сравнении с ХГН прогноз луч-

ше и темп развития хронического Пн более медленный. Вероятнее всего, это связано как с более медленным прогрессированием структурного поражения почек при хроническом Пн, так и с возможностью затормозить процесс своевременной и рациональной антибактериальной терапией [1, 94].

К факторам риска ускоренного прогрессирования ХПН при мочекаменной болезни можно отнести диастолическое АД выше 120 мм рт. ст., гидронефроз, суточную протеинурию больше 1 г, а также сочетанное воздействие этих факторов и их комбинации с часто- или непрерывно рецидивирующим течением мочевой инфекции в период ХПН [64].

Высокий относительный риск ускоренного прогрессирования уже имеющейся почечной недостаточности у больных с патологией единственной почки определяется при воздействии следующих факторов: женский пол; артериальная гипертензия; суточная протеинурия более 1 г; часто- или непрерывно рецидивирующий пиелонефрит единственной почки, в том числе в период ХПН; сопутствующие метаболические нарушения: дислипидемия, сахарный диабет [1, 64].

Предикторами ускоренного течения ХПН у больных с поликистозом почек являются эпизоды макрогематурии, суточная потеря белка с мочой более 1 грамма в сутки, хирургические вмешательства на почках [64].

Согласно приведенным литературным данным наглядно видно, что одним из ведущих факторов прогрессирования ХПН, при различных нефропатиях является часто или непрерывно рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей (ИМП).

## **1.2. Роль инфекционного фактора в утрате функции почек, вопросы диагностики**

Инфекции мочевыводящих путей определяются как состояние инфицирования мочевого тракта микрофлорой, которая вызывает его воспаление [79, 101].

Персистирующая или рецидивирующая ИМП у пациентов с анатомически и функционально нормальным мочевым трактом если и ведет к повреждению почечной ткани, то очень редко – не более чем в 10% случаев [106]. Потому очень важно отличать осложненную и неосложненную ИМП [65, 101]. Для диагностики осложненной ИМП необходим хотя бы один из следующих признаков: наличие постоянного катетера; объем остаточной мочи более 100 мл; нарушение оттока мочи, связанное с обструкцией устьев мочевого пузыря, камнями и т.д.; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; азотемии вследствие поражения самих почек; состояние после трансплантации почки [49].

Наличие осложняющих факторов повышает риск прогрессирующего снижения функции почек, развития гнойно-септических осложнений, бактериемии и сепсиса [58].

В настоящее время большое число исследований посвящено течению осложнений ИМП у больных с нарушением уродинамики [26, 85] при камнях различной локализации [49, 79], с наличием постоянного уретрального катетера [140], а также протекающих на фоне сахарного диабета [48, 148], у пациентов после аллотрансплантации почки [69, 99, 147].

В доступной нам литературе встречаются единичные сообщения об особенностях течения ИМП у больных с развившейся почечной недостаточностью, влияние её на течение и прогноз основного заболевания (почечной недостаточности у больных в додиализном периоде ХПН и получающих лечение программным гемодиализом [30, 33, 95].

В терминальной стадии заболевания почек коррекция уропатий и удаление вероятных очагов инфекции особенно важно для пациентов, которым предстоит трансплантация почки [79, 100].

Лечение инфекций мочевыводящих путей с одной стороны проще, чем лечение инфекций других локализаций, т.к. практически всегда возможна их этиологическая диагностика и концентрация антибактериальных средств в моче в десятки раз превышает таковые в сыворотке и других тканях, что является важным условием эрадикации возбудителей. С другой стороны, при осложненных ИМП всегда имеется причина, поддерживающая инфекционный процесс, и в этом случае достигнуть полного клинического или бактериологического излечения сложно [108].

Важным условием эффективности антибактериальной терапии ИМП является создание в моче и тканях почек бактерицидной концентрации антибиотиков [112, 113], что бывает затруднительно у больных с терминальной стадией ХПН вследствие снижения остаточной функции почек (остаточного диуреза) [50].

Залогом эффективного лечения является качественное определение этиологического агента, количественный результат бактериологического исследования мочи и общего анализа мочи. Предпочтительно проводить подсчет лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении в ресуспендированном центрифугате мочи по стандартной методике. Пиурией считается обнаружение при микроскопии 10 лейкоцитов в поле зрения [79].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, в повседневной практике для выявления пиурии также можно использовать тест-полоски, в том числе тест на определение экстразы лейкоцитов, гемоглобиновый и нитрат-редуктазный тесты.

При наличии симптомов поражения мочевыводящих путей пиурия служит важным признаком ИМП [31, 52, 79]. Однако, по мнению М.Франц [101],

ложноположительные результаты при микроскопии более часты, чем при исследовании тест-полоской. На практике эритроциты и лейкоциты, составляющие мочевой осадок, лизируются при рН мочи  $>6.0$ , при низкой осмолярности мочи или когда до исследования мочи проходит много времени. Присутствие нитратов высоко специфично для бактерий, но некоторые патогенные микроорганизмы не восстанавливают нитриты из нитратов, и поэтому этот метод не информативен для выявления энтеробактерий. В некоторых пищевых продуктах содержатся нитриты/нитраты, которые могут влиять на нитрит-тест, то есть результат может быть положительным, хотя ИМП отсутствует [101].

Наличие лейкоцитурии не всегда коррелирует с присутствием бактерий. Поэтому при появлении признаков ИМП посевы мочи должны проводиться без промедления [3, 11, 86].

Как и при других заболеваниях инфекционной природы, при ИМП требуется изучение микробной флоры ответственной за развитие микробно-воспалительного процесса [136]. Первоочередной задачей остается оценка значимости различных возбудителей в возникновении и прогрессировании ИМП [29, 40]. Согласно многочисленным литературным данным, ведущим этиологическим агентом, инфицирующим мочевые пути и почки, являются представители семейства Enterobacteriaceae: *E. coli*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*; *Pseudomonas aeruginosa* [11, 78, 93]. Возбудителями могут быть также *Staphylococcus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans* [111].

Согласно рекомендациям ВОЗ все наиболее часто встречающиеся патогены разделены по уровню приоритетности [52]:

-Патогены высокого уровня приоритетности: кишечная палочка, другие энтеробактерии, энтерококки, сапрофитный стафилококк;

-Патогены среднего уровня приоритетности: псевдомонады и другие неферментирующие бактерии, другие стафилококки;

-Патогены низкого уровня приоритетности: микобактерии туберкулеза, *Candida albicans*.

Если обратимся к современной американской справочной литературе, то окажется, что важнейшими возбудителями осложненных ИМП являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и энтерококки [149].

Данные по процентному соотношению микроорганизмов, явившихся причиной ИМП, несколько отличаются в разных регионах России. Так по данным Л.С. Страчунского [78] в Смоленске распространенность *E. coli* составила 90,6%, *Klebsiella pneumoniae* - 6,4%, *Klebsiella oxitoca* - 1%, *Proteus mirabilis* - 1,7%, *Proteus spp.* - 0,3%; в Москве - *E. coli* - 80,8%, *Klebsiella pneumoniae* - 13,1%, *Klebsiella oxitoca* - 2,3%, *Proteus vulgaris* - 0,7%; в Новосибирске *E. coli* - 100%.

Имеются данные о существенном изменении этиологической структуры ИМП у разных групп пациентов [89]. Как видно из таблицы 1, этиология ИМП у госпитальных пациентов существенно отличается от амбулаторных.

В педиатрической практике этиологическая структура возбудителей ИМП выглядит несколько иначе. Так частота высеваемости *E. coli* составляет от 41% до 77% в Московской области, 62% в г. Омске; клебсиеллы от 2% до 17%, *Pseudomonas aeruginosa* - 1,9% - 13,6%, *Staphylococcus aureus* от 0,7 до 15,7% в Московской области; распространенность стафилококков в г. Омске достигает 31% [6, 15, 27]. Зарубежные исследователи дают более высокий процент обнаружения *E. coli* в моче - 80 - 86%, протей высеивается лишь в 5 - 8% случаев [148].

ИМП в детской нефрологии относятся к числу пограничных с урологической патологией. И это может служить объяснением несовпадающих ре-

зультатов клинического, бактериологического и лабораторного исследований у специалистов и клиник в различных регионах и странах [42].

В различных регионах мира происходит накопление сведений о характере бактериальной флоры при различных вариантах инфекции мочевой системы. По мере изучения особенностей воспалительной реакции становится очевидным, что в определенные периоды заболевания выявить микробную флору в моче не удается. В развитии микробно-воспалительного процесса мочевой системы могут принимать участие условно-патогенные бактерии [29], возможна контаминация двух и более патогенных микроорганизмов, способствующих прогрессированию заболевания [112]. В последнее десятилетие обратили внимание на возможность развития инфекционного процесса в мочевых путях в связи с влиянием хламидийной, уреоплазменной инфекции [79]. Особую главу воспалительных заболеваний составляет кандидоз мочевыводящих путей [43].

Одним из важных критериев оценки результатов бактериологического исследования мочи является определение числа колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1мл мочи. Степень бактериурии позволяет дифференцировать инфекционный процесс в мочевых путях или почках от контаминации мочи представителями нормальной флоры человека [52]:

- степень 1 -  $\leq 10^3$  КОЕ/мл мочи: отсутствие воспалительного процесса;
- степень 2 -  $10^4$  КОЕ/мл мочи: сомнительный результат, исследование рекомендуется повторить;
- степень 3 -  $\geq 10^5$  КОЕ/мл мочи: наличие явного воспалительного процесса.

Однако в последнее время данная трактовка степени бактериурии ставится под сомнение. Некоторые эксперты полагают, что нельзя недооценивать «малую бактериурию» [101].

Еще в 1993 году С.М. Kunin и соавторы, В. Arav-Boger и соавторы в своих работах высказали предположение, что у большинства больных при бактериурии от  $10^2$  до  $10^4$  КОЕ/мл микрофлора типична для ИМП (кишечная палочка, стафилококк сапрофитный и другие). Ими было предложено несколько теорий, объясняющих феномен «малой бактериурии».

Во-первых, вероятно, бактериурия менее  $10^5$  КОЕ/мл отражает начальный этап ИМП, и поэтому у больных с клиническими проявлениями ИМП микробиологический критерий следует понизить до  $> 10^2$  КОЕ/мл.

Во-вторых, вследствие большого приёма жидкости и большого диуреза может наблюдаться низкая бактериурия (бактериурия разведения).

В-третьих, низкая бактериурия может быть связана с медленным ростом некоторых уропатогенных штаммов, таких как стафилококк сапрофитный.

В 2001 году рабочей группой по исследованию ИМП при Управлении здравоохранения Европейской ассоциации урологов определены критерии значимой бактериурии [79]:

1.  $\geq 10^3$  уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у женщин с острым неосложненным циститом;
2.  $\geq 10^4$  уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у женщин с острым неосложненным пиелонефритом;
3.  $\geq 10^5$  уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у женщин или  $10^4$  уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у мужчин с осложненной ИМП.

Любое количество бактерий в моче, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря, считается значимой бактериурией [79, 126].

Несмотря на существование различных концепций оценки степени бактериурии, современное состояние проблемы свидетельствует о необходимости учитывать клинические данные при оценке результатов бактериологического исследования [114].



Эффективная антибактериальная ИМП невозможна без определения чувствительности патогенов к противомикробным препаратам [93, 110].

Основными требованиями, предъявляемыми к методам определения чувствительности, является достоверность результатов. Достоверность подтверждается параллельным тестированием контрольных штаммов, которые представляют собой генетически стабильные микроорганизмы с определенным фенотипом чувствительности к антибиотикам. Если значение диаметров зон или минимальная подавляющая концентрация (МПК) этих штаммов попадают в определённые пределы, то полученные результаты можно учитывать и интерпретировать для клинического использования [60]. Согласно полученным результатам, микроорганизм относят к одной из трех категорий: чувствительный, с промежуточной резистентностью или резистентный. Такая характеристика является достаточно условной и должна оцениваться с двух позиций - микробиологической и клинической. При получении результатов определения чувствительности возбудителя необходимо проводить интерпретационную оценку. Поэтому в набор для тестирования необходимо включать не только конкретный интересующий клинициста препарат, но и антибиотики, позволяющие выявить приобретенную резистентность у микроорганизма. На основании полученной антибиотикограммы проводят конструирование генотипа и фенотипа исследуемого штамма. Затем после сопоставления фактически полученных данных и вероятного фенотипа микроорганизма, корректируют результаты определения чувствительности и дают рекомендации по терапии [60, 79].

Существуют большие трудности при проведении антибактериальной терапии осложненных ИМП [49, 108, 117]. Главной проблемой является постоянный рост резистентности возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящей системы к широко применяемым антибактериальным средствам, что заставляет клиницистов искать новые антибиотики,

активные в отношении устойчивых микроорганизмов. Особенно быстро развивается резистентность нозокомиальных штаммов микроорганизмов, что обуславливает особые трудности лечения тяжелых госпитальных инфекций [80, 89, 110], которые часто встречаются в отделениях гемодиализа.

Главный фактор развития резистентности микроорганизмов - бесконтрольное применение антимикробных препаратов [78, 111].

Несмотря на то, что в некоторых странах состояние антибиотикорезистентности несколько улучшилось благодаря совершенствованию тактики назначения лекарственных средств [93], в большинстве стран уровень устойчивости по-прежнему неуклонно растет [88].

Один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности – продукция энтеробактериями  $\beta$  – лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) [87, 118].

Эффективность выявления устойчивости, связанной с продукцией БЛРС, с помощью традиционных методов остается крайне низкой. В связи с этим Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Научно-методическим центром Министерства здравоохранения РФ по мониторингу антибиотикорезистентности были разработаны методические рекомендации (2001) по использованию специальных фенотипических методов выявления БЛРС, описаны их преимущества и ограничения.

Термин « $\beta$ –лактамазы расширенного спектра действия» объединяет большое число бактериальных ферментов, которые отличаются способностью расщеплять оксиимино-лактамы (цефалоспорины III - IV поколений и азтреонам) наряду с пенициллинами, ранними цефалоспоридами и проявляют чувствительность к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобак-

таму) [122]. Большинство БЛРС являются производными широко распространенных плазмодно кодируемых пенициллиназ TEM-1, TEM-2, SHV-1.

Характерную для БЛРС активность могут проявлять и некоторые другие плазмидные  $\beta$ -лактамазы, например ферменты CTX-M и OXA-типа (последние в меньшей степени подавляются clavulanовой кислотой), а также видоспецифические хромосомные  $\beta$ -лактамазы *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris* и *Citrobacter diversus*. Вопрос о возможности включения видоспецифических  $\beta$ -лактамаз в группу БЛРС пока остается спорным.

Наиболее частыми продуцентами БЛРС являются нозокомиальные штаммы *Klebsiella* spp. [119], в меньшей степени - *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*. Реже продукция БЛРС отмечается у других представителей семейства Enterobacteriaceae, а также у некоторых неферментирующих грамотрицательных палочек, включая *Pseudomonas aeruginosa* [87].

Встречаемость БЛРС у нозокомиальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* составляет в разных странах от 7 до 75%. В отдельных стационарах лечебно-профилактических учреждений России (Казнь, Новосибирск, Ставрополь, Томск) частота выявления этих ферментов у клебсиелл достигает 90%.

Данные многочисленных исследований показывают, что продукция БЛРС приводит к формированию устойчивости ко всем пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам и часто является причиной их клинической неэффективности [93].

При тестировании стафилококков важно выявить метициллин-резистентные штаммы [131]. Их необходимо расценивать как резистентные ко всем  $\beta$ -лактамам, независимо от результатов лабораторного тестирования.

Подробно методы выявления БЛРС будут описаны во второй главе диссертации.

Клиническая интерпретация результатов определения чувствительности позволяет обосновано проводить выбор оптимальной антибактериальной терапии и избежать ошибок при лечении конкретного больного [89].

Такую оценку необходимо проводить в каждом стационаре, что позволит формировать политику применения антибиотиков с целью предотвращения селекции резистентных бактерий и сохранения активности антибиотиков [93, 110].

Во многих странах мира проводится мониторинг резистентности микроорганизмов [129]. В этой связи представляется, что наиболее эффективные мероприятия по сдерживанию распространения антибиотикорезистентности должны быть направлены на микробные популяции в целом. Осознание этого факта отражено в ряде документов, принятых международными и национальными организациями. К важнейшим из них относятся [88]: «Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию антибиотикорезистентности», 2001 год; «План деятельности общественного здравоохранения по борьбе с антибиотикорезистентностью», предложенный Американским обществом микробиологов и рядом ведомств США, 2000 [133]; «Копенгагенские рекомендации», принятые странами Европейского союза, 1998 год.

Во всех перечисленных документах в качестве одного из важнейших мероприятий, необходимых для сдерживания распространения устойчивости и предотвращения негативных последствий этого явления, рассматриваются исследования распространения антибиотикорезистентности [78]. В последние годы подобная работа осуществляется и в России [6, 21].

Часто в ходе мониторинга объединяются данные различных стационаров и даже целых регионов. По мнению М.С. Игнатовой [31], создание единого протокола диагностики и лечения ИМП у детей обязательного для использования в различных регионах России, должно помочь свести к необходимому минимуму исследовательские и терапевтические мероприятия у детей не-

зависимо от места жительства. Однако большинство авторов полагают, что это полезно только для оценки общих тенденций в изменениях структуры возбудителей и их резистентности к антибиотикам, так как при этом теряются особенности отдельных учреждений, связанные с различиями в специализации, тактике лечения, контингентов больных [15, 80].

По мнению Л.С. Страчунского, различие в профилях антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных у пациентов из различных городов, возможно связано со спектром применяемых в том или ином регионе антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний мочевыводящих путей [78].

Микрофлора пациентов с осложненными ИМП в независимости от того, где они возникли – в больнице или в не её, характеризуется высокой резистентностью к антибиотикам. С эти связывают высокую частоту неэффективности лечения, особенно в случаях невозможности устранения очага инфекции [45,49]. Наличие резистентности у возбудителя само по себе может служить основанием для определения инфекций как осложненной.

Антибактериальная терапия осложненных ИМП с учетом тяжести состояния пациента должна начинаться сразу после установления диагноза, т.е. проводиться в режиме эмпирической антибактериальной терапии [130]. Эмпирическая терапия подразумевает выбор антибиотиков, которые являются активными в отношении наиболее актуальных возбудителей ИМП [89]. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов (2001), у тяжелых пациентов рекомендуется терапия фторхинолонами, аминопенициллинами с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз, цефалоспорины третьего поколения и аминогликозидами, в форме парентерального применения [79]. При неэффективности этой терапии или в случае подозрения на тяжелую инфекцию, вызванную резистентной флорой, рекомендуется выбирать препараты, активные в отношении *Pseudomonas spp.*, т.е. фторхинолоны [76, 77], аминопенициллины с ингиби-

торами β-лактамаз, цефалоспорины третьего поколения, цефалоспорины четвертого поколения или карбапенемы [21]. В качестве компонента комбинированной терапии могут применяться аминогликозиды. В зарубежной справочной литературе [128, 142] указаны основные препараты: ампициллин + гентамицин, пиперациллин/тазобактан или тикарциллин/клавуланат, карбапенемы, альтернативные препараты: фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) [145].

Таким образом, американские авторы исключают из лечения больных осложненными инфекциями все цефалоспориновые антибиотики, причем эти рекомендации не изменяются с 1998 года.

Имеются предложения дифференцировать эмпирическую антибактериальную терапию госпитальных ИМП в зависимости от тяжести состояния пациента [89, 109, 137]. Для лечения больных в отделениях общего профиля рекомендуется применение фторхинолонов внутривенно или внутрь, гентамицина, цефалоспоринов третьего поколения. Для лечения больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии спектр препаратов более широк: цефалоспорины третьего и четвертого поколения, фторхинолоны внутривенно, защищенные пенициллины, карбапенемы [45].

Как видно из представленных данных, отечественные авторы отводят цефалоспоринам важное место в лечении осложненных ИМП. Причем спектр антибактериальных препаратов, предлагаемых отечественными авторами у госпитализированных больных соответствует или превосходит спектр антибактериальных препаратов, рекомендуемых зарубежными авторами для лечения осложненных ИМП.

Необходимо отметить, что для эмпирической терапии осложненных ИМП обычно применяются препараты, активность которых в отношении актуальных возбудителей составляет не менее 85%, поэтому представленные в таблице 2 препараты, соответствуют этому критерию. Как оказалось, учет

особенностей возбудителей осложненных ИМП в сочетании с данными мониторинга их чувствительности у нас в стране и за рубежом позволяет использовать всего несколько препаратов: в качестве монотерапии может быть использован имипенем, в качестве комбинации – цефтазидим и ванкомицин. Кроме того, в комбинации с цефалоспоридами третьего и четвертого поколений могут быть использованы аминогликозиды [89].

Учитывая возможность неблагоприятного прогноза заболевания у больных с осложненными ИМП – развитие уросепсиса [138], необходимо своевременно перейти на целенаправленную антибактериальную терапию, после получения данных микробиологического исследования и антибиотикорезистентности выделенного штамма [49, 89].

Анализ современной литературы указывает на высокую вариабельность этиологии инфекции и резистентности возбудителей [93, 112] ИМП у пациентов с урологической патологией и практически не встречаются работы посвященные особенностям этиологии, течения и прогноза ИМП на фоне ХПН.

С точки зрения эффективности терапии многие рекомендации по применению антибактериальных препаратов требуют критической переоценки [111]. Предполагая даже самое небольшое преимущество при использовании антибиотика, следует сопоставить его с возможным риском развития резистентности и экономическими затратами [88, 112]. Именно поэтому многие годы остается спорным вопрос о необходимости антибиотикопрофилактики.

В настоящее время отмечается недостаток доказательств выбора оптимальных сроков продолжительности курсов антибиотикопрофилактики хронических ИМП.

При частых обострениях ИМП общепринятым подходом является назначение ежемесячных профилактических курсов (1 – 2 недели) антибактериальными препаратами [108, 113]. Рекомендуется прием низких доз антибио-

тиков один раз в сутки на ночь. Другие авторы [53] полагают, что наиболее оптимальным является короткий курс противорецидивного лечения [132].

Однако в настоящее время нет убедительных данных о снижении частоты рецидивирования ИМП на фоне проводимых курсов антибиотикопрофилактики. Кроме того, следует учитывать, что профилактическое применение антибиотиков способствует селекции устойчивых штаммов микроорганизмов [78]. Тем более следует признать необоснованным профилактическое назначение антибиотиков у больных пожилого возраста и пациентов с постоянным мочевым катетером, так как риск осложнений терапии значительно превышает потенциальную пользу [111]. Гораздо более оправданным видится проведение терапии направленной на коррекцию иммунных нарушений, которые имеют существенные сдвиги у пациентов с рецидивирующими ИМП.

### **1.3. Иммунный гомеостаз у пациентов с ХПН**

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о дисбалансе иммунологической реактивности у больных с рецидивирующими ИМП [9, 24]. Анализ неспецифической резистентности выявил значительное ослабление системы неспецифической защиты: снижение фагоцитарной способности нейтрофилов и окислительно-восстановительных процессов в них [32]. Результаты исследований свидетельствуют о значительном снижении содержания Т-лимфоцитов (CD3 и CD4-клеток) [41]. Дефицит данных клеток приводит к нарушению синтеза ряда интерлейкинов. Снижение CD8-клеток говорит о падении киллерного эффекта клеточного звена иммунитета. Со стороны гуморального иммунитета ответ на бактериальную инфекцию не адекватен. Уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M на манифестацию инфекции остается неизменным. И как следствие данных нарушений наблюдается депрессия фагоцитоза и активности системы комплемента [63].



ХПН характеризуется изменениями иммунного гомеостаза, которые продолжают нарастать в процессе прогрессирования ХПН. Между тем данные литературы по этому вопросу не многочисленны и достаточно противоречивы [84]. По данным С.И. Рябова, при развитии ХПН уже на первой стадии характерны смещения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов, которые заключаются в уменьшении содержания CD6 при нормальном содержании CD5, и изменение соотношения CD4/CD8, наступающие в результате увеличения продукции супрессорной компоненты. При исследовании интерлейкинов (ИЛ)-1 и ИЛ-2 в плазме больных с ХПН выявлено снижение их продукции. Выявлена тенденция к увеличению количества В-клеток. Так же установлено достоверное уменьшение их функциональной активности в реакции бласттрансформации (РБТ) на митоген лаконаса. При изучении системы гуморального звена иммунитета у больных ХПН выявлено повышение уровня IgA, снижение IgM.

В ходе клинических исследований выявлена морфо-функциональная нестабильность мембран лимфоцитов [17], которая нарастает по мере ухудшения функции почек и увеличения гиперлипเปอร์оксидации. Закономерным исходом этого процесса является преждевременная деструкция лимфоцитов, лимфопения.

При определении фагоцитарной активности полиморфонуклеаров установлено, что у больных с консервативно-курабельной и терминальной стадиями ХПН спонтанная и стимулированная фагоцитарная активность нейтрофилов выше, чем в общей популяции [18]. Причем фагоцитарная активность полиморфонуклеаров выше у больных терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, в отличие от таковой у больных с консервативно-курабельной стадией ХПН. При этом у больных находящихся на программном гемодиализе более 12 месяцев, фагоцитарная активность нейтрофилов ниже таковой у больных находящихся на гемодиализе меньше года. Наиболее

вероятно это связано с некоторым снижением уремической интоксикации и с другой стороны это может быть обусловлено истощением иммунной системы на фоне терминальной ХПН [16, 17, 18].

У пациентов находящихся на лечении программным гемодиализом наблюдается уменьшение соотношения основных субпопуляций лимфоцитов в пользу увеличения супрессоров на фоне уменьшения Т-хелперной компоненты [22], низкой функциональной активностью лимфоцитов в РБТ, стабильно низкой концентрацией ИЛ, моноцитопенией и общей лимфопенией. Все это создает ситуацию иммуносупрессии.

Это состояние иммунной системы наиболее ярко наблюдается у больных через 2 года от начала гемодиализа до 4 лет. В этот же период отмечается наибольшая частота гиперкомплементемии, снижение уровня Ig до нижней границы нормы [84].

Все эти факты приводят к развитию вторичного иммунодефицита.

#### **1.4 . Подходы к терапии рецидивирующих ИМП у больных с ХПН**

Несмотря на прогресс и успехи современной медицины, ИМП, включая хронический пиелонефрит, встречаются у каждого двадцатого жителя планеты [5]. Самой сложной проблемой нефроурологии при этом является рецидивирование заболевания, которое по данным Н.А. Лопаткина (2000), в последние годы достигает 50% и, как правило, связано с реинфицированием.

Существует большое количество схем лечения, в основе которых лежит, прежде всего, борьба с инфекционным агентом [107]. Лечение антибиотиками приводит к снижению образования антител, в результате чего инфекционный процесс сопровождается слабым иммунным ответом и неспособностью самостоятельно нейтрализовывать инфекционный агент. Поэтому целесообразно проводить иммунокорректирующую терапию, направленную на восстановление нарушенных звеньев иммунитета [10, 39, 41, 62].

В настоящее время в литературе описаны схемы лечения ИМП с использованием иммунокорректоров: оксиметацила [44], эхинацеи пурпурной [66], пектина [71], полиоксидония [68], спленоида [41], вместе с тем, в доступной литературе практически не встречается сведений о коррекции иммунных нарушений у больных с рецидивирующими ИМП на фоне ХПН. Создание оптимальной схемы лечения данной группы пациентов является одной из главных задач современной нефрологии.

В этой связи одним из перспективных направлений является поиск биологически активных производных мурамилдипептида (МДП) – компонента пептидогликана клеточной стенки ряда бактерий [34]. Аналоги МДП присутствуют в организме животных и человека в малых количествах, оказывая нейро- и иммунорегуляторные эффекты. Область применения этих веществ – это модуляция иммунных реакций, в частности стимуляция противоопухолевого, противоифекционного иммунитета и индуцирование синтеза ряда цитокинов [36, 55]. В настоящее время синтезировано несколько десятков производных МДП. Некоторые из них проходят клиническое испытание, другие уже применяются в России и за рубежом [46].

Одним из направлений в создании иммуностропных лекарственных средств мурамилдипептидной природы была разработка липофильных производных МДП. Разрешение на медицинское применение имеют два препарата этого ряда: ромуртид в Японии и ликолипид в России [102].

Ликолипид в низких и средних дозах усиливает поглощение бактерий фагоцитами, образование последними активных форм кислорода, килинг микробов, стимулирует синтез ИЛ-1 и фактора некроза опухолей (ФНО). Последний активизирует В- и Т-лимфоциты, следствием чего является усиление антителообразования. Одним из основных показаний к назначению ликолипида являются урогенитальные инфекции [2].

Однако исследования, активно проводимые в данном направлении, позволили установить, что амфифильные аналоги эффективнее проникают через биологические мембраны. При этом амфифильные  $\beta$ -гликозиды, в частности  $\beta$ -гептилгликозид-МДП, обладает и большей биологической активностью, чем препараты, обладающие длинным липофильным «хвостом». Гидрофильные мурамилпептиды также уступают в иммуностропной активности амфифильным [13, 72].

Наиболее изученным на текущий момент из указанных гликозидных дериватов является  $\beta$ -гептилгликозид-МДП (Глимурид). В широком диапазоне доз препарат стимулирует пролиферацию лимфоцитов, усиливает цитотоксическую активность естественных киллеров, активизирует генерацию аллоспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулирующих продукцию ИЛ – 1 и ФНО перитонеальными макрофагами.

Важными свойствами Глимурида является его низкая токсичность и хорошая усвояемость [35].

Однократный профилактический приём препарата (0,1 мг/кг) предотвращает на 80% гибель экспериментальных животных зараженных культурой *Salmonella typhi*. Так же выявлена высокая эффективность применяемого *regos* Глимурида, сопоставимая с действием антибиотиков, в лечении генерализованных бактериальных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [72, 74]. Экспериментальные следования показывают, что благодаря иммуномодулирующим эффектам, Глимурид в виде монотерапии и профилактики снижает выраженность воспалительных изменений в почечной паренхиме [13]. Максимальный эффект иммуномодулятор оказывает в комплексе с антибиотиком, что выражается в существенном снижении признаков воспаления и быстром разрешении патоморфологических изменений [74]. Эти результаты требуют подтверждения в клинике в ходе рандомизированных клинических исследований, с тем, чтобы

иметь основания рекомендовать терапию этим препаратом для широкого клинического применения.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины Сибирского государственного медицинского университета (ректор – член-корр. РАМН, профессор В.В.Новицкий), на базе отделения хронического гемодиализа Областной клинической больницы города Томска (главный врач – заслуженный врач РФ Б.Т.Серых).

#### 2.1. Общая характеристика больных

Для решения поставленных перед научным исследованием задач, было обследовано 100 пациентов с хронической почечной недостаточностью, наблюдавшихся в отделении хронического гемодиализа с 1999 по 2003 г., из них 70 больных (1-я группа) с терминальной стадией ХПН, получающих лечение хроническом гемодиализом и 30 (2-я группа) – с консервативно - курательной стадией ХПН. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту с пациентами основной группы.

У всех обследованных было получено информированное согласие на участие в научном исследовании.

В исследование не вовлекались пациенты с вторичным характером нефропатии в рамках системных заболеваний соединительной ткани, паранеопластической нефропатией, сахарным диабетом и туберкулезом.

Основными критериями отбора больных в первую группу были показатели креатинина в сыворотке крови более 720 мкмоль/л, во вторую группу – 180 – 720 мкмоль/л.

Больные первой группы получали лечение программным гемодиализом по 4 часа 3 раза в неделю на современных аппаратах «Искусственная почка» Fresenius 4008 (Германия) и Bellco (Италия). В большинстве случаев для проведения гемодиализа использовали бикарбонатный диализирующий раствор -

64,29% случаев (45 человек), ацетатный - 35,71% (25 человек) случаев. Скорость потока диализирующего раствора составляла 500 мл/мин. Скорость потока крови через диализатор – от 250 до 300 мл/мин. К моменту включения в исследование длительность лечения хроническим гемодиализом у пациентов варьировала от 1 до 108 месяцев и в среднем составила 29,51 (10; 48) месяцев.

В исследование были включены больные в возрасте от 16 до 60 лет, средний возраст составил 44,0 (33,0; 52,0) года. Среди обследованных пациентов мужчин было 54%, женщин - 46%. Длительность заболевания (установленная анамнестически с момента постановки диагноза) в среднем составила 9,0 (5,0;17,0) лет.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, стажу заболевания (таблица 1).

Таблица 1

## Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1 группа (n=70)	2 группа (n=30)	P
Возраст (лет)*	43,0 (31,0; 52,0)	48,0 (40,0; 53,0)	0,532
Пол (м/ж)**	40/30	15/15	0,638
Длительность за- болевания (лет)*	11,0 (6,0;18,0)	7,0 (3,0;18,0)	0,081

Примечание: \* - указана медиана, в скобках 25-й и 75-й перцентили; \*\* - число случаев в группе; n – число больных; P – статистическая значимость различия между группами.

В процессе проведения исследования, среди пациентов I группы было выделено 20 человек с частым (более 3 раз в год) обострением инфекции мочевыводящих путей, которым дополнительно к основным исследованиям проводились ежемесячные бактериологические посеvy мочи, углубленное изучение иммунного гомеостаза. Затем методом случайной выборки была вы-

делена группа (10 человек) с целью проведения коррекции иммунных нарушений. Эти больные принимали иммуностимулятор Глимурид по 1 капсуле через день (в день без гемодиализа), в течение 20 дней утром до еды, другие 10 пациентов получали плацебо. Затем через 14 дней выполнялся иммунологический анализ крови, через 6 и 12 месяцев оценивалась частота обострения инфекции мочевыводящих путей.

### 2.1.1. Клиническая характеристика больных

Характер жалоб при ХПН часто неспецифичен, он проявлялся как симптомами поражения почек, так и экстраренальными признаками почечной недостаточности.

Таблица 2

Основные симптомы и признаки заболевания и их частота у обследованных больных (n,%)

Показатель	1 группа (n=70)		2 группа (n=30)		P
	N	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
Одышка	51	72,85	26	86,66	0,195
Нарушение сна	51	72,85	14	46,67	0,021
Слабость	61	88,57	25	83,33	0,523
Снижение аппетита	37	52,85	8	26,67	0,017
Тошнота	30	42,86	6	20,0	0,040
Рвота	19	26,52	4	13,33	0,195
Запоры	33	47,14	12	39,99	0,661
Поносы	23	32,86	11	36,66	0,818
Снижение активности	47	67,15	11	36,66	0,008



Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
Нарушение внимания	28	40,0	5	16,67	0,036
Депрессия	42	60,0	17	56,67	0,826
Нарушение памяти	42	60,0	5	16,67	0,0001
Артериальная гипертензия	33	45,84	15	50,0	0,408
Наличие парестезий	40	57,14	10	33,33	0,049
Коррекция анемии препаратами железа	43	59,72	3	10,71	0,0001
Коррекция анемии стимуляторами эритропоэза	35	50,0	2	7,14	0,0001
Скорригированный анемический синдром (целевой уровень гемоглобина в крови – 100 г/л)	46	65,71	19	63,33	0,823

Примечание: n – число больных; P – статистическая значимость различия между группами.

Как видно из таблицы 2, наиболее часто больные обеих групп предъявляли жалобы на одышку (в 1-й группе – 72,85%, во 2-й группе – 86,66%), общую слабость (1-я группа – 88,57%, 2-я группа – 83,33%), снижение настроения (депрессия) отмечалось у 60,0% больных 1-й группы и 56,67% больных 2-й группы, повышение артериального давления зарегистрировано у 45,84% пациентов 1-й группы и 50,0% пациентов 2-й группы.

Одышка носила смешанный характер и была обусловлена гипергидратацией, проявлениями недостаточности кровообращения вследствие артериальной гипертензии, сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) в 11% случаев.

Наличие синдрома неконтролируемой артериальной гипертензии выявлено у половины обследованных больных 1 группы, что соответствует данным литературы [70]. Особенностью артериальной гипертензии у больных с терминальной ХПН является то, что в определенном проценте случаев (40%) она связана с объемом циркулирующей крови (объем-зависимая). Не всегда стандартные диализные методы (процесс ультрафильтрации) позволяют полностью отказаться от приема гипотензивных препаратов. У пациентов 2-й группы с целью коррекции артериальной гипертензии применялись гипотензивные препараты (главным образом антагонисты кальция,  $\beta$ -блокаторы, «петлевые» диуретики).

У пациентов 1-й группы в 1,5 раза чаще отмечалось нарушение сна, в 2 раза чаще снижение аппетита и тошнота. Наличие парестезий выявлено у 57,14% больных 1-й группы и только у 33,33% больных 2-й группы. Обращает на себя внимание нарушение памяти у 60,0% пациентов 1-й группы и лишь у 16,67% больных 2-й группы.

По результатам проведенного исследования уровень гемоглобина в крови более 100 г/л определялся у 32,85% больных в 1-й группе (средний уровень гемоглобина –  $92,66 \pm 16,18$ ) и у 63,33% во 2-й группе (средний уровень –  $100,17 \pm 19,96$ );  $\chi^2 = 8.160$ ,  $p = 0,05$ . С целью коррекции анемии у пациентов с ХПН применяли современный стимулятор эритропоэза – эпокрин, в сочетании с препаратами железа – венофер и ферум-лек. У пациентов 2-й группы данные препараты использовались значительно реже, чем у пациентов 1-й группы. Необходимость частой коррекции анемии в 1-й группе обусловлена более выраженной степенью нефросклероза, уремической интоксикации, а так же дополнительными кровопотерями во время процедур гемодиализа.

Частота выявления статистически достоверных различий клинических проявлений ХПН у пациентов 1 и 2-й групп не высока благодаря тому, что

больные 1-й группы получали достаточно эффективное (адекватное) лечение хроническим гемодиализом. Из сопутствующей патологии у пациентов 1 и 2-й групп наиболее часто встречались: ЦВБ – 10%, различные формы патологии желудка (язвенная болезнь желудка – 13%, гастрит – 4%) и кишечника – 4%, вирусные гепатиты – 67%.

### 2.1.2. Этиологическая структура заболеваний, послуживших причиной ХПН

Среди заболеваний, послуживших причиной развития ХПН (рисунок 1), наиболее частым был хронический гломерулонефрит – 53% случаев. В 20% случаев причиной ХПН явился хронический Пн. Значительно реже в основе ХПН лежали такие заболевания как поликистоз почек – 16% случаев и аномалии развития мочевыводящей системы – 11% случаев.

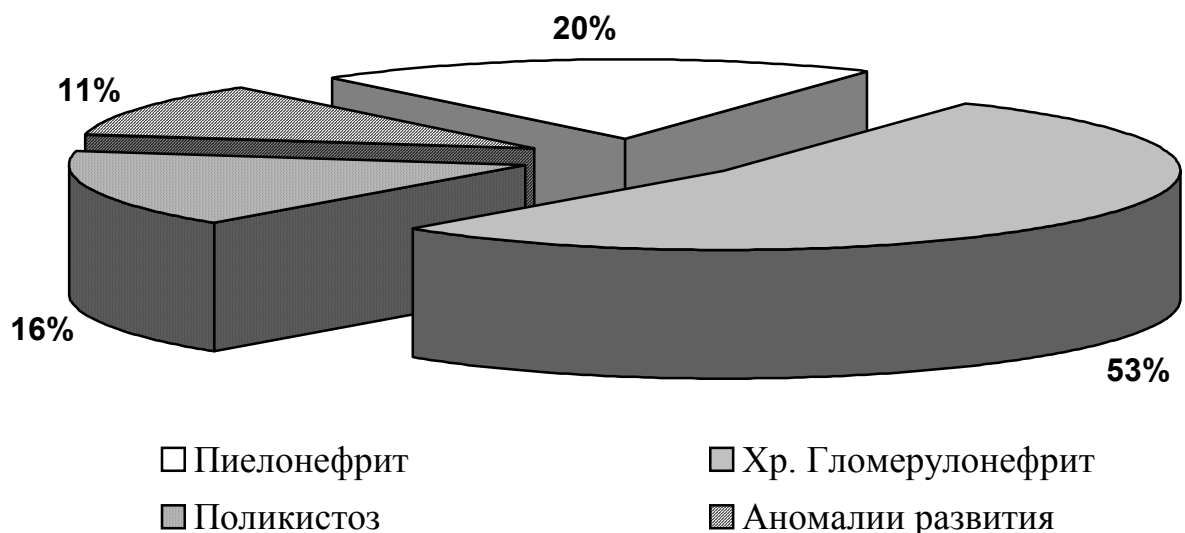


Рисунок 1. Заболевания, послужившие причиной развития ХПН.

Качественно обнаруженные нами межгрупповые различия нозологической структуры ХПН, можно охарактеризовать следующим образом: в первой

группе ведущее место занимают ХГН и поликистоз почек, а во второй – ХГН и хронический Пн (таблица 3).

Отмечено, что пациенты с ХПН, развившейся вследствие ХГН и врожденных аномалий развития мочевыводящей системы (n=64) были в более молодом возрасте 43,0 (30,0; 52,0) года, чем пациенты с хроническим Пн и поликистозом почек (n=36) 51,0 (48,0; 54,0) года; p= 0,0003.

Таблица 3

Нозологические формы, послужившие причиной формирования ХПН у больных 1-й и 2-й группы (n, %)

Нозологическая форма	1-я группа (n=70)		2-я группа (n=30)	
	n	%	N	%
Хронический гломерулонефрит	42	60,0	11	36,67
Хронический пиелонефрит	11	15,71	5	16,67
Поликистоз	9	12,86	11	36,67
Аномалии развития	8	11,43	3	10,0

Примечание:  $\chi^2 = 17,9$ ; P<0,0001. Межгрупповые различия достоверны.

## 2.2. Методы исследования

Всем пациентам проводилось общеклиническое исследование, включающее сбор жалоб, анамнеза с акцентом на частоту обострения инфекции мочевыводящих путей в додиализном периоде и с началом лечения хроническим гемодиализом, физическое обследование. Осуществлялся регулярный контроль артериального давления, суточного диуреза, массы тела.

Проводили клинические анализы крови и мочи, осуществляли подсчет количества лейкоцитов и эритроцитов в 1 мл мочи по А.З. Нечипоренко. Ис-

следование показателей периферической крови проводилось по стандартной методике (Е.А. Кост 1975).

Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводилась с помощью электрокардиографического исследования (ЭКГ) по стандартной методике, трансторакальной эхокардиографии на аппарате SONOS -100 CF (Hewlett-Packard).

Всем больным проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости на аппарате COMBISON 530 (Австрия). Для уточнения степени выраженности гипертензивной ангиопатии сетчатки исследовалось глазное дно.

### **2.2.1. Биохимические методы исследования**

Всем больным и лицам контрольной группы определялась концентрация белка крови (г/л) биуретовым методом, а также белковые фракции (%) электрофорезом на ацетатцеллюлозе. Азотемия определялась по уровню мочевины (ммоль/л) методом Neumann et al. (1977), креатинина (мкмоль/л) методикой Jaffe с диспротеинизацией. Концентрацию электролитов сыворотки крови (калия и натрия) определяли на полуавтоматическом анализаторе EasyLyte фирмы Medica.

### **2.2.2. Исследование иммунного статуса**

Исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета проводилось всем больным и лицам контрольной группы на базе иммунологических лабораторий Областной клинической больницы и лаборатории клинической психонейроиммунологии НИИ психического здоровья Томского научного центра СО РАМН (заведующая лабораторией профессор, доктор биологических наук Т.П. Ветлугина).

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови изучался с использованием набора моноклональных антител против антигенов маркеров клеток иммунной системы. Моноклональные антитела получены от ТОО “Сорбент” (ГНЦ Институт иммунологии МЗ РФ). Лимфоциты выделяли общепринятым методом (M.Gondal et al., 1972) с использованием градиента плотности 1,076 фиколл-пака. Свежую гепаринизированную кровь наслаивали на градиент в соотношении 3:1, центрифугировали со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 35 минут, затем интерфазное кольцо отсасывали, и клетки дважды отмывали раствором Хенкса производства НПО “Вирион” (город Томск). Рабочая концентрация лимфоцитов –  $2 \times 10^6$  кл/мл.

Субпопуляции CD3, CD4, CD8, CD20-лимфоцитов периферической крови определяли флуоресцентным методом с использованием люминисцентного микроскопа (микроскоп ЛЮМАМ – Р36 ЛОМО) по свечению красителя. Метод основан на высокоспецифической реакции антиген-антитело.

Изучение гуморального звена иммунитета – иммуноглобулинов А, G, М (мг/мл) проводилось методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini et al. (1965) с помощью моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов А, G, М и стандарта (этаноловых сывороток, содержащих IgA, IgM, IgG) производства института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, город Москва. Уровень иммуноглобулинов определяли по калибровочной кривой, выражающей зависимость между концентрацией иммуноглобулинов и диаметром колец преципитации, образующихся при внесении исследуемой сыворотки в лунки, вырезанных в агаре, в который предварительно диспергированна моноспецифическая антисыворотка.

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), изучали методом осаждения полиэтиленгликолем (м.м. 6000) на боратном буфере (рН-8,4) по методу I. Rizzo et al (1979). Результат оценивали на спектрофотометре

СФ-26 ЛОМО, использовалась водородная лампа, длина волны 450 нм. Результаты выражали в единицах экстинции.

Фагоцитарная активность (% фагоцитирующих клеток) и фагоцитарное число (ед - количество частиц латекса, поглощенных клеткой) определялись по методу К.А.Лебедева и соавт. (1990); тест нитросинего тетразолия (НСТ) спонтанный и стимулированный (ед) по методу А.Н. Маянского и соавт. (1984).

Количественная оценка уровней ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови проводилась с помощью набора реагентов Pro Con (ТОО «Протеиновый контур», город Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

### **2.2.3. Микробиологическое исследование мочи**

Всем больным бактериологические посевы мочи выполнялись в соответствии с приказом МЗ СССР №535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [60] на базе бактериологической лаборатории ОКБ (заведующая лабораторией врач высшей категории Л.В. Гудкова). Л.В. Гудкова несколько лет является членом Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, которая в свою очередь, входит в состав Европейского общества микробиологов.

Забор мочи проводился после тщательного туалета наружных половых органов кипяченой водой с мылом или 0,5% раствором марганцевокислого калия, в середине мочеиспускания (средняя порция мочи) в стерильную ёмкость с крышкой в количестве 10-15 мл.

Степень бактериурии (количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл мочи) определялось методом секторных посевов мочи на чашку Петри с

питательным агаром Эндо. Чашки инкубировались при температуре +37<sup>0</sup>С 18-24 часа, после чего подсчитывали число колоний, выросших в разных секторах. Выделенные микроорганизмы идентифицировались с помощью тест-систем Lachema (Чехия).

При интерпретации полученных данных учитывался комплекс признаков:

- степень бактериурии;
- вид выделенного микроорганизма;
- повторность его выделения в процессе заболевания;
- присутствие в моче монокультуры или ассоциации микроорганизмов.

Для оценки результатов количественных тестов мочи - общего микробного числа (ОМЧ измеряемого в КОЕ в 1 мл мочи) использовались рекомендации ВОЗ [52]:

- обнаружение более 10<sup>4</sup> бактерий в 1 мл мочи свидетельствует о «вероятном отсутствии» инфекции мочевого тракта (категория 1);
- обнаружение 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> бактерий в 1 мл мочи является серьезным основанием для предположения о наличии инфекции мочевого тракта у пациентов с симптомами болезни или лейкоцитурией (категория 2);
- обнаружение более 10<sup>5</sup> бактерий в 1 мл мочи является серьезным основанием для предположения о наличии инфекции мочевого тракта у всех пациентов, включая женщин без симптомов болезни (категория 3).

В последнее время данная трактовка степени бактериурии была поставлена под сомнение: некоторые эксперты полагают, что выявление 10<sup>4</sup> и даже менее микроорганизмов в 1 мл мочи является адекватным индикатором инфекции [101]. Поэтому в некоторых случаях критериями обострения инфекции мочевыводящих путей считали бактериурию  $\geq 10^3$  уropатогенов в 1 мл мочи при наличии лейкоцитурии и клинических симптомов.



У части пациентов (n=5) при наличии лейкоцитурии и клинических симптомов болезни идентифицировать микроорганизмы не удавалось, этим больным проводилось определение в крови специфических антител класса IgG к хламидиям, уреоплазмам, микоплазмам, цитомегаловирусам, трихомонадам, вирусу простого герпеса в иммунологической лаборатории центра планирования семьи и репродукции Областной консультативной поликлиники.

Бактериологические посевы мочи выполнялись больным первой и второй групп в момент включения в научное исследование, в период обострения инфекции мочевыводящих путей, а также во время госпитализации в отделение не зависимо от её причины.

#### **2.2.4. Определение чувствительности уропатогенов к антибиотикам**

Определение чувствительности выделенных из мочи микроорганизмов проводили в бактериологической лаборатории Областной клинической больницы г. Томска к антибактериальным препаратам, указанным в таблице 4.

Микроорганизмы и антибактериальные препараты, к которым проводилось определение чувствительности

Стафилококки	Пенициллин, ампициллин, эритромицин, оксациллин, линкомицин, цефазолин, клиндамицин
Энтерококки	Ампициллин, пенициллин, цiproфлоксацин, офлоксацин, ванкомицин, норфлоксацин
энтеробактерии	Ампициллин (амоксициллин), цефуросим, цефаклор, цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим, цефаперазон, тетрациклин, гентамицин, амикацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, имипинем, меропинем
Псевдомонады	Цефтазидим, цефаперазон, имипинем, меропинем, цiproфлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, карбенициллин, гентамицин, амикацин
неферментирующие грамотрицательные бактерии	Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, имипинем, цефаперазон, цiproфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, гентамицин, амикацин
Стрептококки	Пенициллин, клиндамицин, офлоксацин, эритромицин (азитромицин, кларитромицин)

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) препарата – соответствующую терапевтической концентрации антибиотика в организме, определяли диско-диффузионным методом (метод Керби-Бауэра) на агаре Мюллера-Хинтона (BBL, США), согласно рекомендациям Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США) [135]. Диски с антибактериальными препаратами были получены от фирм производителей: Hi-Media (Индия), Pfaizer (США), BBL-Cristall (США), АБОЛМЕД (Россия), НИЦФ (Санкт-Петербург).

Зоны чувствительности вокруг дисков для каждого антибактериального препарата расценивали по индивидуальным таблицам интерпретации.

Контроль качества определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили в соответствии с теми же штаммами и стандартами.

В сомнительных случаях чувствительность микроорганизмов к антибиотикам подтверждали методом серийных разведений (коммерческие тест-системы «стрипы», представляющие собой набор тех или иных антибиотиков, представленных в двух концентрациях) в научно-исследовательском институте антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии.

Учитывая хорошо описанный в специальной литературе [78, 88] феномен непрерывного роста резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, одним из наиболее распространенных механизмов которой является продукция  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), специальные методы выявления последних использовались у следующих микроорганизмов:

- всех нозокомиальных штаммов *Klebsiella* spp. и *E. coli*;
- любых штаммов энтеробактерий, которые по данным предварительного тестирования проявили пониженную чувствительность к одному из цефалоспоринов III поколения.

Метод, применяемый для обнаружения продукции БЛРС (метод «двойных дисков»), представляет собой вариант классического диско-диффузионного метода определения чувствительности и заключается в выявлении расширенной зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска, содержащего клавулановую кислоту (синергизм отмечается в участке пересечения зон диффузии двух дисков, расположенных на небольшом расстоянии друг от друга).

Постановка теста: для приготовления инокулюма используют чистую суточную культуру исследуемого микроорганизма. Несколько колоний стерильным тампоном переносят в пробирку с 3 мл стерильного физиологического раствора. Взвесь бактериальных клеток доводят до мутности 0,5 по Мак Фарланду и наносят стерильным ватным тампоном на поверхность агара Мюллера-Хинтона в трех разных направлениях.

Через 5-10 минут инокулирования на подсохшую поверхность агара накладывают диски с антибиотиками: в центре – диск, содержащий клавулановую кислоту, обычно в виде комбинации амоксициллин/клавулат (20/10 мкг), по бокам от него на расстоянии 20 и 30 мм между центрами дисков – диски с цефтазидимом (30 мкг) и цефотаксимом (30 мкг). Чашки инкубируют в термостате при температуре 35°C в течение 18-20 часов. Параллельно с анализом испытуемых культур исследуют контрольные штаммы.

Учет и интерпретация результатов: расширение зоны подавления роста между одним или несколькими дисками с оксимино- $\beta$ -лактамами и диском, содержащим клавулановую кислоту, указывает на наличие БЛРС (рисунок 3).

Независимо от абсолютных значений диаметров зон подавления роста штаммы, продуцирующие БЛРС, рассматриваются как устойчивые ко всем пенициллинам, цефалоспорином (за исключением цефамицинов) и монобактамам.

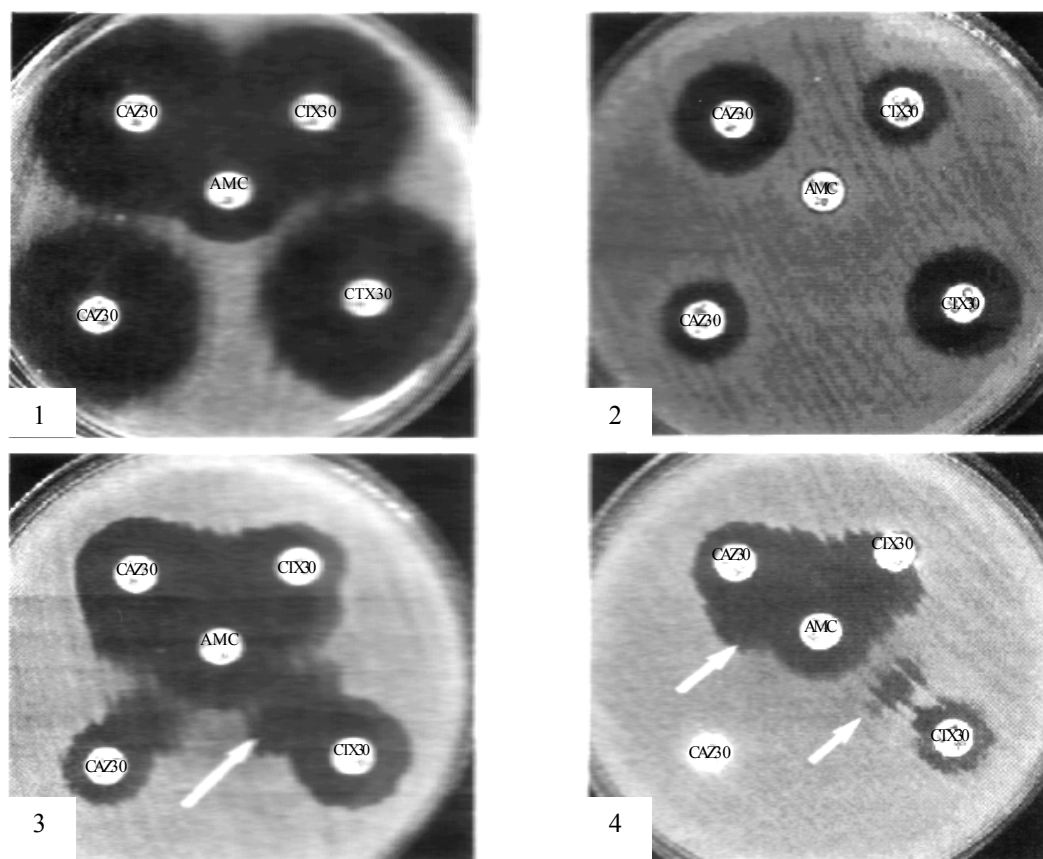


Рисунок 3. Выявление продукции БЛРС с помощью метода «двойных дисков» [87].

Обозначения дисков: AMC - амоксициллин/клавулановая кислота (20/10 мкг), CAZ - цефтазидим (30 мкг), CTX – цефтазидим (30 мкг). Отрицательные результаты (БЛРС-): 1-*E.coli*, 2 – *E.cloacae*. Положительные результаты (БЛРС+): 3-*K.pneumoniae* (SHV-2), 4- *K.pneumoniae* (SHV-5).

### 2.2.5. Бактериологический анализ фекалий

С целью выявления кишечного дисбиоза изучался микробный пейзаж толстой кишки. Идентификация бактерий осуществлялась в соответствии с «Методическими рекомендациями МЗ СССР от 14.04.1986 г.».

Для получения достоверных результатов анализа в течение 10 дней перед забором материала исключался прием антибактериальных препаратов, эубиотиков.

### 2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ полученных цифровых данных производился при помощи пакетов статистических программ (STATISTICA for Windows 5.0 StatSoft, Ink., 1995; БИОСТАТИСТИКА 4.03, 1998). Статистический анализ результатов работы предварялся проверкой непрерывных переменных на нормальность распределения (с помощью визуального анализа симметрии, а также критерия Колмогорова-Смирнова). Количественные данные при распределении признака близким к нормальному представлены в виде  $M \pm \sigma$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), при ассиметричном распределении - в виде медианы и процентилей (25-го и 75-го), качественные признаки – в виде  $n$ , % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе).

Достоверность различий между двумя независимыми количественными переменными при нормально распределенной совокупности оценивали, используя двусторонний вариант критерия Стьюдента. Аналогичную задачу при распределении признака, отличающегося от нормального, решали, используя Т-критерий Манна-Уитни. Анализ повторных измерений (сравнение 2-х значений признака, установленных до и после лечения) проводили (в зависимости от вида распределения) вычислением либо парного критерия Стьюдента, либо критерия Вилкоксона. Множественные сравнения проводили с применением однофакторного дисперсионного анализа (для независимых переменных), а также дисперсионного анализа повторных измерений (для зависимых переменных), критериев Ньюмена-Кейлса и Даннета. Для выявления различий между группами по выделенным качественным градациям какого либо признака использовались точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$  (с поправкой Йейтса на непрерывность) и критерий Z. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

Силу связи между изучаемыми количественными нормально распреде-

ленными показателями и ее направленность выражали через коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена вычисляли при анализе порядковых признаков и переменных с ненормальным распределением ( $r_s$ ). С помощью уравнения регрессии (стандартный и пошаговый анализ) демонстрировали зависимость между изучаемыми параметрами. Для определения тесноты и вида связи между двумя переменными при фиксировании или исключении влияния остальных вычисляли коэффициент частной корреляции.

Когда задача состояла в том, чтобы на основе измерения различных характеристик объекта классифицировать его некоторым оптимальным образом, строили функции классификации с помощью дискриминантного анализа.

Для выявления скрытых (гипотетических) общих факторов, объясняющих связи между наблюдаемыми признаками, применяли факторный анализ (метод главных компонент).

### ГЛАВА 3

## КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХПН

### 3.1. Структура уропатогенов и уровень их резистентности у больных с ХПН

Задачей первого этапа исследования являлось изучение структуры и уровня резистентности микроорганизмов выделенных из мочи пациентов с ХПН.

Исследование проводилось в двух группах пациентов в возрасте от 16 до 60 лет, общей численностью 100 человек (70 больных с терминальной стадией ХПН и 30 больных с консервативно–курабельной стадией ХПН). Характеристика каждой пациентов представлена в главе «Материалы и методы».

Диагностика ИМП основывалась на выделении микроорганизмов из мочи с количественным анализом и выявлении пиурии.

Значимой бактериурию считали при обнаружении  $10^4$ – $10^5$  микроорганизмов в 1 мл мочи. Также в категорию больных с ИМП включали пациентов, у которых ОМЧ составляло  $10^2$ – $10^3$  уропатогенов в 1 мл мочи при наличии пиурии и симптомов болезни (лихорадка, озноб, дизурия, боли в поясничной области). В 1-й группе пациентов с данным критерием диагностики оказалось 32 человек (49,23%), во 2-й группе - лишь 3 (17,65%;  $p=0,039$ ).

Важно отметить, что в ситуациях, когда при наличии пиурии не определялись бактерии при микробиологическом исследовании мочи, проводились дополнительные методы диагностики с целью выявления атипичных микроорганизмов - определение в крови специфических антител класса IgG к хламидиям, уреоплазмам, микоплазмам, цитомегаловирусам, трихомонадам, вирусу простого герпеса.



Среди 100 обследованных пациентов, у 82 в моче были выявлены различные виды микроорганизмов, у 3 больных диагностировано повышение титра антител к уреоплазмам и микоплазмам.

Данные микробиологического исследования мочи позволили выявить, что в этиологии ИМП у больных с ХПН преобладают грамотрицательные микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae – 37,8% случаев, из них *Enterobacter* spp. выявлен в 9,8%. Значительно реже встречались *Klebsiella pneumoniae* и *Citrobacter diversus* – 1,2% случаев. *Proteus vulgaris* высевался у 2,4% больных. *E. coli* обладая большим набором факторов патогенности, являлась наиболее часто (23,2% случаев) выявляемым этиологическим агентом среди представителей семейства энтеробактерий (рисунок 3).

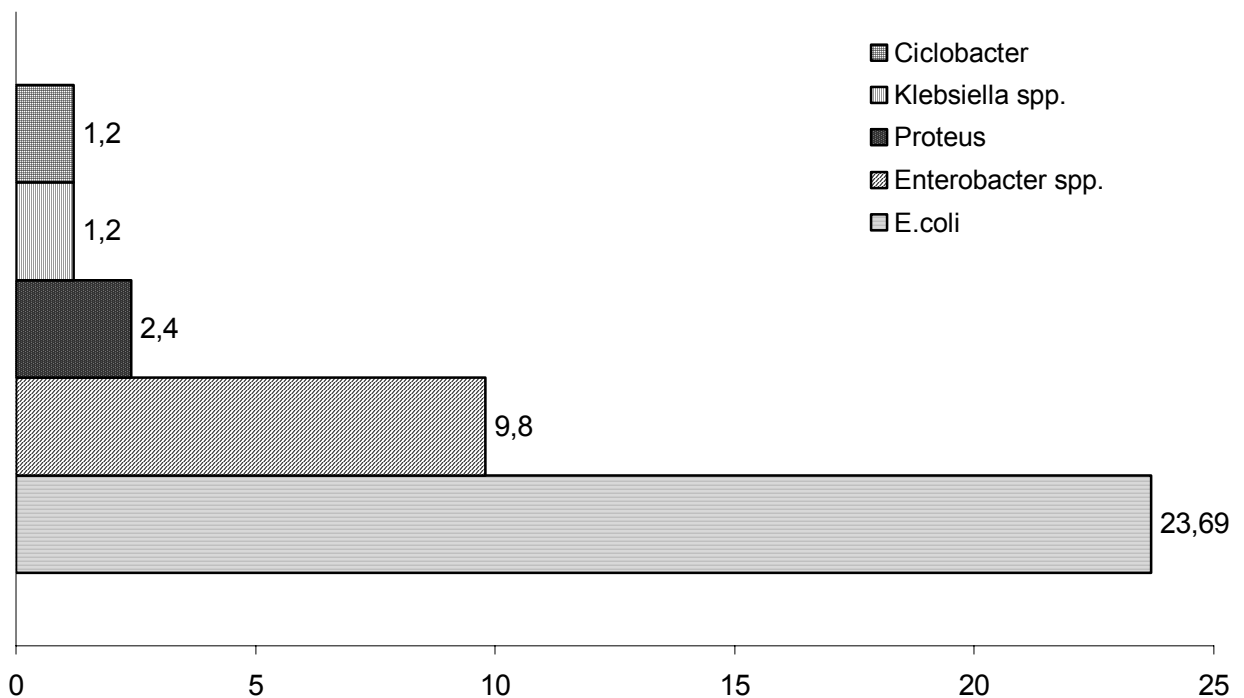


Рисунок 3. Удельный вес микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae в структуре ИМП у больных с ХПН.

Примечание: по оси абсцисс указана частота встречаемости возбудителя ИМП в %.

В 22 пробах мочи выделен *Staphylococcus* spp. (26,8% случаев). Высеваемость *Enterococcus faecalis* составила 20,8%. Реже встречались *Streptococ-*

*cus* spp. – 8,5%, *Staphylococcus aureus* – 3,7%. Данные по структуре основных возбудителей ИМП у больных с ХПН представлены на рисунке 4.

При сравнительном анализе полученных в результате исследования данных выявлено, что частота ИМП у пациентов 1-й группы была значительно выше, чем у пациентов 2-й группы. Так, ИМП диагностирована у 65 больных (93%) с терминальной стадией ХПН и у 17 больных (57%) с консервативно – курабельной стадией ХПН ( $p \leq 0,0001$ ).

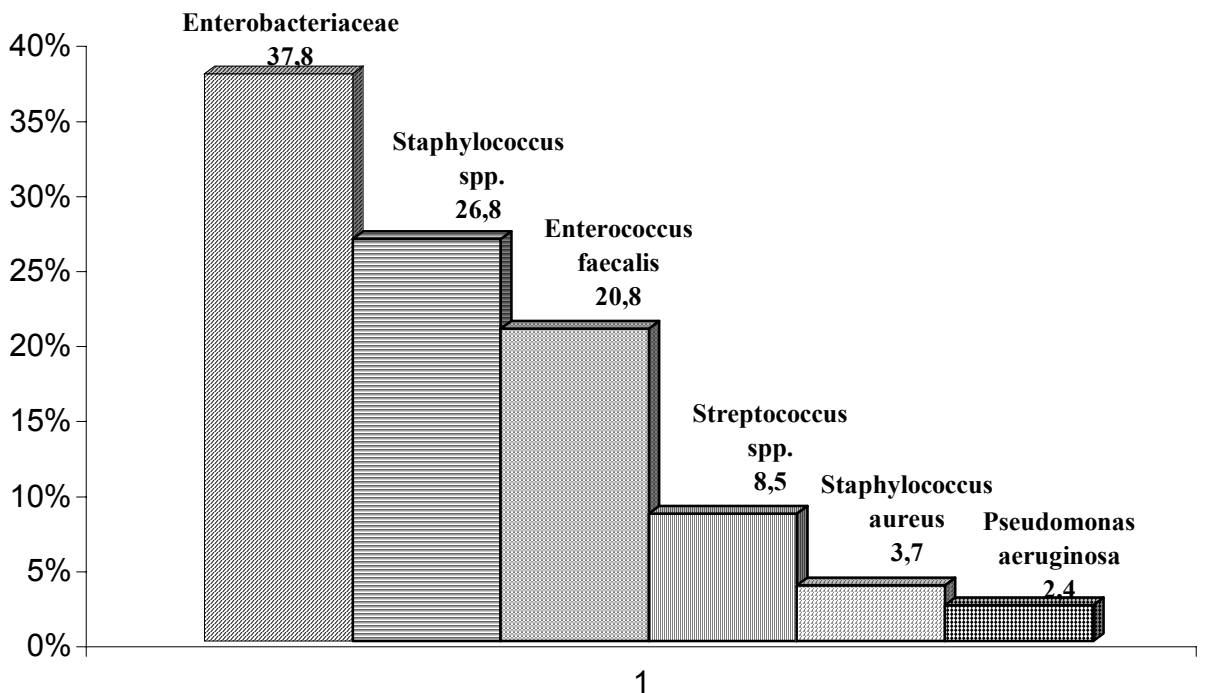


Рисунок 4. Частота встречаемости микроорганизмов, имеющих значение в этиологии ИМП у больных с ХПН.

Примечание: по оси ординат указана частота встречаемости возбудителя ИМП в %.

Структура наиболее часто встречающихся возбудителей ИМП у больных 1 и 2-й групп представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, нельзя сказать о значительном преобладании того или иного возбудителя в одной из групп, то есть примерно с равной вероятностью можно ожидать синегнойную или энтерококковую инфекцию у больных с терминальной и консервативно–курабельной стадией ХПН.

Основные возбудители инфекции мочевыводящих путей у больных  
ХПН 1 и 2-й групп

Возбудитель	1 группа (n=65)		2 группа (n=17)		P
	n	%	n	%	
Enterobacteriaceae	23	35,0	8	47,1	0,469
Staphylococcus spp.	18	27,7	4	23,6	0,974
Streptococcus spp.	5	7,7	2	11,7	0,970
Enterococcus faecalis	15	23,1	2	11,7	0,491
Staphylococcus aureus	2	3,1	1	5,9	0,859
Pseudomonas aeruginosa	2	3,1	0	0	0,885

Примечание: n – число больных в группе; % - доля больных с данным признаком в выборке, выраженная в процентах; p – статистическая значимость различия между группами.

Следует отметить, что в 12 пробах мочи (18,5%) у пациентов 1-й группы и в 2 пробах (11,8%) у пациентов 2-й группы были обнаружены микробные ассоциации (p=0,723). Комбинации микробов были самые разнообразные, но чаще всего выявлялись сочетания *E. coli* и *Staphylococcus spp.* с другими микроорганизмами. Микробные ассоциации в 80% случаев наблюдались у пациентов, которые госпитализировались в отделение нефрологии и хронического гемодиализа более 2 раз в году (рисунок 5).



Рисунок 5. Микробные ассоциации возбудителей ИМП у больных с ХПН.

Асимптомная бактериурия выявлена у 1 пациента 1-й группы на фоне нарушения уродинамики, развившейся вследствие двухстороннего уретрогидронефроза.

Одним из важнейших механизмов длительной персистенции ИМП и низкой эффективности этиотропной терапии является антибиотикорезистентность выделенных штаммов. В результате проведенной работы нами изучены данные по резистентности 82 штаммов микроорганизмов выделенных из мочи больных с ХПН.

Частота резистентных к антибиотикам штаммов основных возбудителей ИМП представлена в таблице 6.

Таблица 6

Резистентность (%) основных возбудителей ИМП, выделенных из мочи больных с ХПН

Антимикробный препарат	<i>E. coli</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
1	2	3	4	5	6
Ампициллин	73,68	40,91	14,29	35,29	62,5
Цефотаксим	5,26	4,53	-	11,76	37,5
Карбенициллин	31,58	-	-	-	-
Цефалперазон	5,26	-	-	11,76	37,5
Тетрациклин	36,84	-	-	37,50	70,58
Эритромицин	5,26	13,64	-	5,88	-
Линкомицин	-	13,64	-	5,88	-
Гентамицин	10,53	-	-	17,64	45,0
Амикацин	-	-	-	-	25,0

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Хлоранфеникол	21,05	-	-	-	25,0
Ципрофлоксацин	-	-	-	17,64	-
Офлоксацин	-	-	-	3,88	-
Ванкомицин	-	-	-	-	-

Наиболее высокий уровень резистентности к ампициллину выявлен у кишечной палочки и энтеробактера, и составил 73% и 62% соответственно. Высокой активностью в отношении кишечной палочки обладают цефалоспорины III поколения, эритромицин, амикацин, ципрофлоксацин, ванкомицин. Тетрациклин подавляет рост *E.coli* в 63% случаев. Необходимо отметить невысокую устойчивость этого микроорганизма к карбенициллину – 31% и хлорамфениколу – 21%.

Данные о резистентности *Enterococcus faecalis* выглядят следующим образом: высокий процент устойчивости зарегистрирован в отношении тетрациклина, наименьший в отношении ампициллина – 35%, гентамицина и ципрофлоксацина – 17%.

Анализ резистентности штаммов *Enterobacter spp.* показал, что активность препаратов группы цефалоспоринов III поколения составляет 88%, тетрациклина - 63%, а устойчивость в отношении хлорамфеникола и аминогликозидов колеблется в пределах от 25% до 45%. В 100% случаев активность инфекции вызванной энтеробактериями подавляли карбенициллин, ципрофлоксацин и ванкомицин.

Результаты исследования показали высокий уровень чувствительности штаммов *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* к основным группам анти-

бактериальных препаратов, что наглядно видно в таблице 6. Исключение составляет ампициллин, резистентность к которому обнаружена в 40 и 14% соответственно.

Комплексный анализ результатов исследования позволил выявить количественные различия резистентных штаммов уропатогенных микроорганизмов у пациентов 1 и 2-й групп к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

Сравнительная оценка количества резистентных штаммов возбудителей ИМП у больных ХПН 1 и 2-й групп

Антибиотики	1-й группа (n=65)	2-й группа (n=17)	P
Пенициллины	41	14	0,158
Цефалоспорины III поколения	18	0	0,017
Макролиды	31	3	0,029
Аминогликозиды	15	3	0,752
Фторхинолоны	11	3	1,000

Примечание: P – статистическая значимость межгрупповых различий.

Из приведенных в таблице 7 данных следует, что с нарастанием уремии интоксикации увеличивается количество резистентных штаммов возбудителей ИМП в отношении макролидов и цефалоспоринов III поколения.

Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют о различии в течении ИМП у пациентов 1 и 2-й групп. Нами выявлено, что у больных с терминальной стадией ХПН ИМП диагностируются чаще, чем у больных с консервативно-курабельной стадией ХПН. При этом низкое ОМЧ в бактериологических посевах мочи у пациентов 1-й группы встречаются гораздо чаще, чем у больных 2-й группы. Вместе с тем, установлено, что структура уропатогенов у больных с ХПН от уровня азотемии не за-

висит. У пациентов 1 и 2-й групп, госпитализировавшихся в отделение более двух раз в году, микробные ассоциации встречаются с одинаковой частотой. Важным является тот факт, что процент резистентных штаммов уропатогенов к макролидам и цефалоспорином III поколения оказался выше в группе больных с терминальной стадией ХПН.

Учитывая возможность неблагоприятного течения ИМП у больных с ХПН - развитие гнойно-септических осложнений, антибактериальная терапия должна начинаться сразу после установки диагноза, следовательно, проводиться в режиме эмпирической терапии. Эмпирическая терапия подразумевает выбор антибиотиков, которые являются активными в отношении наиболее актуальных возбудителей ИМП у больных с ХПН. Принимая во внимание результаты проведенного нами исследования, у больных с ХПН препаратом стартовой терапии могут быть антибиотики из группы фторхинолонов или цефалоспоринов III поколения. Обладающие невысокой резистентностью аминогликозиды не рекомендуется использовать в качестве монотерапии при лечении ИМП у больных с ХПН вследствие выраженного нефротоксичного эффекта. Аминогликозиды возможно применять только в случае неэффективности других антибактериальных препаратов или при подозрении на синегнойную инфекцию. При тяжелом течении инфекционного процесса и неэффективности эмпирической антибактериальной терапии возможно назначение ванкомицина - препарата группы гликопептидов, активного в отношении грамположительной флоры, в сочетании с препаратами обладающими активностью в отношении грамотрицательной флоры: аминогликозидами или цефалоспорином III поколения.

В случае подозрения на инфекцию, вызванную резистентной флорой, желателен назначение карбапенемов. В то же время, массовое эмпирическое назначение карбопенемов связано со значительными финансовыми затратами и высоким риском быстрой селекции устойчивости к этим антибиотикам сре-

ди *Pseudomonas aeruginosa* [89]. Поэтому необходим своевременный переход на целенаправленную антибактериальную терапию с учетом чувствительности возбудителей ИМП.

Одной из причин неэффективности антимикробной терапии является резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Согласно данным современной литературы механизмы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам могут быть различные: метициллинрезистентность, устойчивость к фторхинолонам, продукция БЛРС, продукция аминогликозидомодифицирующих ферментов и другие [87].

По результатам нашего исследования одним из наиболее распространенных механизмов резистентности являлась продукция БЛРС энтеробактериями. В результате чего микроорганизмы оказывались устойчивыми к современным  $\beta$ -лактамным антибиотикам, за исключением карбапенемов. Схематично процесс ингибирования антибиотиков  $\beta$ -лактамазами представлен на рисунке 6.

#### Бета-лактамное кольцо

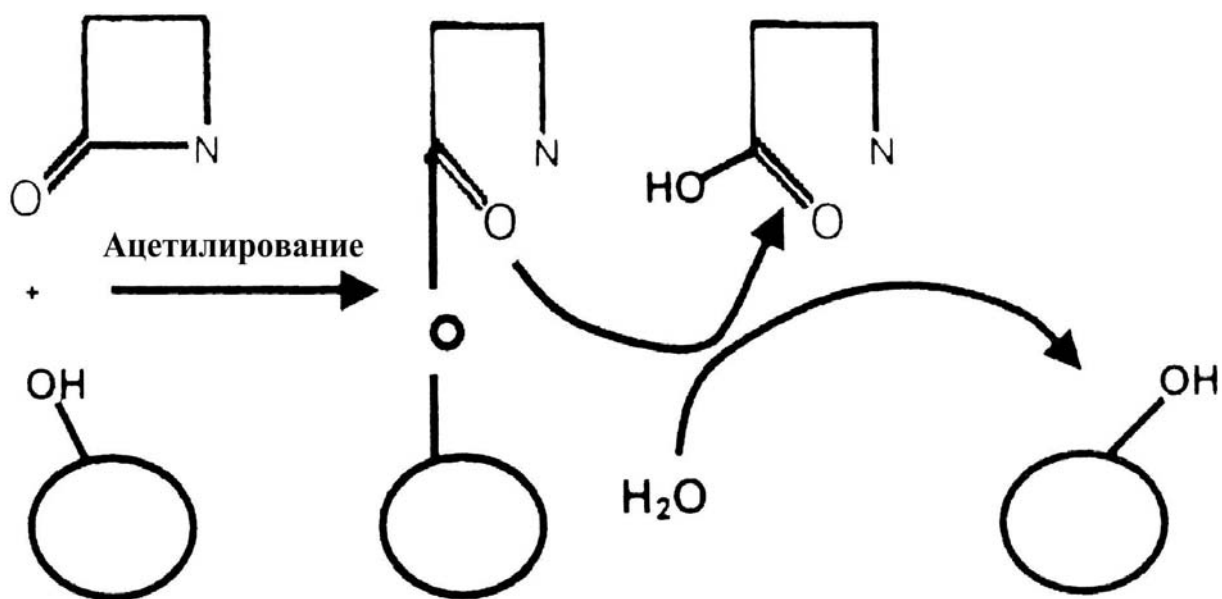


Рисунок 6. Схема ферментативного гидролиза бета-лактамного кольца бета-лактамазами [87].



В результате реакции свободной гидроксильной группы аминокислоты серина, входящей в активный центр фермента, с бета-лактамым кольцом антибиотика, образуется нестабильный ацилэфирный комплекс, быстро подвергающийся гидролизу. В результате гидролиза высвобождается активная молекула фермента и разрушенная молекула антибиотика.

Так же необходимо упомянуть о существовании ингибиторов БЛРС (клавулоната, сульбактама, тазобактама). Известные ингибиторы представляют собой бета-лактамные структуры, образующие стабильные комплексы с бета-лактамазами. Благодаря способности подавлять активность бета-лактамаз ингибиторы защищают от гидролиза чувствительные антибиотики [87].

Известно, что продукция БЛРС чаще встречается у *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, однако их обнаружение возможно практически среди всех представителей *Enterobacteriaceae* и ряда других грамотрицательных микроорганизмов. В результате проведенного нами скринингового исследования всех штаммов *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и подозрительных штаммов других представителей семейства *Enterobacteriaceae* (повышение МПК хотя бы к одному из цефалоспоринов до 2 мкг/мл, либо эквивалентное уменьшение зоны ингибиции роста) установлено, что продуцентами БЛРС были 4 штамма *E. coli* у больных 1-й группы. Во 2-й группе больных с ХПН 1 штамм *Klebsiella pneumoniae* был способен гидролизировать  $\beta$ -лактамные антибиотики. Установленная нами частота встречаемости БЛРС у больных с разными стадиями ХПН представлена в таблице 8.

К сожалению, небольшой объем выборки пациентов не позволил установить статистически значимых различий в отношении продукции БЛРС энтеробактериями у больных 1-й и 2-й групп. Однако на основе данных нашего исследования можно выявить тенденцию к повышению продукции БЛРС у пациентов с ХПН по мере нарастания азотемии. Устойчивость микроorganiz-

мов к антибактериальным препаратам является неизбежным следствием их частого клинического применения. В подтверждение этому нами выявлена корреляционная взаимосвязь показателей частоты госпитализаций в год (по поводу обострения ИМП с использованием в лечении антибиотиков) с продукцией БЛРС ( $r_s=0,212$ ;  $p=0,036$ ).

Таблица 8

Встречаемость БЛРС у представителей семейства Enterobacteriaceae, выделенных из мочи больных с ХПН

Группы больных	Возбудитель			
	E. coli		Klebsiella pneumonia	
	n=19	n*=4	n=1	n*=1
1-я группа	14	4	0	0
2-я группа	5	0	1	1

Примечание: n – число штаммов возбудителя; n\* - число штаммов продуцирующих БЛРС.

Еще одним механизмом устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, выявленным в результате нашего исследования, является метициллинорезистентность различных штаммов семейства Staphylococcus (MRS). Из 20 исследованных штаммов стафилококков (Staphylococcus spp. - 18 и Staphylococcus aureus - 2) выделенных из мочи больных с ХПН, 5 были резистентны к метициллину. Чувствительность MRS определялась только к ванкомицину.

Учитывая недостаточную чувствительность сравнительного метода, для анализа силы и направления связи между типом микробного пейзажа мочи и некоторыми демографическими, клиническими и лабораторными показателями, полученными в результате обследования больных с ХПН, нами была построена корреляционная матрица. Так как, изучаемые порядковые признаки и

переменные в большинстве случаев имели ненормальное распределение, то для анализа вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Фрагмент полученной таким способом корреляционной матрицы представлен в таблице 9.

Таблица 9

Фрагмент корреляционной матрицы, отражающий взаимосвязь между диагностически значимым титром основных уропатогенов у больных с ХПН с некоторыми демографическими, клиническими и лабораторными показателями

Демографические и лабораторно-инструментальные показатели	Возбудители		
	E. coli (1-нет; 2-да)	Другие представители семейства Enterobacteriaceae (1-нет; 2-да)	Enterococcus faecalis (1-нет; 2-да)
Пол (1-м; 2-ж)	0,325		
Стаж болезни, лет		0,160	
Стаж гемодиализа, мес.		0,163	
Гемоглобин, г/л	-0,203		
Креатинин до гемодиализа, мкмоль/л		0,138	
Креатинин после гемодиализа, мкмоль/л		0,289	
Преддиализный уровень калия, ммоль/л	0,146		
Парестезии (1-да; 2-нет)		0,236	
Двигательное беспокойство ног (1-да; 2-нет)			0,145

Примечание: указаны только те коэффициенты корреляции, значение которых превышало критический уровень ( $p < 0,05$ ).

Первое, что обращает на себя внимание это то, что подавляющее число корреляционных связей клинических показателей было установлено с бактериурией вызванной представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Данный факт объясняется тем, что в различные периоды болезни, согласно данным литературы, отмечается абсолютное доминирование в структуре ИМП энтеробактерий [29, 31, 113].

В ходе настоящего исследования нами установлена корреляционная зависимость микробного пейзажа мочи от пола пациентов с ХПН. В три раза чаще инфицирование мочевых путей кишечной палочкой наблюдалось у женщин. Такое различие связано с короткой протяженностью женской уретры. Уропатогенная флора является частью нормальной кишечной флоры [51, 90]. Эти бактерии заселяют перианальную область, затем у женщин они достигают входа во влагалище, которое является местом обитания некоторых уропатогенных микроорганизмов. Происходит распределение микроорганизмов в периуретральную область, уретру, мочевого пузыря. Даже в момент опорожнения мочевого пузыря в уретре женщины возникает турбулентный ток, способствующий забросу микроорганизмов в мочевой пузырь. Поэтому при наличии в преддверии влагалища уропатогенов женщина может страдать от рецидивирующей ИМП. Так же, необходимо отметить, что на заселение влагалища *E.coli* оказывает влияние гормональный фон женщины. Известно, что ХПН сопровождается дисбалансом различных гормонов в организме больных [70], в том числе нередко дефицитом эстрогенов, что ведет к атрофии слизистой, исчезновению лактобактерий из влагалищной и кишечной флоры (подтвержденного в нашем исследовании бактериологическим исследованием фекалий). Вышеуказанные факты способствуют заселению влагалища и уретры энтеробактериями, особенно *E. coli* [19, 40].

В нашем исследовании установлена прямая корреляционная взаимосвязь длительности болезни и гемодиализа с частотой высеваемости *Enterobacteriaceae*

bacter spp. Полученные результаты объясняет описанный в литературе факт, что при инфекциях развившихся в госпитальных условиях (нозокомиальных), а при ХПН ИМП обычно рассматриваются как таковые, возрастает значение других представителей энтеробактерий: *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* spp. В то время как, у амбулаторных больных в моче преобладает *E. coli*.

Интересной представляется выявленная корреляционная зависимость преддиализного и постдиализного уровня креатинина от частоты высеваемости *Enterobacter* spp., а так же преддиализного уровня калия от частоты обнаружения в бактериологических посевах мочи *E.coli*. В развитии указанных связей вероятнее всего играют роль эндотоксины – факторы патогенности общие для всей группы энтеробактерий. Эндотоксины при наличии неблагоприятного преморбидного фона способствуют увеличению проницаемости клеточных мембран для токсинов, иммунных комплексов, продуктов перекисного окисления липидов [8], тем самым, способствуя усилению процессов катаболизма и как следствие, нарастанию уремической интоксикации. Из этого следует, что поддерживаемый инфекционными агентами высокий уровень уремических токсинов способствует более быстрому развитию осложнений ХПН, в частности поражению периферической нервной системы, на что указывают результаты сравнительного и корреляционного анализа; у больных, чья микробная флора была представлена *E. coli* и *Enterobacter* spp. чаще диагностировались парестезии и синдром «двигательного беспокойства ног». Аналогичные клинические проявления были характерны и для больных инфицированных *Enterococcus faecalis*. Вероятнее всего описанный механизм объясняет и меньший процент больных с уровнем гемоглобина равным или превышающим 100 г/л при наличии у них ИМП вызванной *Enterobacter* spp., что подтверждается обнаруженной нами корреляцией этих показателей.

С учетом представленных выше данных становится понятной высокая потребность в научных исследованиях, направленных на изучение тонких ме-

ханизмов патогенеза ИМП у больных с ХПН (в частности роли иммунных сдвигов) для разработки эффективных программ лечения этих пациентов.

### 3.2. Влияние ХПН на состояние иммунного гомеостаза

Несомненно, важную роль в патогенезе инфекционных осложнений у больных с ХПН играет изменение состояния иммунологического статуса. Известно, что уремия рассматривается как вторичное иммунодефицитное состояние. Поэтому, следующим этапом нашего исследования явилось изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов с терминальной (1-я группа) и консервативно-курабельной стадией ХПН (2-я группа). Так же дополнительно обследовано 15 здоровых лиц (3-я группа), сопоставимых по основным демографическим параметрам с больными 1 и 2-й группы (таблица 10).

Таблица 10

Основные демографические показатели больных, включенных в исследование

Показатель	Группы больных		
	1-я группа (n=70)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=15)
Возраст (лет) <sup>#</sup>	43,0 (31,0;52,0)	48,0 (40,0;53,0)	41,0 (29,0;50,0)
Пол (м/ж) <sup>^</sup>	40/30	15/15	6/9

Примечание: <sup>#</sup> - указана медиана, в скобках 25-й и 75-й перцентили; <sup>^</sup> - число случаев в группе; n – число больных. Межгрупповые различия не достигали статистически значимых различий.

При анализе неспецифической резистентности, внутриклеточная биоцидность нейтрофилов характеризовалась повышением значения спонтанного НСТ-теста (16,62±3,21%) в группе больных с различными стадиями ХПН, в сравнении с контрольной группой (14,84±1,12%; p=0,039).

Стимулированная фагоцитарная активность нейтрофилов у больных с ХПН (27,12±3,18%) достоверно не отличалась от таковой у здоровых доноров (28,13±2,83%; p=0,248). При сравнении показателей спонтанного и стимули-

рованного НСТ-теста в группах больных с терминальной (16,41±2,8% и 27,43±5,2%) и консервативно-курабельной стадией ХПН (16,43±2,4% и 28,01±4,2%), статистически значимых различий не выявлено (p=0,973; p=0,591 соответственно).

Таблица 11

Сравнительная оценка иммунного статуса у больных с ХПН и здоровых лиц (M±σ).

Показатель	Больные с ХПН (n=100)	Здоровые (n=15)	P
Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> )	5,1±1,61	6,21±0,14	0,009
Лимфоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	1,22±0,44	2,12±0,18	0,0001
CD3 (×10 <sup>9</sup> /л)	0,65±0,2	1,42±0,12	0,0001
CD4 (×10 <sup>9</sup> /л)	0,47±0,09	0,85±0,4	0,0001
CD8 (×10 <sup>9</sup> /л)	0,38±0,07	0,42±0,1	0,055
CD20 (×10 <sup>9</sup> /л)	0,19±0,06	0,26±0,07	0,0001
JgA (г/л)	2,1±0,09	2,31±0,07	0,608
JgM (г/л)	1,43±0,42	1,37±0,11	0,584
JgG (г/л)	11,26±3,35	12,43±1,21	0,184
ЦИК (усл.ед.)	117,4(84,0;131,0) #	71,0(59,0;86,0) <sup>#</sup>	0,0001
НСТ спонтанный (%)	16,62±3,21	14,84±1,12	0,036
НСТ стимулиро- ванный (%)	27,12±3,18	28,13±2,83	0,248

Примечание: P - статистическая значимость межгрупповых различий;  
# - указана медиана, в скобках 25 и 75-й процентиля.

Таким образом, изменения неспецифической резистентности у больных с ХПН появляются на ранних стадиях ХПН и сохраняются в период лечения программным гемодиализом.

По результатам нашего исследования, у большей части больных (63%) с ХПН уровень ЦИК был достоверно выше – 117,4 усл. ед (84,0; 131,0) по сравнению со здоровыми – 71,0 усл. ед.(59,0; 86,0)  $p < 0,0001$ . Статистически значимость межгруппового различия по этому показателю установленному у пациентов 1-й – 118,6 усл. ед.(85,0; 132,0) и 2-й групп 117,0 усл. ед. (107,0; 127,0) нами не выявлено ( $p = 0,377$ ).

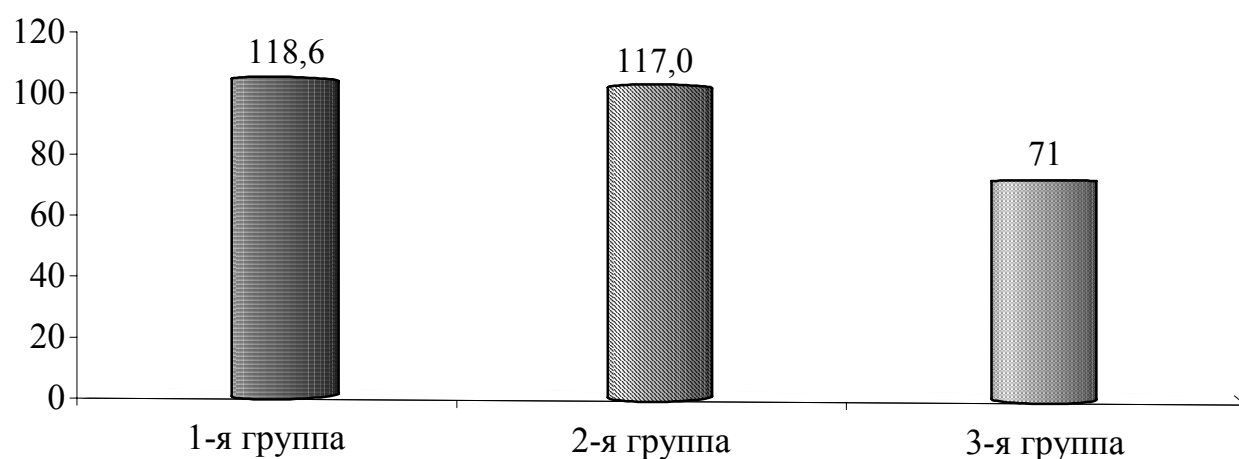


Рисунок 7. Уровень ЦИК у больных с ХПН и здоровых лиц.

Примечание: по оси ординат указано содержание ЦИК (усл. ед.).

При оценке гуморального звена иммунитета проводилось определение числа В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов (Ig). Так как последние являются главным конечным продуктом В-клеток, то это позволило оценить В-систему иммунитета, как с количественной, так и функциональной стороны.

Результаты нашего исследования по изучению содержания В-лимфоцитов (CD20) демонстрируют снижение уровня этих клеток у больных с разными стадиями ХПН ( $0,19 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ) по сравнению со здоровыми лицами ( $0,26 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,0001$ ), что согласуется с данными литературы [16]. В группе больных с консервативно-курабельной стадией ХПН эти изменения были менее выражены – содержание В-лимфоцитов в среднем составило  $0,24 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$ , тогда как в группе больных с терминальной ХПН –  $0,14 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,0001$ ).



Анализ уровня сывороточных Ig показал снижение содержания IgA и IgG ( $2,19 \pm 0,9$  и  $11,26 \pm 3,35$  г/л соответственно) в сыворотке крови больных с ХПН в сравнении с группой здоровых доноров ( $2,31 \pm 0,07$  и  $12,43 \pm 1,21$  г/л), однако различия не достигали статистически значимого уровня ( $p=0,608$  и  $p=0,184$  соответственно). При сравнении показателей IgA и IgG у пациентов 1 и 2-й групп достоверных различий так же не выявлено ( $p=0,172$  и  $p=0,734$  соответственно).

Содержание IgM было несколько выше в группе больных с ХПН ( $1,43 \pm 0,42$  г/л) в сравнении с контрольными значениями здоровых доноров ( $1,37 \pm 0,1$  г/л), но так же статистически значимой разницы не обнаружено ( $p=0,584$ ).

Определение количества Ig позволяет судить не только о нормальном функционировании В-, но и косвенно о Т-системе иммунитета. Так повышение уровня иммуноглобулинов может говорить об усилении синтеза интерлейкина - 4 и, следовательно, об усилении функции Т-хелперов второго уровня, и наоборот.

В результате наших исследований у больных с ХПН установлено снижение количества лейкоцитов в периферической крови ( $5,1 \pm 1,61 \times 10^9$ /л), достигающего достоверной разницы по сравнению со здоровыми ( $6,21 \pm 0,14 \times 10^9$ /л;  $p=0,009$ ).

При изучении популяционного состава лимфоцитов получены данные о подавлении клеточного звена иммунитета у больных с терминальной и консервативно-курабельной стадией ХПН, которое проявляется снижением содержания лимфоцитов ( $1,22 \pm 0,44 \times 10^9$ /л) в сравнении с контрольной группой ( $2,12 \pm 0,18 \times 10^9$ /л;  $p < 0,0001$ ). Эти изменения наиболее выражены у пациентов находящихся на лечении программным гемодиализом. В 1-й группе средний уровень лимфоцитов составил  $1,15 \pm 0,42 \times 10^9$ /л, во 2-й группе –  $1,39 \pm 0,43 \times 10^9$ /л ( $p=0,011$ ).

Анализ показателей клеточного иммунитета выявил снижение зрелых Т-лимфоцитов (CD3) у больных 1-й ( $0,67 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ ) и 2-й ( $0,63 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$ ) групп по сравнению с их числом у здоровых доноров ( $1,42 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,0001$ ). Вместе с тем, статистически значимого различия по уровню CD3 у пациентов получающих заместительную терапию и больных в додиализном периоде ХПН не отмечено ( $p = 0,539$ ).

Нами выявлена тенденция к повышению относительного содержания супрессорных клеток CD8 у больных с терминальной стадией ХПН (32%), и достоверное повышение абсолютного содержания этих клеток, в сравнении со здоровыми донорами ( $p = 0,006$ ). Менее выражены эти изменения у больных 2-й группы.

Содержание Т-лимфоцитов хелперного фенотипа (CD4) в группе больных с ХПН было существенно ниже, в сравнении со здоровыми донорами ( $p < 0,0001$ ). Снижение уровня субпопуляции CD4 начинается в консервативно-курабельной стадии ХПН ( $0,41 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ ) и становится максимально выраженным у больных находящихся на лечении хроническим гемодиализом ( $0,33 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,0001$ ).

Соотношение субпопуляций лимфоцитов (CD4/CD8) у здоровых лиц составляет 2,1. При развитии ХПН наблюдается тенденция к снижению показателя этого соотношения (в додиализной стадии заболевания - 1,64;  $p < 0,0001$  по сравнению со здоровыми). При лечении программным гемодиализом коэффициент соотношения CD4/CD8 снижается до 1,1 ( $p = < 0,0001$  для всех сравнений).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о дисбалансе в иммунном гомеостазе у больных с ХПН, который нарастает по мере прогрессирования ХПН. С одной стороны, это иммунодефицит, проявляющийся снижением числа общих и зрелых Т-лимфоцитов (CD3), а так же CD4 и CD20-клеток иммунной системы. С другой стороны, это избыточный

ответ, характеризующийся усилением кислородзависимых механизмов фагоцитоза и повышением уровня ЦИК.

Таблица 12

Характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных 1 и 2-й групп (M±σ)

Показатель	Группы больных		P
	1 группа (n=70)	2 группа (n=30)	
Лейкоциты ( $\times 10^9$ )	4,9±1,61	5,67±1,53	0,028
Лимфоциты ( $\times 10^9$ /л)	1,15±0,42	1,39±0,43	0,011
CD3 ( $\times 10^9$ /л)	0,67±0,3	0,63±0,29	0,539
CD4 ( $\times 10^9$ /л)	0,33±0,1	0,41±0,08	0,0001
CD8 ( $\times 10^9$ /л)	0,34±0,1	0,35±0,06	0,612
CD20 ( $\times 10^9$ /л)	0,14±0,06	0,24±0,11	0,0001
JgA (г/л)	2,11±1,01	2,38±0,51	0,171
JgM (г/л)	1,45±0,78	1,36±0,55	0,568
JgG (г/л)	11,34±3,41	11,09±3,24	0,734
ЦИК (усл.ед.)	118,6(85,0;132,0) #	117,0(107,0;127,0) #	0,377
НСТ спонтанный (%)	16,41±2,8	16,43±2,4	0,973
НСТ стимулированный (%)	27,43±5,2	28,01±4,2	0,591

Примечание: P - статистическая значимость межгрупповых различий,  
# - указана медиана, в скобках 25 и 75-й процентиля.

Результаты анализа материалов настоящего исследования подтверждают данные литературы [16, 22] об отрицательном влиянии ХПН на содержание Т-лимфоцитов в периферической крови – уменьшение количества Т-клеток, которое объясняется несколькими причинами: содержанием в уремической сыворотке гуморального фактора – «иммуносупрессивных» средних молекул; токсемией, развивающейся у больных находящихся на гемодиализе (при перитонеальном диализе она менее выражена); дефицитом гормона тимуса – тимозина, а так же снижением функции центральных лимфоидных органов. Результаты проведенного регрессионно-корреляционного анализа показали, что с нарастанием уровня креатинина в крови больных снижается содержание CD3-клеток ( $r= 0,228$ ;  $p= 0,030$ ) (рисунок 8).

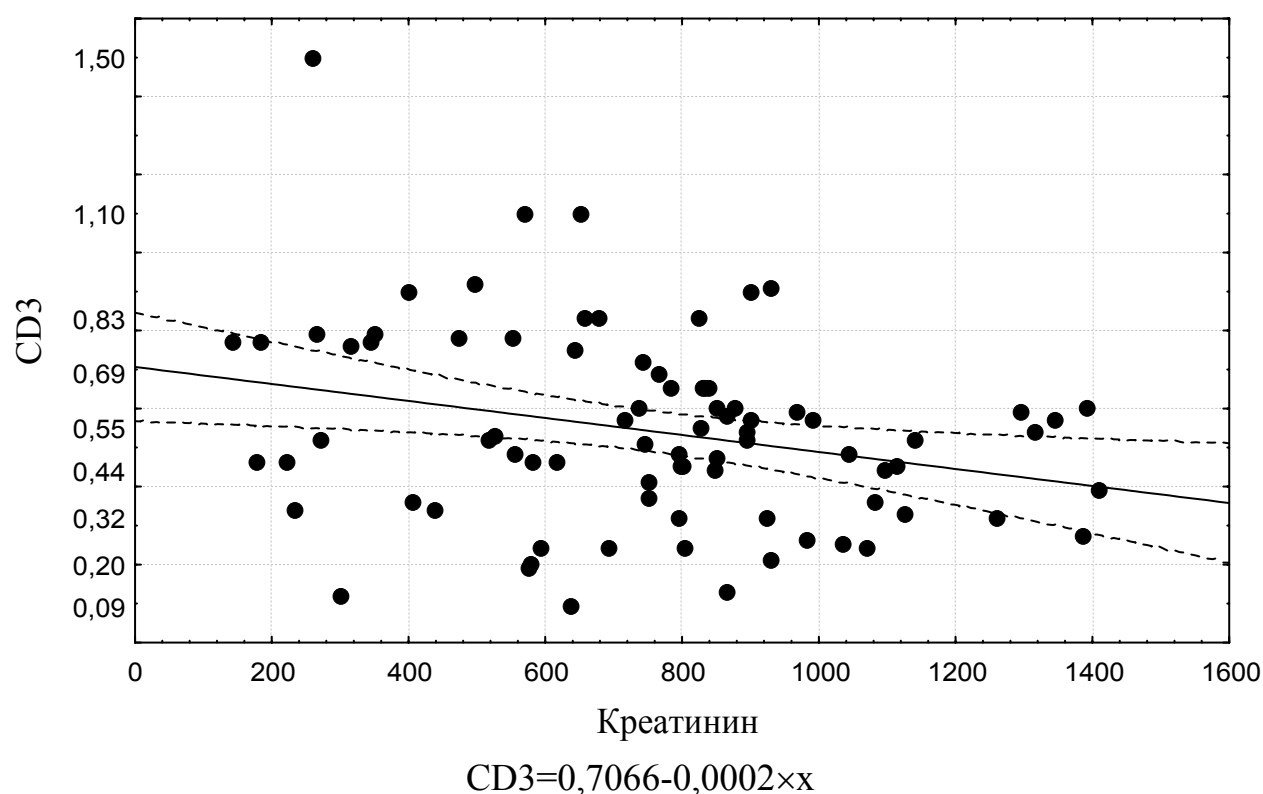


Рисунок 8. Линейная регрессионная модель и график зависимости уровня CD3 клеток от концентрации креатинина, где  $x$  – концентрация креатинина мкмоль/л, по оси абсцисс; по оси ординат - уровень CD3 ( $\times 10^9$ /л). Пунктирными линиями ограничена 95% доверительная область для линии регрессии.

Ряд авторов связывает развитие лимфопении с морфофункциональной нестабильностью мембран лимфоцитов за счет усиления процессов липопероксидации и преждевременной деструкции лимфоцитов по мере ухудшения функции почек [17]. Причиной угнетения иммунитета в виде развития лимфопении может быть и лечение глюкокортикостероидами (ГК): у пациентов, которые получали патогенетическую терапию с применением ГК, уровень общих лимфоцитов был ниже, чем в общей популяции больных с ХПН. Это подтверждается результатами корреляционного анализа ( $r_s = 0,163$ ;  $p = 0,018$ ). Мы считаем, что все вышеперечисленные механизмы и причины вносят свой вклад в развитие лимфопении.

Повышение показателя спонтанного НСТ-теста у больных с ХПН одни авторы объясняют усилением активности нейтрофилов в условиях уремической интоксикации [18], другие повышение фагоцитарной функции нейтрофилов у пациентов с ХПН считают следствием повторных инфекций [22]. Мы склонны объяснять данные изменения неспецифической резистентности иммунитета с позиции первых авторов.

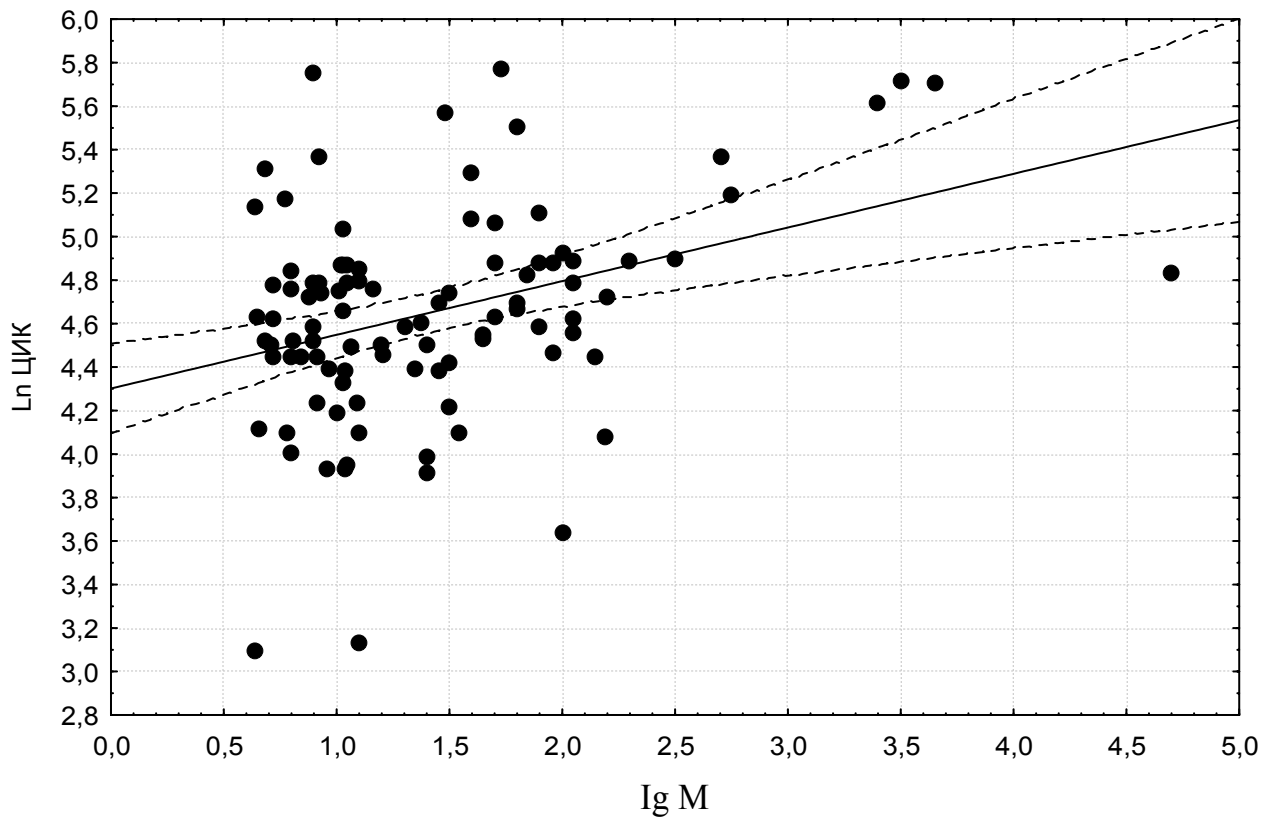


Рисунок 9. Линейная регрессионная модель и график зависимости уровня ЦИК от концентрации IgM, где  $x$  – концентрация IgM г/л, по оси абсцисс; по оси ординат - уровень Ln ЦИК усл.ед. Пунктирными линиями ограничена 95% доверительная область для линии регрессии.

По нашему мнению, возможным механизмом повышения ЦИК у больных ХПН, является процесс активного взаимодействия IgM с антигенами (эндогенного и экзогенного происхождения), что косвенно подтверждается наличием корреляционных связей этих показателей ( $r=0,278$ ;  $p=0,005$ ) (рисунок 9). Известно, что молекулы IgG и IgM взаимодействуют с фрагментами комплемента, в результате чего происходит активация комплемента. Связывание происходит в том случае, если IgG и IgM входят в состав ЦИК. Так же некоторые диализные мембраны способны активировать систему комплемента. Еще одним возможным механизмом повышения ЦИК является наличие у 65,7% больных с ХПН вирусных гепатитов. Подтвердить данную гипотезу

может обнаруженная нами корреляционная связь Ln ЦИК с наличием вирусного гепатита ( $r_s = 0,268$ ;  $p = 0,007$ ).

Известно, что IgA синтезируется плазматическими клетками скоплений лимфоидной ткани под слизистой оболочкой. Большое количество IgA содержится в секрете тонкой кишки. По мере прогрессирования ХПН развивается атрофия слизистой тонкой кишки. Эти изменения отражают развитие уремической энтеропатии. Таким образом, развитие атрофии слизистой тонкой кишки у больных ХПН приводит к нарушению образования IgA. Причина снижения IgA у пациентов с наличием ИМП может быть в том, что некоторые кишечные палочки способны синтезировать IgA-протеазы, деградирующие IgA и создающие «локальный иммунодефицит».

Важно отметить, что колебания в содержании различных классов Ig происходит в пределах колебаний контрольных величин в группе здоровых доноров за счет процессов катаболизма.

Известно, что главными конечными продуктами Т-клеток являются цитокины. Определение последних позволяет оценить с функциональной стороны Т-систему иммунитета. Эта задача представляется важной, так как при нормальном количестве Т-лимфоцитов и их субпопуляций, активность Т-клеток может быть понижена или повышена. Система цитокинов объединяет полипептидные молекулы, образуемые клетками организма и обеспечивающие внутриклеточные и межклеточные регуляторные взаимодействия. Каждый цитокин обладает перекрещивающейся, синергической или ингибирующей активностью по отношению к другим цитокинам [36].

В своей работе, среди веществ относящихся к группе цитокинов, мы проводили определение интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-6, участвующих во взаимодействии различных популяций лейкоцитов и интерферона-гамма (ИНФ- $\gamma$ ). По функциональной активности эти цитокины можно условно подразделить на провоспалительные – ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  и противовоспалительные – ИЛ-4. Ко-

личественная характеристика цитокинов у больных с ХПН в сравнении со здоровыми донорами представлена в таблице 13.

Как видно из таблицы 13, у больных с ХПН имеет место достоверное снижение уровня ИЛ-4 в сравнении со здоровыми лицами ( $p=0,049$ ). ИЛ-4 продуцируемый Т-хелперами второго порядка (Th2), ассоциирован с гуморальными иммунными реакциями. При его участии происходит выработка Ig В-лимфоцитами.

Таблица 13

Уровень ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  в группе здоровых лиц и больных ХПН (указана медиана, в скобках 25 и 75-й процентиля)

Показатель	Больные с ХПН (n=100)	Здоровые (n=15)	P
ИЛ-4 (пкг/мл)	26,65 (22,7; 31,5)	35,0 (30,0; 40,0)	0,049
ИЛ-6 (пкг/мл)	257,25 (167,0; 277)	51,0 (39,0; 63,0)	0,0001
ИНФ- $\gamma$ (пкг/мл)	41,8 (27,6; 86,9)	41,8 (31,7; 51,9)	1,000

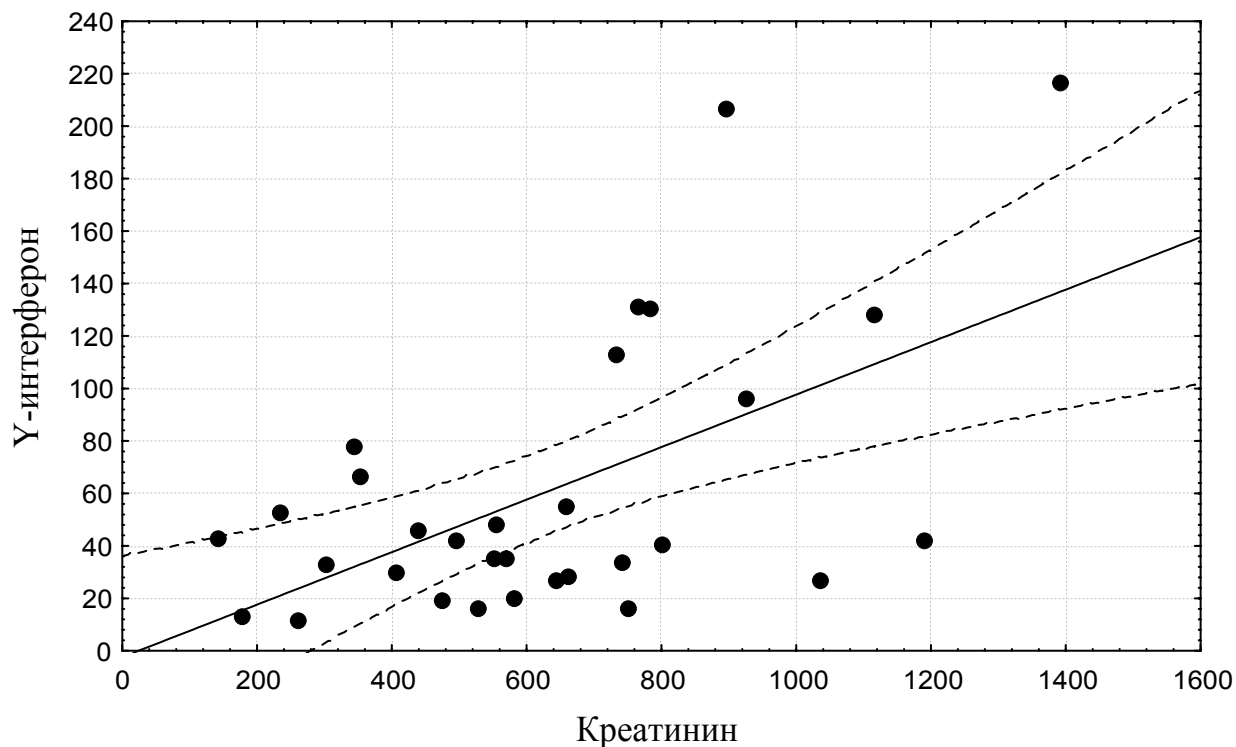
Примечание: p - статистическая значимость межгрупповых различий.

Поэтому выявленная в нашей работе тенденция к снижению IgA является следствием снижения концентрации ИЛ-4 в плазме крови больных с ХПН. Установленная корреляционная зависимость этих показателей ( $r_s=0,360$ ;  $p=0,042$ ) подтверждает данное предположение. Различий в содержании ИЛ-4 у больных с разными стадиями ХПН нами не обнаружено. Известно, что ИЛ-4 является ингибитором продукции ИНФ- $\gamma$ . Снижение выработки ИЛ-4 неизбежно ведет к повышению уровня ИНФ- $\gamma$ . Эти изменения особенно выражены у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. У больных 1-й группы уровень ИНФ- $\gamma$  54,8 пкг/мл (35,0; 130,0)



оказался достоверно выше, чем у больных в додиализном периоде ХПН - 43,0 пкг/мл (29,4; 58,4);  $p=0,005$  и здоровых ( $p=0,003$ ).

ИНФ- $\gamma$ , синтезируемый Т-хелперами первого порядка (Th1), реализует свою основную функцию – индукция и стимуляция воспалительных реакций, в способности активировать микробицидные механизмы макрофагов. Реализация этого механизма ведет к усилению процессов фагоцитоза, которые обнаружены нами у больных с ХПН и подтверждаются наличием корреляционных связей этих показателей ( $r_s=0,047$ ). К тому же провоспалительный эффект ИНФ- $\gamma$  реализуется в способности индуцировать NO-синтазу через транскрипцию гена и поддерживать этот синтез в течение нескольких часов, увеличивая выработку оксида азота (NO). Образовавшийся NO оказывает токсическое действие на микроорганизмы. Содержание ИНФ- $\gamma$  в крови больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом, достоверно выше, чем у здоровых лиц ( $p= 0,003$ ), концентрация ИНФ- $\gamma$  у больных в додиализном периоде ХПН имела тенденцию к повышению, однако статистически значимых различий в сравнении с больными терминальной стадии ХПН не достигали. Концентрация ИНФ- $\gamma$  в крови больных ХПН увеличивается по мере нарастания креатинина (рисунок 10).



$$ИНФ-γ = 2,4004 + 0,1001 \times x$$

Рисунок 10. Линейная регрессионная модель и график зависимости уровня ИНФ-γ от концентрации креатинина, где  $x$  – концентрация креатинина мкмоль/л, по оси абсцисс; по оси ординат - уровень ИНФ-γ пг/мл. Пунктирными линиями ограничена 95% достоверная область для линии регрессии.

В результате нашего исследования было выявлено, что при ХПН повышается количество основного воспалительного медиатора - ИЛ-6, в сравнении с контрольными значениями здоровых доноров ( $p < 0,0001$ ). Причем концентрация этого цитокина сохраняется повышенной на всех стадиях ХПН (таблица 14).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у больных с ХПН имеет место цитокиновый дисбаланс, характеризующийся преобладанием провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИНФ-γ), и снижением содержания цитокинов, подавляющих воспаление (ИЛ-4).

Таблица 14

Концентрация ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  в крови больных ХПН 1 и 2-й групп (указана медиана, в скобках 25 и 75-й процентиля)

Показатель	1-я группа (n=70)	2-я группа (n=30)	p
ИЛ-4 (пкг/мл)	26,8 (22,9;32,8)	26,6 (21,3;30,2)	0,690
ИЛ-6 (пкг/мл)	249,6 (175,6;270,1)	261,7 (136,3;279,1)	0,778
ИНФ- $\gamma$ (пкг/мл)	54,8 (35,0;130,0)	43,0 (29,4;58,4)	0,005

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий.

Нами обнаружено, что приоритетный Th1-хелперный ответ иммунной системы (ИНФ- $\gamma$ ) имеет тенденцию к усилению в додиализный период ХПН и становится наиболее выраженным в терминальной стадии ХПН. Снижение Th2-хелперных цитокинов (в частности ИЛ-4) наблюдается на всех стадиях ХПН. Избыточное количество ИЛ-6 определяется у пациентов как 1-й, так и 2-й группы. Циркулирующий в мембранно-ассоциированной или связанной формах он участвует в формировании органных расстройств.

Актуальной представляется динамика цитокинов при гемодиализе у больных с ХПН. Данные литературы свидетельствуют, что гемодиализ способствует элиминации прогностически неблагоприятного для течения ХПН ИЛ-6, однако несмотря на это, к началу следующей процедуры гемодиализа, уровень ИЛ-6 вновь превышает средние значения здоровых доноров. В меньшей степени, при гемодиализе выводится ИНФ- $\gamma$ ; ИЛ-4 при гемодиализе не удаляется вовсе. Прохождение цитокинов через диализатор определяется не только молекулярной массой, но их способностью диссоциировать из комплексов с мембранно-связанными и растворимыми рецепторами или расщепляться, на мономеры при контакте с полисульфоновой мембраной. Вместе с

тем, хочется отметить, что процедура гемодиализа наоборот не позволяет элиминировать ИЛ-6 и приводит к снижению уровня ИЛ-4 [23].

Развитие инфекционного процесса в мочевыводящих путях зависит не только от биоагрессивного потенциала (уропатогенности) инфекционных агентов. Несомненно, ведущую роль в развитии ИМП у больных с ХПН играет состояние макроорганизма, его восприимчивость к инфекции, в первую очередь, связанная с наличием эндогенных факторов, приводящих к ослаблению иммунитета. Среди наиболее частых причин, приводящих к снижению реактивности, в литературе указаны: прием иммунодепрессантов, избыточная концентрация в крови мочевой кислоты, паратиреоидного гормона, ферритина, анемия, дефицит активных метаболитов витамина Д, цинка, диализная кахексия (синдром mal-nutrition), нарушения биосовместимости с диализной мембраной [58]. Мы предприняли попытку с помощью дискриминантного анализа классифицировать группы больных с наличием ИМП и без неё. При этом строили уравнение следующего типа:

$$\text{Группа } N = a + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_m \times x_m;$$

где  $a$  – является константой,  $b_1 \dots b_m$  – являются коэффициентами регрессии,  $x_1 \dots x_m$  – значения изучаемых клинических и инструментальных показателей.

В результате из всех показателей клинко-инструментального обследования были выделены 6 независимых факторов, связанных с наличием ИМП, с помощью которых можно предположительно отнести больного к группе ИМП или без неё. Функции классификации, построенные пошаговым методом включения переменных, представлены в таблице 15.

Следует отметить, что чем больше коэффициент дискриминационной функции, тем большим является относительный собственный вклад переменной в дискриминацию, описываемую соответствующим уравнением. Апостериорная точность классификации составила 89%. Таким образом, данная рег-

рессионная модель оказались достаточно эффективной, и позволила выявить некоторые важные переменные (например, дисбаланс кишечной флоры), связанные с ИМП, но не обнаруженные с помощью описательной статистики.

Таблица 15

Классификационные функции больных с ИМП и без неё.

Показатель	Группы больных	
	с ИМП	без ИМП
Стаж болезни, годы	-3	-3
Систолическое артериальное давление	-39	-37
НСТ-стимулированный, %	-7880	-7865
ИЛ-4, пкг/мл	-9	-9
Отсутствие лактобактерий в кишечнике	236016	235948
Константа	-6083086	-6079715

Примечание: значение статистики лямбда Уилкса составило 0,362;  $F=7,25$ ;  $p<0,0002$ .

### 3.3. Прогностическое значение ИМП у больных с ХПН

Прогноз у больных находящихся на лечении хроническим гемодиализом определяется в первую очередь качеством гемодиализа, а так же тяжестью основного и сопутствующих заболеваний, состоянием остаточной функции почек, хроническими осложнениями уремии (сердечно-сосудистыми, эндокринными, иммунологическими). А.Ю. Николаев [58] выделяет 10 признаков неблагоприятного прогноза, среди них одно из ведущих мест занимают хронические инфекции, которые в 15% случаев являются причиной смерти больных с ХПН.

Наиболее информативным клиническим критерием оценки адекватности гемодиализа и прогноза, без сомнения, является выживаемость пациентов.

Однако этот метод дает возможность оценки результатов лечения только ретроспективно или при достаточно больших сроках наблюдения за группами пациентов. Описанная В.Б.Чупрасовым [103] методика вычисления соматических индексов позволяет в динамике оценить состояние больного, рассчитать прогнозируемые сроки лечения, сравнить прижизненное течение уремии у различных групп пациентов. Поэтому, на следующем этапе исследования, нами была предпринята попытка с помощью соматических индексов, определить у пациентов с ИМП и без неё, скорость прогрессирования симптомов ХПН. Методика определения соматических индексов заключается в следующем: вся симптоматика почечной недостаточности подразделяется на 26 групп признаков, и в каждой группе используется шестибальная шкала. Фактору риска смерти пациента присваивается наивысший балл. В методике учитываются данные объективного, инструментального и биохимического обследования пациента, соблюдение режима, интеркуррентные заболевания, а также степень реабилитации. Вычисление соматического индекса производится по формуле:

$$\text{СИ} = 100 \times (\Sigma \text{баллов} / 26).$$

В динамике наблюдения за больным получается цифровой ряд соматических индексов, величины которых колеблются от месяца к месяцу. Поэтому для интерпретации данных применяется методика вычисления коэффициентов уравнения линейной регрессии, в которой независимой переменной был месяц от начала диализа, а зависимой переменной – соматические индексы. Таким образом, получается следующее уравнение:

$$\text{СИ} = \text{СИ}_0 + \text{СИ}_t \times T,$$

где СИ – соматический индекс за месяц T от начала диализа; СИ<sub>0</sub> - начальная величина соматического индекса, при которой пациент был включен в исследование; СИ<sub>t</sub> – ежемесячна прибавка соматического индекса; T – месяц от начала исследования.

В таблице 16 представлены данные о соматических индексах больных с ИМП и без неё, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Таблица 16

Величины соматических индексов у больных с ХПН в зависимости от наличия ИМП ( $M \pm \sigma$ )

Группы больных	СИ <sub>0</sub> (баллы)	СИ <sub>t</sub> (баллы)
Больные с ИМП (n=65)	158,81±21,81	1,79±0,5
Больные без ИМП и редкими обострениями (n=15)	148,89±45,36	1,64±0,39
	p=0,309	p=0,105

Примечание: СИ<sub>0</sub> - начальная величина соматического индекса, при которой пациент был включен в исследование; СИ<sub>t</sub> – ежемесячная прибавка соматического индекса.

Таким образом, из таблицы 16 следует, что соматический индекс и ежемесячная прибавка соматического индекса в группе больных с ИМП выше, чем в группе без таковой, однако статистически значимой разницы не достигла.

У пациентов с консервативно-курабельной стадией ХПН прогноз заболевания мы определяли по скорости нарастания креатинина в группах больных с ИМП и без неё. Полученные результаты представлены в таблице 17.

Пациенты с ИМП уже при включении в исследование имели большую концентрацию креатинина, чем таковые без ИМП. Через 12 месяцев за счет большего темпа прироста уровня креатинина у пациентов с ИМП межгрупповые различия стали ещё более выраженными.

Из полученных нами результатов следует, что ИМП несомненно оказывает влияние на течение и прогноз ХПН.

Прирост креатинина у больных 2-й группы в зависимости от наличия ИМП (указана медиана, в скобках 25-й и 75-й процентиля)

Группы больных	Креатинин <sub>1</sub>	Креатинин <sub>2</sub>	Прирост креатинина за год
Больные с ИМП (n=17)	405,0 (302,0;555,0)	540,0 (290,0;700,0)	135,0 (120,0;150,0)
Больные без ИМП (n=13)	344,0 (178,0;497,0)	450,0 (210,0;720,0)	106,0 (83,0;129,0)

Примечание: креатинин<sub>1</sub> – средний уровень креатинина у больных в момент включения в исследование, креатинин<sub>2</sub> – средний уровень креатинина через год от начала исследования.



**ГЛАВА 4****ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ  $\beta$ -ГЕПТИЛГЛИКОЗИДОМ-МУРАМИЛДИПЕПТИДОМ У БОЛЬНЫХ С ХПН**

Результаты проведенного нами исследования показали, что уремическая интоксикация приводит к нарушениям иммунного гомеостаза, которые главным образом касаются клеточного звена иммунитета. Это способствует развитию инфекционных осложнений у больных с ХПН, приводящих к прогрессированию основного заболевания. Необходимость коррекции выявленных нарушений иммунитета заставила нас провести поиск иммуностимулятора наиболее эффективного и безопасного для больных с нарушением функции почек. Учитывая то, что пациенты с ХПН, особенно находящиеся на лечении хроническим гемодиализом, достаточно часто получают различные инъекционные лекарственные средства, нас больше привлекали пероральные препараты. Таким образом, для повышения эффективности лечения данной категории пациентов за счет снижения числа инфекционных осложнений, обострений имеющегося инфекционного процесса, сокращения сроков лечения инфекций, в комплексном лечении больных с ХПН, нами был применен иммуностимулятор Глимурид. Он обладает выраженным стимулирующим действием в отношении основных клеточных популяций, участвующих в противоинфекционном и противоопухолевом иммунитете.

Глимурид является производным гликозидных мурамилдипептидов (МДП) -  $\beta$ -гептил-МДП, в основе которого лежит синтетический дериват пептидогликана А стенки ряда бактерий. Глимурид выпускается в виде биологически активной добавки к пище в капсулах по 0,1 мг активного вещества ( $\beta$ -гептилгликозид-МДП) и 400 мг мальтодекстрина, как наполнителя. Глимурид рекомендован к применению Фармакологическим государственным комите-

том Министерства здравоохранения Российской Федерации, Комиссией по препаратам природного происхождения и гомеопатическим средствам (председатель Комиссии – член-корр. РАМН, профессор В.Г.Кукес) для лечения заболеваний, сопровождающихся угнетением иммунитета, в качестве БАД (№ 135 от 11.11.1997). Сертифицирован в Институте питания РАМН (№7772.09.916.П.04 809.11.97 от 27.11.1997 год).

Разрешение на проведение исследования получено комитетом по этике Сибирского государственного медицинского университета (протокол №8 от 09.04.2003 года, председатель этического комитета – д.м.н., профессор кафедры клинической эндокринологии Е.И.Кондратьева).

Для реализации цели этого этапа научной работы нами было выполнено слепое рандомизированное плацебо–контролируемое исследование эффективности Глимурида в коррекции иммунных нарушений у больных с ХПН.

В список пациентов для медикаментозной коррекции были включены 18 человек из числа больных 1-й группы, с частотой обострения ИМП 3 раза в год и более. В нозологической структуре заболеваний явившихся причиной ХПН у этих больных преобладал поликистоз почек – 8 больных. У 6 человек причиной ХПН стал ХГН в сочетании с ИМП, по 2 пациента имели хронический ПН и аномалии развития почек. У всех больных в диагностическом титре были обнаружены уропатогенные микроорганизмы, по значимости они распределились следующим образом: ведущее место занимал *Enterococcus faecalis* – 33,3% (6 человек), с одинаковой частотой высеивались *E.coli* – 27,7% (5 человек) и *Staphylococcus spp.* – 27,7% (5 человек), у 11% больных (2человека) в этиологии ИМП имела значение *Pseudomonas auroginosa*.

Клиническая картина ИМП у всех пациентов вошедших в данное исследование характеризовалась лихорадкой, астенией и болями в поясничной области. Дизурия отмечалась у 55,6% больных (10 человек). Макрогематурия была диагностирована преимущественно у пациентов с поликистозом почек –

50% больных (9 человек). У 100% больных выявлялась лейкоцитурия. Лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, менее характерный для больных с ХПН отмечался у 61% больных (рисунок 11).

Состояние клеточного звена иммунитета у пациентов, включенных в группу медикаментозной коррекции Глимуридом, соответствовало изменениям иммунной системы в 1-й группе больных, выявленные на предыдущих этапах исследования и описанные в главе 3. Изменения иммунитета характеризовались снижением уровня лейкоцитов, абсолютного числа общих лимфоцитов, CD3, CD4, CD20-клеток. При этом статистически значимого в сравнении со здоровыми снижения содержания уровня CD8-клеток не обнаружено.

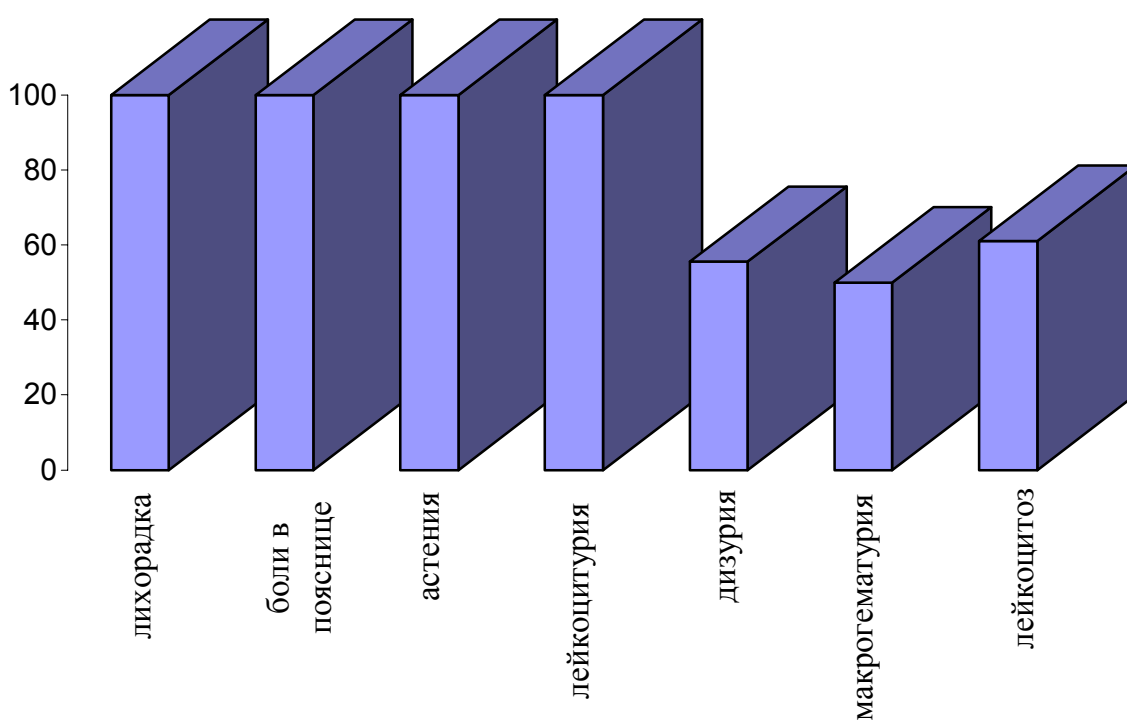


Рисунок 10. Клинические проявления ИМП у пациентов в группе получающих лечение Глимуридом.

Примечание: по оси ординат – доля (%) больных с соответствующим признаком.

Важно отметить, что из 18 пациентов у 10 (55,5%), абсолютное число CD3 было меньше нижней границы нормы принятой в лаборатории, где про-

водились исследования ( $0,71-2,1 \times 10^9/\text{л}$ ). Снижение концентрации CD4 менее  $0,44 \times 10^9/\text{л}$  было выявлено у 13 больных (72,2%), при норме  $0,44 - 1,26 \times 10^9/\text{л}$ . Ниже границы нормы ( $0,035 - 0,36 \times 10^9/\text{л}$ ) абсолютное число CD20 определялось у 5 больных (27,7%).

При анализе полученных данных обратил на себя внимание тот факт, что у ряда больных (6 человек – 33,3%) при снижении абсолютного числа CD3 ниже границы контрольных значений, иммунорегуляторный индекс сохранялся в пределах нормы. Как правило, длительность лечения этих пациентов хроническим гемодиализом не превышала 24 месяцев. В тоже время, у 3 пациентов (16,6%) при абсолютном содержании CD3-клеток близком к нормальным значениям здоровых доноров, соотношение CD4/CD8 было меньше 1,0. Эти больные получали лечение хроническим гемодиализом 48 месяцев и более.

Перед началом приема Глимурида, с помощью метода случайной выборки больные были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – больные, получающие Глимурид (n=9), 2-я подгруппа – больные получающие плацебо (n=9). Пациенты обеих подгрупп были сопоставимы по полу и возрасту. Вместе с тем, в 1-й подгруппе оказались пациенты с более длительным сроком болезни и продолжительностью лечения хроническим гемодиализом. Два пациента 1-й подгруппы до наступления почечной недостаточности получали патогенетическую терапию иммуносупрессантами. Характеристика больных 1 и 2-й подгрупп представлена в таблице 18.

Исследование проводилось в период ремиссии ИМП. За 1 месяц до начала лечения Глимуридом исключался прием других иммуностимуляторов, антибиотиков и различных препаратов, оказывающих влияние на иммунную систему. В обеих группах равное число пациентов (по 3 человека) получали эпокрин. В период проведения исследования новых назначений не проводилось.

Глимурид назначался по 1 капсуле 1 раз в сутки утром до еды через день (в день без гемодиализа), в течение 20 дней.

Все больные лечение Глимуридом переносили хорошо, побочных действий и осложнений не зарегистрировано.

Таблица 18

Некоторые демографические и клинические показатели у больных получающих иммуномодулятор Глимурид.

показатель	1-я подгруппа (n=9)	2-я подгруппа (n=9)	P
Возраст, лет <sup>^^</sup>	48,2±9,2	43,6±10,7	0,343
Пол, м/ж <sup>^</sup>	6/3	3/6	0,347
Длительность болезни, годы <sup>#</sup>	21,0(9,0;22,0)	11,0(6,0;12,0)	0,0001
Продолжительность гемодиализа, месяцы <sup>#</sup>	40,0(30,0;52,0)	12,0(10,0;26,0)	0,0001
Лечение цитостатиками в анамнезе <sup>^</sup>	2	0	0,479

Примечание: <sup>^^</sup> - указано  $M \pm \sigma$ ; <sup>^</sup> - указано число случаев в группе; <sup>#</sup> - указана медиана, в скобках 25 и 75-й процентиля, P – статистическая значимость межгрупповых различий.

Эффективность лечения оценивалась сразу после окончания приема препарата по динамике показателей клеточного звена иммунитета. Данные представлены в таблице 19.

Как следует из таблицы 19, перед началом приема иммуностимулятора уровень CD3 и CD20-клеток у больных 1-й подгруппы был достоверно ниже, в сравнении с уровнем этих же клеток у больных 2-й подгруппы ( $p < 0,0001$ ;

$p=0,031$  соответственно). Абсолютное число CD4 и CD8 в сыворотке крови больных 1-подгруппы было так же ниже, чем у больных 2-й подгруппы, однако, различие статистически значимой разницы не достигали ( $p=0,515$ ;  $p=0,127$  соответственно). В группе пациентов получающих плацебо изменений показателей клеточного звена иммунитета не отмечалось.

После окончания лечения в подгруппе больных получающих Глимурид выявлено существенное повышение уровня CD3, CD4, CD20-клеток. Общее количество лимфоцитов и абсолютное содержание CD8-клеток оставалось на прежнем уровне. В группе пациентов, получающих плацебо, по результатам контрольных исследований нами не отмечено изменений ни одного из показателей клеточного звена иммунитета.

Показатель иммунорегуляторного индекса после лечения Глимуридом у больных 1-й подгруппы имел тенденцию к повышению, однако статистически значимых различий в сравнении с данными до лечения не достигал ( $p=0,698$ ).

Таким образом, применение данного метода позволяет достичь положительного действия на клеточное звено иммунитета, что, по-видимому, будет способствовать уменьшению частоты обострений ИМП. Проведенные ранее исследования [35, 46] свидетельствуют о том, что показатели клеточного иммунитета через 6 месяцев после курса приёма Глимурида не отличаются от показателей полученных сразу после лечения.

Таблица 19

Показатели клеточного звена иммунитета у больных 1 и 2-й подгрупп до и после лечения глемуридом или плацебо (указана медиана, в скобках 25 и 75-й процентиля).

Показатель	Больные, принимающие Глемурид (n=9)		p	Больные, принимающие плацебо (n=9)		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,08(0,6;1,2)	1,08(0,6;1,9)	0,980	0,94(0,68;1,46)	0,98(0,9;1,3)	0,781
CD3 ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,54(0,4;0,7)	0,81(0,51;1,21)	0,016	0,84(0,54;1,17)	0,77(0,63;0,9)	0,568
CD4 ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,36(0,2;0,4)	0,46(0,38;0,54)	0,05	0,44(0,28;0,46)	0,46(0,32;0,56)	0,677
CD8 ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,31(0,24;0,36)	0,33(0,30;0,36)	0,677	0,43(0,23;0,53)	0,44(0,3;0,58)	0,835
CD20 ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,1(0,07;0,14)	0,13(0,04;0,25)	0,013	0,15(0,11;0,22)	0,13(0,9;0,15)	0,176

Примечание: p – статистическая значимость динамики изучаемых показателей

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

ХПН является исходом большинства прогрессирующих заболеваний почек и характеризуется практически полной утратой их гомеостатической функции. Это обуславливает многообразие клинических проявлений уремии и предполагает неблагоприятный жизненный прогноз [70].

Наряду с универсальными механизмами прогрессирования ХПН и влиянием активности основного заболевания, ведущее место занимают рецидивирующие ИМП [57, 58, 64] при высокой резистентности микробной флоры к антибактериальным препаратам [88, 89].

Отличительной особенностью ИМП у больных с ХПН является развитие их на фоне вторичного иммунодефицита [16, 22]. Между тем, данные литературы по этому вопросу относительно немногочисленны и достаточно противоречивы, что объясняет высокий интерес к изучению данной проблемы. Разработка принципов иммунокоррекции этой категории больных является одним из актуальных направлений современной нефрологии.

Для решения поставленных перед научным исследованием задач нами проведена комплексная оценка течения патологического процесса, включающая клиничко-лабораторные данные, бактериологические посевы мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, состояние иммунного гомеостаза, микробный пейзаж толстого кишечника у 100 больных с ХПН. 1-ю группу составили 70 пациентов с терминальной стадией ХПН, получающих лечение программным гемодиализом, 2-ю группу - больные с консервативно курабельной стадией ХПН. Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей мы обследовали (контрольная группа) 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными 1-й и 2-й групп.

Больные с ХПН наблюдались в отделении хронического гемодиализа



ОКБ города Томска с 1999 по 2003 год.

В исследование были включены больные в возрасте от 16 до 60 лет, средний возраст составил 44,0 (33,0; 52,0) года. Среди обследованных пациентов мужчин было 54%, женщин - 46%. Длительность заболевания (установленная анамнестически с момента постановки диагноза) в среднем составила 9,0 (5,0; 17,0) лет. У всех больных был исключен вторичный характер нефропатии в рамках системных заболеваний соединительной ткани, паранеопластическая нефропатия, сахарный диабет и туберкулез.

У больных с ХПН отмечен неспецифический характер жалоб, что в ряде случаев затрудняло диагностику заболевания на амбулаторном этапе обследования. Наиболее часто больные обеих групп предъявляли жалобы на одышку, общую слабость, снижение настроения, у 50% больных зарегистрирована стойкая артериальная гипертензия. У пациентов 1-й группы чаще диагностировались парестезии, нарушения сна, памяти, снижение аппетита и тошнота.

Известно, что тяжесть анемии усугубляется по мере прогрессирования ХПН [83, 84]. Анализ частоты выявления анемического синдрома в нашем исследовании показал, что подавляющее число больных 1-й группы (67,15%) имели гемоглобин менее 100 г/л, в то время как у 63,33% больных 2-й группы средний уровень гемоглобина был более 100 г/л. Выраженность анемического синдрома у больных 1-й группы обусловлена более тяжелой степенью нефросклероза и уремической интоксикацией, а также дополнительными кровопотерями во время процедур гемодиализа. Известно, что уремическая интоксикация становится фоном, на котором формируются и протекают сопутствующие почечному страданию острые или хронические заболевания внутренних органов [70]. Наиболее частыми формами висцеральной патологии у больных с ХПН в нашем исследовании явились: ИБС – 11%, ЦВБ – 10%, различные формы патологии желудка (язвенная болезнь желудка – 13%, гастрит – 4%) и кишечника – 4%, вирусные гепатиты – 67%. Полученные нами дан-

ные по структуре и частоте патологии внутренних органов у больных с ХПН согласуются с данными Н.П. Потехина [70].

Среди нозологических форм, послуживших причиной формирования ХПН в анализируемой нами группе пациентов, ведущее место занимали ХГН и хронический ПН. Эти результаты подтверждаются наблюдениями ряда авторов [1, 82]. Важным представляется установленный нами факт, что пациенты с ХПН, развившейся в следствие ХГН и врожденных аномалий мочевыводящей системы были в более молодом возрасте и составляли наибольшую по численности подгруппу ( $n=67$ ), чем пациенты с хроническим ПН и поликистозом почек ( $n=33$ ). Таким образом, подавляющее число больных с ХПН являлись лицами молодого и среднего возраста, то есть находились в наиболее работоспособном и творчески активном периоде жизни, что обуславливает особую актуальность проблемы ХПН в целом [1].

Помимо характера основного заболевания на клиническое течения, скорость прогрессирования ХПН и продолжительность жизни больных, несомненно, оказывает влияние наличие инфекции мочевыводящих путей [30, 58, 64].

В ходе исследования нами установлены значимые различия в течении ИМП у пациентов с консервативно–курабельной и терминальной стадией ХПН.

Принято считать, что диагностически значимым является обнаружение в 1 мл мочи, взятой из средней струи,  $10^5$  клеток одного вида микроорганизмов [52]. Количественный анализ бактериологических исследований мочи полученных в нашей работе, показал, что у половины больных 1-й группы диагностически значимое ОМЧ составляло  $10^2 - 10^3$  КОЕ/мл, в то время как для пациентов 2-й группы этот критерий был характерен только в 17% случаев. Низкая бактериурия может быть обусловлена как частым приемом антибактериальных препаратов, так и быть вызвана медленным ростом некоторых уро-

патогенных штаммов, таких как *Staphylococcus* spp. Выявление малой бактериурии у мужчин, является клинически высоко значимым признаком ИМП, поскольку «контаминация мочи» для них не типична [101]. Несомненно, важным является установленный нами факт, что частота положительных результатов бактериологических посевов мочи в группе больных с терминальной стадией ХПН в 1,5 раза превышала частоту ИМП в группе больных с консервативно-курабельной стадией ХПН. Согласно данным литературы, высокую частоту ИМП у больных, получающих заместительную терапию, обуславливает диализный иммунодефицит [16, 58] и дисбактериоз кишечника, прогрессирующий по мере ухудшения функции почек [70]. Большую проблему представляет полная элиминация возбудителя на фоне снижения диуреза у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом.

Вместе с тем, интересным представляется практически полное совпадение этиологической структуры ИМП у больных 1-й и 2-й групп. Расшифровка этиологии ИМП у больных с ХПН показала преобладание микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* – 37,8%, а также *Staphylococcus* spp. – 26,8%, *Enterococcus faecalis* -20,8%, реже высевались *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Полученные нами результаты подтверждаются данными литературы о структуре возбудителей ИМП [11, 78]. Однако процентное соотношение возбудителей отличается в различных регионах и даже стационарах. Имеются данные о существенном изменении этиологической структуры ИМП у различных групп пациентов [20, 89]. Этиология ИМП у госпитализированных пациентов значительно отличается от амбулаторных. Так, частота ИМП вызванных *E. coli* у амбулаторных пациентов составляет 80-100% [78, 111], у пациентов, госпитализированных в отделение она снижается и колеблется в пределах от 21% до 42% [108], и вместе с тем возрастает роль грамположительной флоры: энтерококков по данным разных авторов от 9 до 15%, стафилококков от 7 до 12% [6, 42, 49, 112].

В двух крупных исследованиях, посвященных мониторингу возбудителей ИМП у больных в стационаре [45] отмечено нарастание выделения из мочи ассоциаций микроорганизмов, что может свидетельствовать о полимикробном характере инфекции. В нашем исследовании сравнительная частота ассоциаций различных микроорганизмов в пробах мочи у больных 1-й и 2-й групп составило 18 и 11% соответственно. Частота обнаружений микробных ассоциаций зависела от количества госпитализаций пациента в стационар. С.В. Яковлев [112] подчеркивает, что примерно в 20% случаев ИМП наблюдаются микробные ассоциации, особенно часто они выявляются у пациентов, получающих стационарное лечение.

Анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в нашем исследовании показал, что наиболее часто встречающиеся возбудители ИМП имеют низкий уровень резистентности к фторхинолонам, цефалоспорином III поколения и аминогликозидам (амикацин). В 100% случаев, все микроорганизмы оказались чувствительными к ванкомицину. Нами установлены различия к чувствительности микроорганизмов у больных 1-й и 2-й групп: резистентность уропатогенных штаммов в отношении макролидов и цефалоспоринов III поколения увеличивалась с нарастанием стадии ХПН. По результатам нашего исследования выявлено два механизма резистентности микроорганизмов к антибиотикам: метициллинрезистентность стафилококков и продукция БЛРС энтеробактериями. Продуцентами БЛРС оказались 4 штамма *E. coli* и 1 штамм *Klebsiella pneumoniae*, метициллинрезистентность выявлена у 5 штаммов *Staphylococcus spp.*

Анализ современной литературы указывает на высокую вариабельность резистентности возбудителей в различных центрах. Различия в профилях антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных из мочи у пациентов из различных городов, возможно, связаны со спектром применяемых в том или ином регионе антибиотиков для лечения ИМП [78]. Поэтому при ле-

чении ИМП необходимо использовать только данные локальных исследований по антибиотикорезистентности [88].

В ходе дальнейшего исследования с помощью построения корреляционной матрицы нами была установлена взаимосвязь типа микробного пейзажа мочи с некоторыми клиническим и демографическими признаками: пол, стаж болезни, длительность гемодиализа, уровень гемоглобина, показателя креатинина до и после процедуры гемодиализа, преддиализный уровень калия, хронические осложнения ХПН (парестезии, двигательные беспокойства ног). Полученные нами данные подчеркнули необходимость в проведении дальнейших исследований направленных на изучение влияния других факторов (в частности иммунных сдвигов) на течение ИМП у больных с ХПН.

При анализе состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с ХПН нами выявлено снижение числа общих лимфоцитов и их субпопуляций: CD3, CD4, CD20. Вместе с тем установлен и избыточный иммунный ответ, характеризующийся усилением спонтанного фагоцитоза и повышением уровня ЦИК. Уровень IgA и IgG имел тенденцию к снижению, однако статистически значимых различий в сравнении с контрольными значениями здоровых доноров не достигал. Нами установлено, что нарушение иммунного гомеостаза развивается на ранних стадиях ХПН и усугубляются в период лечения хроническим гемодиализом. Возможно, это связано с истощением иммунной системы под действием уремических токсинов или с увеличением количества факторов, оказывающих отрицательное влияние на иммунный гомеостаз. Описанный в литературе характер изменений состояния иммунитета [16, 17, 18] подтверждает полученные нами данные. Основные причины иммунодефицита кратко охарактеризовать можно следующим образом: в преддиализной стадии это нефротический синдром, лекарственные препараты, в первую очередь иммунодепрессанты. На стадии диализной терапии важную роль приобретает ингибирующее действие на иммунитет мо-

чевой кислоты,  $\beta_2$  – микроглобулина, ферритина, анемии, дефицита активных метаболитов витамина D, цинка, нарушения биосовместимости с диализной мембраной [58].

Большой интерес представляет динамика уровня цитокинов по мере прогрессирования ХПН. Уровень ИНФ- $\gamma$  имеет тенденцию к повышению в додиализном периоде ХПН и становится более выраженным в терминальной стадии ХПН. Избыточное количество ИЛ-6 определяется на всех стадиях ХПН, несмотря на то, что он элиминируется во время процедуры гемодиализа. Снижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке больных с ХПН наблюдается на начальных стадиях ХПН и сохраняется во время лечения гемодиализом.

С помощью дискриминантного анализа, нами доказано 5 независимых факторов, взаимосвязанных с наличием ИМП: стаж болезни, НСТ-стимулированный, снижение содержания лактобактерий в кишечнике, уровень ИЛ-4 в сыворотке и уровень систолического артериального давления.

Достоверным методом определения прогноза у больных с терминальной стадией ХПН является вычисление величины и прироста соматических индексов. При анализе полученных данных мы не обнаружили достоверных различий в ежемесячной прибавке соматического индекса у больных с ИМП и без неё. По-видимому, таких различий и не стоило ожидать, поскольку у пациентов, находящихся на лечении гемодиализом, большее прогностическое значение начинают приобретать сердечно-сосудистые осложнения, о чем свидетельствуют данные литературы [70]. Вместе с тем, нами получены достоверные различия в темпах прироста креатинина за 1 год у больных с инфекцией мочевыводящих путей и без неё в группе пациентов с консервативно-курабельной стадией ХПН. Из этого следует, что своевременное лечение ИМП, направленное на все звенья патогенеза, поможет замедлить скорость нарастания уремической интоксикации, а в группе больных, получающих лечение хроническим гемодиализом и снизить частоту ИМП.

Одной из актуальных проблем является разработка адекватной терапии ИМП. Широко применяемая антибактериальная терапия не всегда приводит к ликвидации воспаления и излечению. В последнее время все большее значение приобретает использование препаратов, воздействующих на иммунитет [64]. Применяемые иммуностимуляторы в большинстве случаев вводятся парентерально, что сопряжено с развитием ряда осложнений. Одним из перспективных иммуностимулирующих лекарственных препаратов используемых для модуляции иммунитета, в настоящее время являются МДП. Отдельные МДП, в частности отечественный препарат Ликопид, уже нашли своё применение в клинике. Наличие биологически активных групп у  $\beta$ -гликозид-МДП (Глимурида) в сочетании с амфифильностью молекулы, обеспечивает высокую биодоступность препарата при приёме внутрь.

В связи с этим, для коррекции иммунных нарушений и повышения эффективности лечения ИМП у больных с ХПН нами проведено слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование с применением иммуномодулятор Глимурида, обладающего выраженным стимулирующим действием в отношении основных клеточных популяций, участвующих в противоопухолевом и противоинфекционном иммунном ответе. Глимурид, содержащий в 1 капсуле 0,1 мг активного вещества ( $\beta$ -гликозид-МДП), назначали в виде БАД к пище по 1 капсуле утром натощак через день (в день без гемодиализа), в течение 20 дней 9-и больным с терминальной стадией ХПН, другие 9 пациентов получали плацебо. У больных получающих Глимурид, после курса лечения выявлено существенное повышение уровня CD3, CD4, CD20-клеток. В группе пациентов получающих плацебо показатели клеточного звена иммунитета остались без изменений. Поэтому при вторичных иммунных нарушениях у больных с ХПН целесообразно использовать иммуномодулятор Глимурид по 1 капсуле через день (в день без гемодиализа), в течение 20 дней. Через 6 месяцев курс рекомендуется повторить.

**ВЫВОДЫ:**

1. У больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих лечение гемодиализом, инфекция мочевыводящих путей диагностируется чаще (93% случаев), чем у больных с консервативно-курабельной стадией ренопривного синдрома (57% случаев,  $p < 0,0001$ ) и оказывает влияние на течение и прогноз почечной недостаточности, ускоряя темп прироста креатинина в додиализной стадии заболевания на 33% за 12 месяцев.

2. Наиболее частыми возбудителями инфекции мочевыводящих путей у больных с хронической почечной недостаточностью в Томской области являются представители семейства Enterobacteriaceae - 37,8%, Staphylococcus saprophitus - 26,8%, Enterococcus faecalis - 20,8%. Структура уропатогенов у пациентов с разными стадиями хронической почечной недостаточности идентична.

3. Резистентность основных возбудителей инфекции мочевыводящих путей в отношении макролидов и цефалоспоринов III поколения у больных, получающих заместительную терапию программным гемодиализом, выше в сравнении с устойчивостью уропатогенов, выявленных у пациентов в додиализном периоде хронической почечной недостаточности ( $p = 0,049$  и  $p = 0,017$  соответственно).

4. Вторичный иммунодефицит у больных с хронической почечной недостаточностью характеризуется снижением числа CD3, CD4, CD20-клеток и повышением отношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным (ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-6/ИЛ-4). Независимыми факторами, взаимосвязанными с рецидивированием инфекции мочевыводящих путей у больных с ХПН, являются усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и усиление активности Th1-хелперного ответа.

5. Иммуномодулятор  $\beta$ -гептилгликозид-мурамилдипептид (Глимурид),



назначаемый больным с терминальной стадией ХПН, осложненной рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, развивающейся на фоне вторичного иммунодефицита, в суточной дозе 0,1 мг в день без гемодиализа в течение 20 дней повышает уровень CD3-клеток (на 50%), CD4 (на 27%), CD20 (на 30%).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Исходя из структуры и отличий в резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей у больных с терминальной и консервативно-курабельной стадиями хронической почечной недостаточности в Томской области, в качестве препаратов стартовой терапии в первом случае целесообразно использовать фторхинолоны и аминогликозиды (амикацин), а во втором случае - и фторхинолоны и цефалоспорины III поколения.

2. С целью коррекции вторичных иммунных нарушений у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, представляется рациональным использовать иммуномодулятор  $\beta$ -гептилгликозид-мурамилдипептид (Глимурид) в качестве биологически активной добавки к пище по 0,1 мг (1 капсуле) через день (в день без гемодиализа) утром натощак в течение 20 дней.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Алиев Р.А. Роль этиологических и других факторов в развитии хронической почечной недостаточности / Р.А. Алиев // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №3. – С. 358-364.
2. Андропова Т.А. Мурамилдипептиды - иммуностропные лекарственные средства нового поколения / Т.А. Андропова, Б. Пинегин // Врач. – 1998. - №11. – С.32-35.
3. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Методические рекомендации для клиницистов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – т.2 №1. – С. 69-76.
4. Артериальная гипертензия, как фактор риска прогрессирования хронической почечной недостаточности / Ж.Д. Семидоцкая, Т.С. Оспанова, О.С. Бильченко и др. // Нефрология. – 2003. – т. 7 приложение 1. – С. 248.
5. Аутобактерии в патогенезе хронического пиелонефрита / Б.А. Бердичевский, А.А. Овчинников, С.В. Недорезанюк и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов IX ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2001. – С. 103-104.
6. Белобородова Н.В. Рекомендации по рациональному применению антибиотиков у детей с урологической патологией / Н.В. Белобородова, Л.Б. Миновщикова // Consisium – Medicum. – 2000. – т.2 №4. – С. – 162-166.
7. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек / Б.М. Бреннер // Нефрология. – 1999. – т.3 №4. – С. 23-27.
8. Бухарин О.В. Факторы уропатогенности бактерии: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита / О.В. Бухарин, А.В. Гриценко, А.А. Ялкова // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №4. – С. 469-475.

9. Вагапова Д.Р. Клинико-иммунологические особенности больных хроническим пиелонефритом /Д.Р. Вагапова, Г.М. Нуртдинова, С.В. Алонова // Нефрология. – 2003. – т.7 приложение 1. – С. 155.
10. Вагапова Д.Р. Опыт применения иммунокорректоров у больных хроническим пиелонефритом /Д.Р. Вагапова, С.В. Алонова, Г.М. Нуртдинова // Нефрология. – 2003. – т. 7 приложение 1. – С. 153.
11. Вязкова А.А. К вопросу об этиологии, патогенезе и диагностике пиелонефрита / А.А. Вязкова, В.А. Гриценко, М.В. Вострикова // Нефрологический семинар. Сборник трудов XI ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара и V Балтийской нефрологической конференции. – 2003. – С. 125.
12. Гиссенс И.К. Оценка качества антимикробной химиотерапии / И.К. Гиссенс // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – т.3 №2. – С. 133-147.
13. Глимурид в экспериментальной профилактике и терапии септических поражений почек / О.В. Калюжин, Е.В. Мулик, М.В. Шкалев и др. // материалы II Российской конференции молодых ученых России с международным участием. – Москва. – 2001. Т.1. – С.185.
14. Горин А.А. Комплексный подход к оценке качества жизни больных находящихся на программном гемодиализе / А.А. Горин, А.Ю. Денисов, В.Ю. Шило // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №2. – С. 128-131.
15. Григоричева Л.Г. Микробиологические показатели мочи у детей с инфекцией мочевой системы / Л.Г. Григоричева, Ю.В. Гласова // Нефрологический семинар. Сборник трудов IX ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2001. – С. 129-130.

16. Гринштейн Ю.И. Механизмы развития вторичного иммунодефицита у больных с ХПН / Ю.И. Гринштейн, И.В. Осетров, С.В. Ивлиев // Нефрологический семинар. Сборник трудов IX ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2001. – С. 132.
17. Гринштейн Ю.И. Нестабильность лимфоцитарных мембран у больных с ХПН / Ю.И. Гринштейн, С.В. Ивлев, И.В. Осетров // Нефрологический семинар. Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2002. – С. 82-84.
18. Гринштейн Ю.И. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных с ХПН / Ю.И. Гринштейн, С.В. Ивлев, И.В. Осетров // Нефрологический семинар. Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2002. – С. 84-86.
19. Гриценко В.А. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема: нозология, эпидемиология, патогенез / В.А. Гриценко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – №4. – С. 49-53.
20. Деревянко И.И. Антибактериальная терапия острого цистита / И.И. Деревянко // Consisium – Medicum. – 2000. – т.2№4. – С. 152-155.
21. Деревянко И.И. Эффективность цефепима при лечении больных с осложненными урологическими инфекциями / И.И. Деревянко, Л.А. Нефедова // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – т.3 №1. – С. 27-29.
22. Динамика изменений показателей иммунного статуса у больных с хроническими нарушениями уродинамики и хронической почечной недостаточностью / А.П. Манжос, К.Д. Паникратов, В.А. Бобков и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов VIII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2000. – С. 183-184.

23. Динамика цитокинов при гемодиализе у больных с хронической почечной недостаточностью / О.Б. Рыбакова, А.Ю. Денисов, Е.Г. Громова и др. // Первый объединенный конгресс «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемфереза». Сборник материалов. Москва. – 2002. – С 51-52.
24. Зайцева Е.С. Иммунологические показатели при сочетанной инфекции органов мочевой и половой системы у девочек / Е.С. Зайцева, А.В. Сукач // Нефрологический семинар. Сборник трудов XI ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара и V Балтийской нефрологической конференции. – 2003. – С. 132.
25. Замятина С.Г. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в снижении скорости прогрессирования хронической почечной недостаточности / С.Г. Замятина, С.П. Осотова, А.М. Корепанов // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №2. – С. 136.
26. Замятина С.Г. Пиелонефрит на фоне аномалия развития почек у подростков / С.Г. Замятина, А.Н. Корепанов // Сборник материалов первого объединенного конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемфереза». Москва. – 2002. – С. 76-77.
27. Захарова И.Н. Инфекции мочевой системы у детей: современные представления об этиологии / И.Н. Захарова // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №1. – С. 20-24.
28. Земченков А.Ю. Адекватность диализа. Классический подход / А.Ю. Земченков // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №1. – С. 4-20.
29. Иванов К.Н. К вопросу об этиологии и патогенетическом лечении хронического пиелонефрита / К.Н. Иванов, Д.В. Давыдов // Сборник трудов областной клинической больницы. Выпуск VIII. Материалы научно – технической конференции. Томск. – 2001. – С. 39-42.

30. Иващенко В.И. Главные направления в борьбе с инфекционно-воспалительными и ишемическими повреждениями в почках у урологических больных с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью интермитирующей стадии / В.И. Иващенко, А.П. Данилков, С.А. Салманов // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №2. – С. 198.
31. Игнатова М.С. Эволюция представлений о микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы / М.С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №2. – С218-222.
32. Иммунный статус у детей с хроническим пиелонефритом / Т.П. Макарова, С.В. Мальцев, Е.В. Агофонова и др. // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №4. – С. 489.
33. Инфекционные осложнения у диализных больных / Х.С.А. Базухейр, А.Н. Шишкин, С.О. Мазуренко, Н.Т. Хадикова и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов XI ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара и V Балтийской нефрологической конференции. – 2003. – С. 27.
34. Калюжин О.В. Поиск предпочтительных направлений синтеза и разработка новых высокоэффективных иммуномодуляторов – мурамилпептидов / О.В. Калюжин, А.В. Караулов // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. – 2000. – т.1. – С. 253-257.
35. Калюжин О.В. Поиск предпочтительных направлений синтеза и разработка высокоэффективных иммуномодуляторов – мурамилпептидов/ О.В. Калюжин: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М. – 2002. – 48с.
36. Караулов А.В. Цитокины: биологическое действие и клиническое применение / А.В. Караулов, О.В. Калюжин // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. – 2000. – т.1. – С.193-204.

37. Картамышева Н.Н. Некоторые механизмы формирования тубуло-интерстициального компонента при хронических заболеваниях почек (обзор литературы) / Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №3. – С. 314-318.
38. Качество жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью, корригируемой заместительной терапией / А.Ю. Земченков, С.В. Кондуров, Л.С. Гаврик, и др. // Нефрология и диализ. – 1999. – т.1 №2-3. – С. – 118-125.
39. Кирилов В.И. Иммунокорригирующая терапия инфекций органов мочевой системы у детей / В.И. Кирилов, Л.Т. Тиблоева // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №2. – С. 234-239.
40. Кисина В.И. Урогенитальные инфекционные заболевания: современное состояние проблемы / В.И. Кисина // Consilium – Medicum. – 2001. – т.3 №7. – С. 307-310.
41. Клинико-иммунологические особенности хронического пиелонефрита и перспективы иммунореабилитации / А.А. Санников, В.А. Ситников, С.Н. Стяжкина и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов IX ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2001. – С. 262- 263.
42. Клиническая диагностика инфекции мочевой системы у детей / А.В. Лукьянов, О.А. Кораблева, С.А. Токарев и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2002. – С. 132-135.
43. Клинка Н.Н. Кандидурия и кандидоз мочевыводящих путей: врачебная тактика / Н.Н. Клинка // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – т.4 №3. – С. 71-76.

44. Кляшева М.Н. Эффективность лечения больных хроническим пиелонефритом в период обострения с включением в комплексную терапию иммуномодулятора оксиметацила / М.Н. Кляшева, В.В. Плечев, Б.Ш. Янбаев // Нефрологический семинар 2000. Сборник трудов.- С.142-144.
45. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – №2. – С. 16-30.
46. Коррекция иммунных нарушений у больных хроническим гломерулонефритом  $\beta$ -гептилгликозид-мурамилдипептидом / Е.В. Калюжина, Л.И. Зибницкая, Л.Г. Суркова, О.А. Серегина, Л.М. Медведева // Нефрологический семинар. Сборник трудов XI ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара и V Балтийской нефрологической конференции. – 2003. – С. 58.
47. Корякова Н.Н. Факторы риска развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом / Н.Н. Корякова, И.Е. Валамина, Т.В. Никонова // Нефрология. – 2003. – т. 7 приложение 1. – С. 204.
48. Куницына М.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 1 типа / М.А. Куницына, Н.Б. Булатова // Нефрологический семинар. Сборник трудов XI ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара и V Балтийской нефрологической конференции. – 2003. – С. 67.
49. Лоран О.Б. Осложненные инфекции мочевыводящих путей / О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер // Клиническая Антимикробная Химиотерапия. – 1999.- т.1 №3. – С. 85-89.
50. Мартов О.Н. Фармакотерапия при почечной недостаточности. Пособие для врачей / О.Н. Мартов. – СПб., 2000. – 110с.



51. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему / С.Д. Митрохин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – т.2 №5. – С. 144-148.
52. Митрохин С.Д. Микробиологическая диагностика инфекций мочевых путей / С.Д. Митрохин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – т.4 №4. – С 124-126.
53. Московская Е.Ф. Исходы пиелонефрита в зависимости от длительности антибактериальной терапии / Е.Ф. Московская, О.М. Солдатов, М.В. Нежданова // Нефрологический семинар. Сборник трудов VIII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2000. – С. 190.
54. Мухин Н.А. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек / Н.А. Мухин // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – С. 58-62.
55. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека // А.В. Караулов, С.И. Сокуренок, О.В. Калюжин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. - №1. – С. 7-13.
56. Некоторые аспекты прогрессирования хронического гломерулонефрита / Ж.Д. Семидоцкая, Е.В. Авдеева, В.А. Клапоух и др. // Нефрология. – 2003. – т. 7 приложение 1. – С. 246.
57. Некоторые клинические факторы, определяющие прогноз у больных с хронической почечной недостаточностью /И.Д. Рачинский, В.И. Крыгин, А.П. Киричок и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов VIII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2000. – С. 235-236.
58. Николаев А.Ю. Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. - 363 с.

59. О консервативной терапии хронической почечной недостаточности / Ж.Д. Семидоцкая, Т.С. Оспанова, И.А. Чернякова и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов IX ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2001. – С. 268-269.
60. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждениях /Приказ МЗ СССР №535 от 22.04.1985.
61. Ограничение жизнедеятельности у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ / Г.Д. Шостка, В.Ю. Ряснянский, Н.М. Кучеева и др. // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №2. – С. 187-188.
62. Одновременная эубиотико- и иммунокоррекция женщин репродуктивного возраста больных хроническим пиелонефритом / А.Г. Гадаев, Р.К. Дадабаев, И.М. Мухаметов и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов XI ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара и V Балтийской нефрологической конференции. – 2003. – С. 41.
63. Определение иммунодефицитного состояния по системе нейтрофилов / Н.Н. Калинин, И.В. Таусон, А.М. Акк и др. // Сборник материалов первого объединенного конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемофереза». Москва. – 2002. – С. 208-209.
64. Орлова Г.М. Факторы риска ускоренного прогрессирования почечной недостаточности у урологических больных / Г.М.Орлова // Нефрология и диализ. –2001. –т.3 №4. – С. 434-436.
65. Перепанова Т.С. Неосложненная инфекция мочевых путей / Т.С. Перепанова, Ю.В. Кудрявцева, П.Л. Хазан // Consilium Medicum. – 2003. – т.5 №1. – С. 5-8.

66. Пишак В.П. Применение эхинацеи пурпурной с целью иммунокоррекции в комплексном лечении хронического пиелонефрита / В.П. Пишак, В.А. Кулагин, Л.А. Зуб // Нефрологический семинар 2000. Сборник трудов.- С. 317-218.
67. Плазмоферез в комплексном лечении больных с урогенитальной инфекцией / С.В. Шишагина, А.В. Баюклин, С.В. Зубаркин и др. // Сборник материалов первого объединенного конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемофереза». Москва. – 2002. – С. 235.
68. Полиоксидоний в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом / Т.Ю. Лехмус, Е.И. Гермаш, М.М. Фазлыев и др. // Нефрология. – 2003. – т.7 приложение 1. – С. 210.
69. Пономарева Е.Ю. Инфекционные осложнения у пациентов с нефротрансплантатом / Е.Ю. Пономарева, Л.Ю. Лукьянова, А.П. Ребров // Нефрология. – 2003. – т.7 приложение 1. – С. 336-337.
70. Потехин Н.П. Висцеральная патология у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом / Н.П. Потехин: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М. – 2000. – 43с.
71. Практика использования пектина для лечения и профилактики инфекции мочевой системы у детей / А.В. Лукьянов, П.Г. Потпевский, Р.П. Ракова и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов IX ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2001. – С. 197-198.
72. Применение  $\beta$ -гептилгликозид-мурамилдипептида в экспериментальной терапии генерализованных бактериальных инфекций / О.В. Калюжин, Е.Л. Мулик, В.В. Сергеев и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. - №4. – С. 73-77.

73. Протеинурия как фактор прогрессирования гломерулонефрита / Т.Л. Настаушева, В.П. Ситникова, Н.В. Габбасова и др. // Нефрология. – 2003. – т.7 приложение 1. – С. 223.
74. Профилактика и лечение септических поражений почек глимуридом / О.В. Калюжин, Е.В. Мулик, В.В. Калюжин и др. // Материалы научной конференции, посвященной 30-летию кафедры инфекционных болезней КБГУ «Актуальные вопросы инфекционной патологии». – Нальчик. – 2001. – С. 31-33.
75. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности / И.Е. Тареева, И.М. Кутырина, А.Ю. Николаев и др. // Терапевт. арх. – 2000. - №6. – С. 9-14.
76. Пушкарь Д.Ю Этиотропная терапия некоторых урогенитальных инфекций спарфлоксацином / Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер // Русский медицинский журнал. – 2002. – т.10 №26. – С. 1248 – 1250.
77. Пушкарь Д.Ю. Фторхинолоны в урологии / Д.Ю. Пушкарь, К.П. Тевлин, Е.Б. Мазо // Русский медицинский журнал. – 2002. - №8 – 9. – С. 414- 417.
78. Резистентность грамотрицательных возбудителей инфекции мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам у амбулаторных пациентов в России. Результаты многоцентрового исследования. / Л.С. Страчунский, С.В. Сехин, Э.Р. Абрамов, и др. // Терапевт. арх.-2000. - №6. – С. 3-6.
79. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин / К.Г. Набер, Б. Бергман, М.К. Бишоп и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – т.4 №4. – С. 347-363.

80. Решедько Г.К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования / Г.К. Решедько // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – т.3 №2. – С. 111-125.
81. Ритц Э. Подготовка пациента с почечной недостаточностью к заместительной терапии / Э. Ритц // Сборник материалов международного нефрологического симпозиума – М., 1998. – С. 13-17.
82. Роль отдельных факторов в развитии прогрессирующего течения заболеваний почек и хронической почечной недостаточности / И.Д. Рачинский, В.И. Крышн, А.П. Киричек и др. // Нефрология. – 2003. – т.7 приложение 1. – С. 239.
83. Рыбакова О.Б. Коррекция анемии у больных терминальной хронической почечной недостаточности: сравнительный эффект гемодиализа и гемодиафльтрации on-line. / О.Б.Рыбакова, А.Ю. Денисов, В.Ю. Шило // Нефрология и диализ.- 2002. Т.4. №4.-с. 270-273.
84. Рябов С.И. Лечение почечной недостаточности / Под ред. С.И. Рябова. – СПб., 1997. – 448с.
85. Сарапулова Т.А. Врожденные аномалии мочевой системы в структуре нефроурологической патологии // Т.А. Сарапулова // Нефрологический семинар. Сборник трудов IX ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2001. – С. 263-264.
86. Сергеева Т.В. Дифференциальный диагноз пиелонефрита и цистита / Т.В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2001. – т.3 №2. – С. 227-230.
87. Сидоренко С.В. Бета-лактамазы расширенного спектра: Клиническое значение и методы детекции / С.В. Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – т.4 №6. – С. 164-170.

88. Сидоренко С.В. Исследование распространения антибиотикорезистентности: практическое значение для медицины / С.В. Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – т.4 №2. – С. 38-42.
89. Синякова Л.А. Эмпирическая антибактериальная терапия гнойного пиелонефрита / Л.А. Синякова, В.Б. Белобородов // Инфекции и антимикробная терапия. - 2002.- т.4 №1. – С.24-26.
90. Сравнительная характеристика микрофлоры мочи и кишечника как обоснование выбора экспериментальной модели инфекции мочевой системы / А.В. Лукьянов, В.П. Клишевич, Я.В. Бугаев и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов VIII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2000. – С. 171-172.
91. Стецюк Е.А. Прощание с классическим гемодиализом и гемодиализом XXI века / Е.А. Стецюк, Б.В. Третьяков и соавт // Нефрология. – 2003. Т. 7, № 1. – С.61-65.
92. Стецюк Е.А. Хроническая почечная недостаточность / Е.А. Стецюк, Б.В. Третьяков, С.В. Калашников // Нефрологический семинар. Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2002. – С. 20-31.
93. Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – М.: Боргес, 2002. – 436 с.
94. Султанова Б.Г. Механизмы прогрессирования хронического пиелонефрита / Б.Г. Султанова, И.Р. Маусыбаева // Нефрологический семинар. Сборник трудов XI ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара и V Балтийской нефрологической конференции. – 2003. – С. 112.
95. Тактика лечения гнойных почечных осложнений у пациентов гемодиализа / Г.Д. Голеев, Г.И. Хабарова, С.И. Митюшин и др. // Нефрология. – 2003. – т.7 приложение 1. – С. 298.

96. Тареева И.Е. Нефрология: Руководство для врачей / И.Е. Тареева – М.: Медицина, 2000. - 688 с.
97. Томилина Н.А. Механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности / Н.А. Томилина // Сборник материалов международного нефрологического симпозиума «Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности». Москва. – 1998. – С. 7-13.
98. Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998 г. (Отчет по данным Российского регистра) / Н.А. Томилина, М.Ю. Швецов // Нефрология и диализ. – 2000. - № 2. – С. 4-39.
99. Трансплантация почки / В.И. Шумаков, Я.Г. Гайсюк, Н.А. Томилина и др. / Трансплантология: руководство / Под ред. В.И. Шумакова. – М.: Медицина, 1995. – С. 194-196
100. Трансплантация почки от живого родственного донора / Я.Г. Мойсюк, А.В. Шаргиаткин, С.М. Арутюнян и др. // Нефрология и диализ.- 2001. Т.3. №3. – С. 328-335
101. Франц М. Наиболее частые ошибки диагностики и лечения инфекции мочевых путей / М. Франц, У. Хорл // Нефрология и диализ. – 2000. – т.2 №4. – С. 340-347.
102. Хаитов Р.М. Принципы применения иммуномодуляторов при заболеваниях, связанных с нарушением иммунной системы / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. – 2000. – т.1. – С.23-34.
103. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ / В.Б. Чупрасов – СПб., 2001.- 256с.

104. Швецов Н.Ю. Современные проблемы заместительной терапии хронической почечной недостаточности и торможения прогрессирования заболевания почек / М.Ю. Швецов // Нефрология и диализ. – 2000.- т.2 №1 – 2. – С. 110-114.
105. Шулутко Б.И. Нефрология 2002. Современное состояние проблемы / Б.И. Шулутко – СПб.: Ренкор, 2002.-780 с.
106. Шулутко Б.И. Тубуло-интерстициальные воспалительные заболевания почек / Б.И. Шулутко // Нефрологический семинар. Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2002. – С. 32-50.
107. Эффективность фурагама при лечении пиелонефрита / В.К. Серкова, Н.В. Кузьминова, Л.В. Бурдейная и др. // Нефрологический семинар. Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2002. – С. 201-202.
108. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия пиелонефрита / С.В. Яковлев // Consilium – Medicum. - 2000. – т.2 №4. – С. 156-159.
109. Яковлев С.В. Антимикробная химиотерапия в таблицах / С.В. Яковлев, В.П. Яковлев // Consilium – Medicum. - 2001. – т.3 №1. – С. 26-27.
110. Яковлев С.В. Клиническое значение резистентности микроорганизмов для выбора антибактериальной терапии в хирургии / С.В. Яковлев // Consilium – Medicum. – 2001. – Экстра – выпуск. – С. 11-14.
111. Яковлев С.В. Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения урологических инфекций / Я.С. Яковлев // Consilium Medicum. – 2002.-т.4 №7. – С.370-377.
112. Яковлев С.В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей / С.В. Яковлев // Consilium Medicum.- 2001.- т.3 №7.- С.300-306.



113. Яковлев С.В. Схемы диагностики и лечения урогенитальных инфекций в амбулаторной практике / С.В. Яковлев, И.И. Деревянко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – т.2 №2. – С. 59-60.
114. Яковлева Е.В. Ошибки диагностики хронического пиелонефрита / Е.В. Яковлева, Е.В. Волошинова // Нефрологический семинар. Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2002. – С. 235-236.
115. Abnormal expression of glomerular basement membrane laminins in membranous glomerulonephritis / E. Fischer, B. Mougenot, P. Callard et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol.15. (12). – P.1956-1964.
116. Alcarar J.M. Ichemic nephropathy: clinical characteristic and treatment / J.M. Alcarar, J.L. Rodico // American Journal of Kidney Disease. – 2000. – Vol.36. – P.883-893.
117. Antibiotics in urinary tract infections: a problem of choice / R. Almendral-Doncel, E. Cuesta-Vizcaino, M.C. Dias-Torres et al // ATEN PRIM. – 2000. – Vol.25 (3). – P.196-197.
118. Appleton A. Evaluation of a Novel Diagnostic Disc Method for Detection of Extended Spectrum  $\beta$ - lactamases / A. Appleton // Proceedings of 3ed ECC Madrid. – 2000. – Abstract T. 304.
119. Babini G.S. Antimicrobial resistance amongst Klebsiella spp. collected from intensive care units in Soutber and Western Europe in 1997-1998 / G.S. Babini, D.M. Livermre // J. Antimicrob Agent Cbemothber. – 2000. – Vol.45. – P.183-189.
120. Bakris G.L. Angiotnsin-converting enzyme inhibitor – associated elevation in setum creatinine: is this a cause for concern? / G.L. Bakris, M.R. Weir // Arch Intern Med. – 2000. – Vol.160. – P.685-693.
121. Brunskill N.J. Mechanisms of albumin uptake by proximal tubular cell / N.J. Brunskill // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol.37 (2). – P.17-20.

122. Bush K. It is Important to Identify Extended Spectrum  $\beta$ - lactamases- Producing Isolates? / K. Bush // *Eur J Clin Microbiol Inf Dis.* – 1996. – Vol.15. – P.361-364.
123. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimetoprim sulfamethoxazol (14 days) for acute uncomplicated pyelonethritis in women. A randomized trial / D.A. Talan, W. E. Stanm, T. M. Hooton, et all. // *Jama.* – 2000. – Vol.283. – P.1583-1590.
124. Daha M.R. Mechanisms of mesangial injiry in glomerular diseases / M.R. Daha // *J. Nephrol.* – 2000. – Vol.13. (3). – P.89-95.
125. Effects of angiotensin-converting enzym inhibitor, angiotensin II receptor antagonist and calcium antagonist on urinary podocytes in patients with IgA nephropathy / T. Nakamura, C. Ushiyama, S. Suzuki et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2000.- Vol.20, №5. – P.373-379.
126. Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie von Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes bei Erwachsenen / K.G. Naber, R. Fünfstück, A.G. Hofstetter, P. Brühl // *Che-mother J.* – 2000. – Vol.9. – P.193-199.
127. Finco D.R. Soy protein increases glomerular filtration rate in dogs with normal or reducer renal function / D.N. Finco, T.L. Cooper // *J. – Nutr.* – 2000. – Vol.130 (4). – P.745-749.
128. Guidelines fir antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis acute pyelonethritis in women / J.W. Warren, E. Abrutyn, J.R. Hebel, et all // *Clin Infect Dis.* – 1999. – Vol.29. – P.745-758.
129. Invasive and NanInvasive Strategies for Management of Suspected Ventilator - Associated Pneumonia A Randomized trial / J-Y Fagon, J. Cbastre, M. Wolff, et all // *Ann Infect Med.* – 2000.– Vol.132. – P.621-630.
130. Kollef Marin H. Associated Pneumonia The Importance of Initial Empiric Antibiotic Selection / Marin H. Kollef, M.D. Ventilator // *Infect Med.* –2000. – Vol.17 (4). – P.278-283.

131. Macrolide – Resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the Pediatric Population in Germani during 2000 – 2001 / R.R. Reinert, R. Lutticken, A. Bryskien, A. Al-Lahham // *Antimicrob. Agent Chemother.* – 2003. – Vol. 47 (2). – P.489-493.
132. Mangiaotti P. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infection: review / P. Mangiaotti, C. Pizzini, V. Fanos // *J. Chemother.* – 2000. – Vol.12 (2). – P.110-123.
133. Manual of clinical microbiology 7 edition /Patrick R. Murray, Ellen jo Baron, Michael A. Pfaller, et all // American Society for Microbiology Washington. – P.1773.
134. Mohamed R. Daha. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell / R. Daha Mochamed, C. van Kooten // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol.15 (Suppl.6). – P.156-160.
135. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational supplement. NCCLS document M 100-S4. NCCLS. - Wayne PA. - 2002.
136. Nicolle L.E. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. / L.E. Nicoll // *Drugs.* – 1997. – Vol.53. – P.583-592.
137. Nosocomial infection in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System / M.J. Richards, J.R. Edwards, D.H. Culver, et all // *Crit Care Med.* – 1999. - Vol.5. – P.887-892.
138. Paradisi F. Urosepsis in the critical care unit / F. Paradisi, G. Corti, V. Maglani // *Crit Care Clin.* – 1998. – Vol.14. – P.165-180.
139. Remuzzi G. A unifying hypothesis for renal scarring linking protein trafficking to the different mediators of injury / G. Remuzzi // *Nephrol. Dialys. Transplant.* – 2000. – Vol.15, №6. – P.58-60/

140. Rosser C.J. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter / C.J. Rosser, R.L. Bare, J.W. Meredith // *Am J Surg.* – 1999. – Vol.177. – P.287-290.
141. Rutkowski B. Changing patient of end-stage renal diseases in Central and Eastern Europe / B. Rutkowski // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol.15. – P.156-160.
142. Stratton C.W. A practical approach to diagnosing and treating urinary tract infections in adult / C.W. Stratton // *Antimicrob. Inf. Dis.* – 1996. – Vol.15. – P.37-40.
143. Substrates specificities of MexAB - OprM, MexCD - OprJ, and MexXY - OprM Efflux Pumps in *Pseudomonas aeruginosa* / N. Macuda, E. Sakagawa, S. Obya, N. Gotob, H. Tsufimoto, and T. Nisbino // *J. Antimicrob Agent Chemother.* – 2000. – Vol.44. – P.3322-3327.
144. The importance of tubulointerstitial injury in the early of primary glomerular disease / Z. Hruby, D. Smolska, H Filipowski et al. // *L. Intern. Med.* – 1998. – Vol.243, № 3. – P.215-222.
145. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee / J.L. Vincent, D.J. Bihari, P.M. Suter, et al // *Jama.* – 1995. - Vol.274 (8). – P.639-644.
146. Tolcoff-Rubin N.E. The infection disease problem of the diabetic renal transplant recipient / N.E. Tolcoff-Rubin, R.H. Rubin // *Infect Dis Clin North Am.* – 1995. – Vol.9. – P.117-130.
147. Tolcoff-Rubin N.E. Urinary tract infections in the renal transplant recipient / N.E. Tolcoff-Rubin, R.H. Rubin // *Urinary Tract Infections* / T. Bergan – Basel : Karger, 1997. – P.27-33.

148. Treatment of urinary tract infection in children / V. Mortinez-Suarez, R. Ci-madevilla-Suarez, F.A. Ordonez-Alvarez et al. // Acta Pediatr ESP. – 2000. – Vol.58 (4). – P.214-222.
149. Washburn M.P. Analysis of the microbial proteome / M.P. Washburn, J.R. Yates // Current Opinion Microbial. – 2000. - Vol.3. – P.292-307.
150. Wolf G. Angiotensin II as mediator of tubulointerstitial injury / G. Wolf // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol.15 (Suppl.6). – P.61-63.