

Бактериальные инфекции мочевыводящих путей у больных после трансплантации почки

Bacterial urinary tract infections in patients after kidney transplantation

R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, A.I. Makurov

This article contains the review of the modern literature related to the questions of the diagnostics and treatment of bacterial urinary tract infections (UTI) in patients after kidney transplantation, which are the most often reason for the hospital admission. Until recently the main infectious agents were considered to be enterobacteria, nowadays the trend is evident to the increase of the number of infections caused by enterococci and non-fermenting gram-negative bacteria, which should be accounted for during the selection of antimicrobial chemotherapy. It is also important to regard the growing number of resistant strains, which produce the beta-lactamases of the wide spectrum. It could be possibly linked to the antibacterial prophylaxis prescribed for the period of 6 months after the renal transplantation. Nevertheless, the meta-analyses show, that this prophylaxis must be implemented due to certain decrease of the bacteriuria and septic complications. Urological complications of the transplantation (obstruction, fistulae, urine extravasation, enteral necrosis, nephrolithiasis etc.), lower urinary tract dysfunctions and diseases of the own kidneys could lead to the development and sustenance of UTI almost in 100% of the cases. Therefore they must be eliminated first of all. The other important factors are female gender, advanced age, long-lasting drainage of the bladder with catheter, long stay in the clinic and also the immunosuppression is of paramount importance. The influence of the UTI on the transplant function, its survival and survival of patients is widely discussed in literature without, however, an uniform opinion. Probably, UTIs are not leading to the transplant dysfunction, however associated with the increased patient lethality. The questions of the treatment of patients with UTI are also discussed in the review.

Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, А.И. Макуров

ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы

Важной проблемой современной трансплантационной хирургии является профилактика, диагностика и лечение инфекционных осложнений. Иммуносупрессивная терапия ослабляет сопротивляемость больного к инфекциям. Поэтому успех трансплантации почки во многом зависит от способности добиваться компромисса между получением эффективной иммуносупрессии с целью предупреждения криза отторжения и сохранением иммунной защиты на уровне достаточном, чтобы оградить реципиента от развития инфекционных осложнений. Выраженность клинических проявлений инфекционных осложнений, длительность и исходы находятся в непосредственной связи со схемой иммуносупрессивной терапии. Ведущую роль в патогенезе инфекционных осложнений после трансплантации почки играют иммуномодулирующие вирусы, особенно цитомегаловирусы [1].

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) встречается более чем у 50% реципиентов почечного трансплантата [2]. ИМВП развивается чаще у женщин, и в 80% случаев – в течение первого года после пересадки почки, при этом пик заболеваемости приходится на первый месяц [3].

ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Энтеробактерии являются наиболее частыми возбудителями ИМВП не только в общей популяции, но и у больных после трансплантации почки. Лидирующее

положение занимает *Escherichia coli* (*E. coli*), которая выявляется более чем у половины пациентов, а также *Klebsiella pneumoniae* [4, 5]. В настоящее время отмечается увеличение штаммов *E.coli*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС+), штаммов *Klebsiella pneumoniae*, ферментирующих металл-бета-лактамазы (NDM-1+). В ряде современных работ показано, что на долю *E.coli* БЛРС+ приходится до 35% от всех штаммов кишечной палочки, выделенных от больных после пересадки почки, а уровень *Klebsiella pneumoniae* NDM-1+ достигает 13% [6-9]. ИМВП, обусловленная подобными микроорганизмами, ассоциированы с рецидивирующим течением, высоким риском потери трансплантата и ухудшением показателей выживаемости реципиентов.

Грамположительные кокки также часто как энтеробактерии вызывают ИМВП у пациентов после пересадки почки. Использование новых иммуносупрессивных препаратов привело к изменениям в эпидемиологии ИМВП. Так, в отечественной работе, выполненной на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отмечено, что частота грамположительных кокков у больных после трансплантации почки составляет не менее 40,0%, а в 2003 г. их доля увеличилась до 55,2% преимущественно за счет *Enterococcus* [10]. Аналогичные результаты приводят G.J. Alangaden и соавт. из США, J. Gołębiewska и соавт. из Польши, в исследованиях также выявили, что наиболее частыми возбудителями ИМВП у больных после трансплантации почки

были представители *Enterococcus* [11, 12]. В настоящее время отмечается тенденция к росту удельного веса неферментирующих грамотрицательных бактерий и грибов [13].

Иммуносупрессивная терапия сопровождается ростом выделения *Corynebacterium urealyticum*, частота которой достигает 10% у пациентов после трансплантации почки, что гораздо выше, чем в общей популяции. Эти инфекции могут иметь серьезные последствия, так как приводят к развитию инкрустирующего цистита, пиелита, что, в свою очередь, повышает риск обструкции верхних мочевых путей. К особенностям диагностики инфекции, обусловленной *C. Urealyticum*, относится необходимость использования специальной селективной среды [14]. E. Domann и соавт., применяя полимеразную цепную реакцию амплификации и жидкостную хроматографию, выявили в моче реципиентов такие микроорганизмы как: *Anaerococcus lactolyticus*, *Bacteroides vulgatus*, *Dialister invisus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus iners*, *Leptotrichia amnionii*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella ruminicola*, *Rahnella aquatilis* и *Streptococcus intermedius*, что указывает на полиэтиологичность ИМВП у больных после трансплантации почки [15].

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЮ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

К факторам риска, увеличивающим вероятность развития ИМВП после пересадки почки, относятся в первую очередь женский пол, а также пожилой возраст, длительный период гемодиализа, кризы отторжения, дисфункция трансплантата, сахарный диабет, трансплантация от трупного донора. Ряд авторов рассматривают прием азатиоприна как важный предиктор в развитии ИМВП [3, 10].

В значительной степени и статистически достоверно заболеваемость ИМВП повышается при

наличии предрасполагающих урологических факторов (поликистоз, кисты собственных почек, хронический пиелонефрит, различные аномалии развития мочевой системы) и в случае развития послеоперационных урологических осложнений, которые подразделяют на: 1) осложнения, связанные с пузырно-мочеточниковым анастомозом: мочевые свищи, возникающие при несостоятельности анастомоза, стеноз, кровотечение из области анастомоза с тампонадой мочевого пузыря; 2) осложнения, связанные с мочеточником пересаженной почки: мочевые свищи, обусловленные некрозом мочеточника, обструкция (стриктура мочеточника, сдавление мочеточника лимфоцеле или гематомой, семенным канатиком, перегиб мочеточника, обструкция мочеточника сгустками крови, конкрементом).

S.R. Dantas и соавт. акцентируют внимание на важной роли таких факторов как длительное дренирование мочевого пузыря уретральным катетером после трансплантации, продолжительное нахождение реципиента в стационаре [16]. В общей популяции риск развития бактериурии при наличии уретрального катетера повышается приблизительно на 5% с каждым днем, значительно увеличивая риск симптоматической ИМВП [17]. Раннее удаление уретрального катетера у больных после операции может привести к снижению числа ИМВП [18], точно также как и раннее удаление катетера или стента из мочеточника [19,20]. Другие авторы утверждают, что пролонгированное нахождение катетер-стента при необходимости достоверно не увеличивает количество эпизодов ИМВП [21]. Этот факт требует дальнейшего изучения.

В последнее время трансплантация почки все чаще выполняется больным старшего возраста. В то же время известно, что у реципиентов старше 55 лет в силу возрастного снижения иммунологической реактивности реже развивается острое отторжение трансплантата, но чаще

встречаются инфекционные осложнения. По данным Д.В. Цветкова и соавт. среди причин потери трансплантатов доля инфекционных осложнений возрастает с 44,4% у больных моложе 55 лет до 100% у пациентов старше 60 лет [22]. В работе Р. Chuang и соавт. отмечено, что у 55% пациентов старше 65 лет развилась ИМВП, по сравнению с 30% у пациентов моложе 30 лет [23]. I. Trouillhet и соавт. сравнили результаты трансплантации у 40 пациентов старше 65 лет с 40 реципиентами моложе 65 лет. ИМВП развилась в 32 (80%) случаях в первой группе и только у 14 (32%) реципиентов второй группы [24].

Совершенствование иммуносупрессивной терапии (снижение доз стероидов, циклоспорина, азатиоприна, включение в протокол лечения кетоконазола) позволило достоверно уменьшить частоту развития инфекций мочевой системы у пациентов после трансплантации, однако она остается одним из ключевых факторов, особенно, у пожилых пациентов. К примеру, некоторыми авторами подвергается сомнению целесообразность назначения мофетил микофеналата реципиентам старше 60 лет в связи с увеличением числа инфекционных событий [25]. D.W. Jonson и соавт. показали, что двухлетняя выживаемость реципиентов, принимающих мофетил микофеналат, была достоверно ниже, чем у больных на фоне лечения азатиоприном. Основной причиной смерти пациентов были инфекции, в том числе уросепсис [26].

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ФУНКЦИЮ ТРАНСПЛАНТАТА И ВЫЖИВАЕМОСТЬ РЕЦИПИЕНТОВ

Негативное влияние ИМВП на функцию трансплантата в настоящее время окончательно не определено. В исследовании G. Pelle и соавт. у 18,7% реципиентов с ИМВП

диагностирован острый пиелонефрит (ОП) в течение первого года после пересадки, который явился независимым фактором риска дисфункции трансплантата. Среднее значение сывороточного креатинина было выше ($2,01 \pm 0,42$ мг/дл, $p < 0,01$) через один год после трансплантации у пациентов с ОП, чем у пациентов без ИМВП ($1,59 \pm 0,51$ мг/дл) или у больных с ИМВП, но без манифестации в ОП ($1,60 \pm 0,63$ мг/дл). Через год после трансплантации почки клиренс креатинина в этих трех группах был $39,5 \pm 15,5$, $56,4 \pm 20,5$ и $54,6 \pm 21,7$ мл/мин/1,73 м², соответственно. Через четыре года среднее значение клиренса креатинина у пациентов с ОП было на 50% ниже, чем у больных, у которых не отмечена ИМВП или у которых имелась неосложненная ИМВП [3]. В тоже время М. Giral и соавт. на основании данных обследования 1387 реципиентов более сдержанно относятся к заключению о негативном влиянии ОП на функцию трансплантата, констатируя, что только ОП, развивший в течение первых трех месяцев после пересадки, может играть определенную роль [27]. S. Fiorante и соавт., ретроспективно проанализировав данные 189 больных, не выявили какого-либо негативного влияния острого пиелонефрита трансплантата на его функцию [28]. E.J. Agiza-Heredia и соавт. в ретроспективном одноцентровом когортном исследовании (301 реципиент), используя расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и значения креатинина, не выявили достоверной разницы между пациентами с ИМВП и без ИМВП, однако при расчете СКФ с йоталаматом худшие результаты были в группе больных с ИМВП в анамнезе [29].

Считается, что в позднем послеоперационном периоде (не менее чем через 6 мес.) развитие мочевой инфекции характеризуется доброкачественным течением. Однако P.J. Dupont и соавт. не солидарны с этим аспектом. С целью выявления повреждающего действия ИМВП,

развившейся в позднем периоде после пересадки почки, авторы использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с ^{99m}Tc-DMSA. Было обследовано 32 больных с рецидивирующей ИМВП (более 3 эпизодов в год). Развитие фокального кортикального нефросклероза трансплантата отмечено у 24 пациентов (75%), в тоже время подобные изменения отсутствовали у реципиентов с хронической нефропатией. Выявленные изменения не оказали негативного влияния на выживаемость трансплантата (средний период наблюдения 15 лет) [30].

Как известно, ряд серотипов уропатогенной *E.coli* обладает повышенной вирулентностью, благодаря наличию Р-фимбрии, Dg-адгезина. J. Rice и соавт. продемонстрировали связь между вирулентностью *E.coli* и дисфункцией трансплантата. Острый пиелонефрит трансплантата имел место у 40% больных с ИМВП, 82% из которых имели дисфункцию трансплантата, определенную, как увеличение сывороточного креатинина $\geq 20\%$. У 62% пациентов с дисфункцией трансплантата в моче выделена *E.coli*, имевшая Р-фимбрии [31].

Если влияние ИМВП на функцию трансплантата до конца не определено, то ухудшение показателей выживаемости реципиентов продемонстрировано в ряде крупных работ. К примеру, на основании ретроспективного анализа данных 28942 пациентов в США (база данных USRDS) было установлено, что ИМВП была независимо связана с повышенным риском смерти реципиента [32]. Но, к сожалению, эта крупная работа имела большое количество ограничений в силу использования данных только из Medicare. В исследовании Н.Е. Будниковой показано, что через два года после трансплантации выживаемость пациентов без мочевых инфекций составила 96,4%, а пациентов с ИМВП – только 85,2%, ($p = 0,065$). Еще более выраженными стали различия в выживаемости реципиентов через 3 года после опера-

ции – 96,4% и 84,2% соответственно, ($p = 0,037$) [10].

Интересным является вопрос, связана ли ИМВП с реакцией отторжения трансплантата? V. Müller и соавт. на основании данных обследования более чем 500 реципиентов констатируют, что при наличии хронического отторжения, подтвержденного биопсией, достоверно чаще отмечались эпизоды ИМВП [33]. V. Audard и соавт. отметили острые эпизоды отторжения, развившиеся вскоре после атаки пиелонефрита у двух пациентов, предположили, что острое воспаление может быть триггером для иммунитета даже на фоне супрессивной терапии [34]. Однако, М. Giral и соавт. на основании многофакторного анализа данных 1387 реципиентов с использованием модели Кокса не выявили взаимосвязи острого пиелонефрита и отторжения. Авторы пришли к выводу, что острый пиелонефрит трансплантата является следствием более интенсивной иммуносупрессии, поэтому не может инициировать криз отторжения [27].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Ранее большинство центров использовали триметоприм/сульфаметоксазол, фторхинолоны, пириметамин/сульфадоксин в качестве антимикробной профилактики после трансплантации почки в течение первых 6 месяцев. Проведенный в 2011 г. мета-анализ показал, что антибактериальная профилактика достоверно и в значительной степени уменьшает частоту бактериурии (на 60%) и сепсиса с бактериемией (на 87%). Однако влияние на результаты выживаемости трансплантата и реципиента не было продемонстрировано [35].

В лечении ИМВП у реципиентов, как и при терапии мочевой инфекции у больных общей популяции, основное значение имеют два направления: адекватная антимик-

робная терапия и коррекция урологических осложнений. Важную роль в лечении ИМВП играют также устранение гипериммуносупрессии (если таковая подтверждается клиническими и лабораторными данными), коррекция метаболических нарушений, прежде всего — посттрансплантационного сахарного диабета и санация хронических очагов инфекции. Реципиенты с симптоматической инфекцией нижних мочевых путей подлежат лечению в амбулаторных условиях, при выявлении бессимптомной бактериурии антибактериальная терапия не показана, за исключением беременных [36]. При подозрении на острый пиелонефрит трансплантата, необходима госпитализация, парентеральное введение антибиотиков, инфузионная терапия. Первым этапом целесообразно проведение эмпирической антибактериальной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия. Деэскалация антибиотикотерапии происходит на основании данных микробиологических исследований и проводится до полной элиминации возбудителя из мочи.

По данным Н.Е. Будниковой использование уроантисептиков (в течение 2,5-3 недели) сразу после терапии антибиотиками позволяют сни-

зить количество рецидивов в последующие 6 мес и продолжительность стационарного лечения в течение года [10].

Определенно важное место в профилактике рецидивов ИМВП могут занять продукты из клюквы и черники, эффективность которых доказана в общей популяции [37]. Мета-анализ, включающий данные обследования более чем 3000 пациентов, показал, что местное использование препаратов эстрогенов у женщин в климактерическом периоде приводит к снижению числа рецидивов ИМВП [38]. Хотя подобных исследований не проводилось в популяции реципиенток почечного трансплантата, данный аспект может быть взят на вооружение в борьбе с рецидивирующей ИМВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция мочевых путей у пациентов после трансплантации почки — распространенное явление. Наибольшее число эпизодов ИМВП отмечается в первый год после операции, а пик заболеваемости приходится на первый месяц. Антибиотикопрофилактика достоверно уменьшает количество эпизодов ИМВП. Ведущее значение в этиологии занимают грамм-отрицательные

палочки, хотя в последнее время отмечается увеличение удельного веса грамм-положительных кокков, неферментирующих грамм-отрицательных бактерий. Тревожным фактом является рост полирезистентности микроорганизмов, обусловленной увеличением числа штаммов, продуцирующих БЛРС. Женский пол, пожилой возраст, наличие урологических осложнений — основные предрасполагающие факторы. Ключевое значение имеет иммуносупрессивная терапия, особенно использование азатиоприна и мофетила микофеналата у возрастных реципиентов. ИМВП приводит к ухудшению показателей выживаемости реципиентов, но негативного влияния на функцию трансплантата, по-видимому, не оказывает. Бессимптомная бактериурия не требует антибактериальной терапии, исключение составляют беременные после пересадки почки. При развитии симптомов ИМВП стартовая терапия должна предусматривать назначение антибиотиков широкого спектра действия с последующей деэскалацией на основании данных бактериологического исследования. При часто рецидивирующей ИМВП показано углубленное урологическое дообследование и пересмотр иммуносупрессивной терапии. ■

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, почечный трансплантат, бактериурия, иммуносупрессивная терапия, дисфункция трансплантата, выживаемость реципиента.

Key words: urinary tract infection, renal transplantation, bacteriuria, immunosuppression, transplant dysfunction, survival.

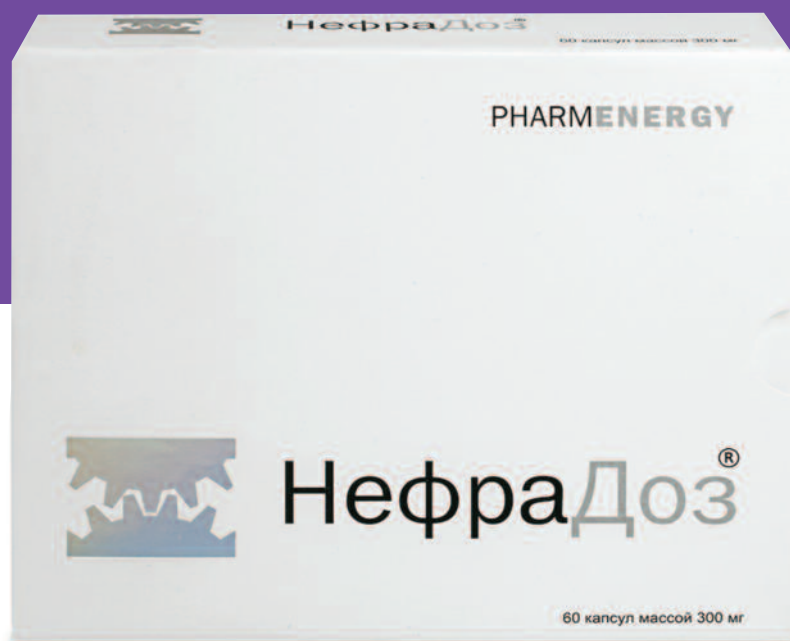
Резюме:

В статье представлен обзор современной литературы, посвященный вопросам диагностики и лечения бактериальных инфекций мочевых путей у больных после трансплантации почки, которые являются наиболее частой причиной госпитализации. До недавнего времени основными возбудителями ИМП являлись энтеробактерии, однако в настоящее время прослеживается тенденция к увеличению числа ИМП, вызванных энтерококками, неферментирующими грамотрицательными бактериями, что должно учитываться при выборе стартовой антибактериальной терапии. Также необходимо принимать во внимание растущее количество резистентных штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС+). Возможно, это связано с антибиотикопрофилактикой ИМП, назначаемой сразу после трансплантации почки на срок до 6 месяцев. Однако отказаться от неё не представляется возможным, так как её эффективность в отношении снижения частоты бактериурии и уросепсиса продемонстрирована в ряде мета-анализов. Урологические осложнения трансплантации почки (обструкция мочевых путей, мочевые свищи, затёки, некроз мочеточника, нефролитиаз и др.), урологические заболевания нижних мочевых путей или собственных почек практически в 100% случаях приводят к развитию и поддержанию рецидивирующего течения ИМП, поэтому должны быть устранены в первую очередь. Другими значимыми факторами риска является женский пол, пожилой возраст, длительное дренирование мочевого пузыря уретральным катетером после пересадки, продолжительное нахождение пациента в стационаре, ключевое значение имеет иммуносупрессивная терапия. Вопросу о влиянии ИМП на функцию трансплантата, его выживаемость, а также выживаемость реципиентов посвящено большое количество публикаций, однако до настоящего времени единого мнения нет. Вероятно, ИМП не приводят к дисфункции трансплантата, но ассоциированы с ухудшением показателей летальности реципиентов. Помимо этого, в статье обсуждаются вопросы стратегии и тактики лечения реципиентов с ИМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galindo Sacristán P, Pérez Marfil A, Osorio Moratalla JM, de Gracia Guindo C, Ruiz Fuentes C, Castilla Barbosa YA, García Jiménez B, de Teresa Alguacil J, Barroso Martín FJ, Osuna Ortega A. Predictive factors of infection in the first year after kidney transplantation. // *Transplant Proc.* 2013. Vol. 45, N10. P. 3620-3623.
2. Bispo A, Fernandes M, Toscano C, Marques T, Machado D, Weigert A. Urinary tract infections in a cohort of kidney transplant recipients. // *Acta Med Port.* 2014 Vol. 27, N 3. P. 64-71.
3. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. // *Am J Transplant.* 2007. Vol. 7. P. 899-907.
4. Ak O, Yildirim M, Kucuk HF, Gencer S, Demir T. Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents. // *Transplant Proc.* 2013. Vol. 45, N.3. P. 944-948.
5. Silva C, Afonso N, Macário F, Alves R, Mota A. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. // *Transplant Proc.* 2013 Vol. 45, N. 3. P. 1092-1095.
6. Azap Ö, Togan T, Yesilkaya A, Arslan H, Haberal M. Antimicrobial susceptibilities of uropathogen *Escherichia coli* in renal transplant recipients: dramatic increase in ciprofloxacin resistance. // *Transplant Proc.* 2013. Vol. 45, N. 3. P. 956-957.
7. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, Len O, Carratalá J, Cordero E, Bou G, Muñoz P, Ramos A, Gurgui M, Borrell N, Fortún J; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. // *Transpl Infect Dis.* 2012. Vol. 14, N. 6. P. 595-603.
8. Parapiboon W, Ingsathit A, Jirasiritham S, Sumethkul V. High incidence of bacteriuria in early post-kidney transplantation; results from a randomized controlled study. // *Transplant Proc.* 2012. Vol. 44, N. 3. P. 734-736.
9. Cicora F, Mos F, Paz M, Allende NG, Roberti J. Infections with blaKPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in renal transplant patients: a retrospective study. // *Transplant Proc.* 2013. Vol. 45, N. 9. P. 3389-3393.
10. Будникова Н.Е. Трансплантация почки и бактериальные инфекции: профилактика, диагностика, комплексная терапия и организация лечебного процесса: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2004 – С. 132-150
11. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. // *Clin Transplant.* 2006. Vol. 20, N. 4. P. 401-409.
12. Gołębiewska J, Dębska-Ślizień A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients. // *Transplant Proc.* 2011. Vol. 43, N. 8. P. 2985-2990.
13. Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В., Будникова Н.Е., Агафонова С.Г., Валов А.Л., Савицкая К.И., Русанова Е.В. Лечение и профилактика инфекций мочевой системы у реципиентов ренального трансплантата. // Материалы 6 Российской конференции «Современные проблемы антимикробной химиотерапии» и 11 научной конференции Европейского общества химиотерапии инфекционных заболеваний. Москва, 15-18 сентября 2004. С.26.
14. López-Medrano F, García-Bravo M, Morales JM, Andrés A, San Juan R, Lizasoain M, Aguado JM. Urinary tract infection due to *Corynebacterium urealyticum* in kidney transplant recipients: an underdiagnosed etiology for obstructive uropathy and graft dysfunction-results of a prospective cohort study. // *Clin Infect Dis.* 2008. Vol. 46, N. 6. P. 825-830.
15. Domann E, Hong G, Imirzalioglu C, Turschner S, Kühle J, Watzel C et al. Culture-independent identification of pathogenic bacteria and polymicrobial infections in the genitourinary tract of renal transplant recipients. // *J Clin Microbiol.* 2003. Vol. 41. p. 5500-5510.
16. Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. // *J Hosp Infect.* 2006. Vol. 63. P. 117-123.
17. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. // *Am J Med.* 1991. Vol. 91. P. 65-71.
18. Siskind E, Sameyah E, Goncharuk E, Olsen EM, Feldman J, Giovinozzo K, Blum M, Tyrell R, Evans C, Kuncewitch M, Alexander M, Israel E, Bhaskaran M, Calderon K, Jhaveri KD, Sachdeva M, Bellucci A, Mattana J, Fishbane S, D'Agostino C, Coppa G, Molmenti E. Removal of foley catheters in live donor kidney transplant recipients on postoperative day 1 does not increase the incidence of urine leaks. // *Int J Angiol.* 2013 Vol. 22, N. 1. P. 45-48.
19. Huang L, Wang X, Ma Y, Wang J, Tao X, Liao L, Tan J. A comparative study of 3-week and 6-week duration of double-J stent placement in renal transplant recipients. // *Urol Int.* 2012. Vol. 89, N. 1. P. 89-92.
20. Parapiboon W, Ingsathit A, Disthabanchong S, Nongnuch A, Jearanaiprem A, Charoenthanakit C, Jirasiritham S, Sumethkul V. Impact of early ureteric stent removal and cost-benefit analysis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled study. // *Transplant Proc.* 2012. Vol. 44, N. 3. P. 737-739.
21. Chordia P, Schain D, Kayler L. Effects of ureteral stents on risk of bacteriuria in renal allograft recipients. // *Transpl Infect Dis.* 2013 Vol. 15, N. 3. P. 268-275.
22. Цвечков Д.В., Мойсюк Я.Г., Балакирев Э.М. Трансплантация почки у больных пожилого возраста // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 1999. №2. С.7-12.
23. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. // *Clin Transplant.* 2005. Vol. 19. P. 230-235.
24. Trouillhet I, Benito N, Cervera C, Rivas P, Cofán F, Almela M et al. Influence of age in renal transplant infections: cases and controls study. // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 989-992.
25. Meier-Kriesche HU, Friedman G, Jacobs M et al. Infections complications in geriatric renal transplant patients: comparison of two immunosuppressive protocols. // *Transplantation.* 1999. Vol. 10. P. 1496-1502.
26. Jonson DW, Nicol DL, Purdie DM et al. Is mycophenolate mofetil less safe than azathioprine in elderly renal transplant recipients? // *Transplantation.* 2002. Vol. 7. P. 1158-1163.
27. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. P. 1880-6.
28. Fiorante S, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, San-Juan R, Andrés A, Otero JR, Aguado JM. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. // *Nephrol Dial Transplant.* 2011. Vol. 26, N. 3. P. 1065-1073.
29. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. // *Clin Transplant.* 2014. Vol. 28, N. 6. P. 683-690.
30. Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. // *Transplantation.* 2007. Vol. 84. P. 351-355.
31. Rice JC, Peng T, Kuo YF, Pendyala S, Simmons L, Boughton J et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. // *Am J Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 2375-2383.
32. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohem EM, Agodoa LY, Peters TG et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. // *Am J Kidney Dis.* 2004. Vol. 44. P. 353-362.
33. Müller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? // *J Urol.* 1998. Vol. 159. P. 1826-1829.
34. Audard V, Amor M, Desvaux D, Pastural M, Baron C, Philippe R et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 1128-1130.
35. Green H, Rahamimov R, Gafter U, Leibovici L, Paul M. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. // *Transpl Infect Dis.* 2011. Vol. 13, N. 5. P. 441-447.
36. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, Leibovici L, Gafter U, Bishara J, Mor E, Paul M. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013. Vol. 32, N. 1. P. 127-131.
37. Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. // *Mol Nutr Food Res.* 2007. Vol. 51. P. 738-745.
38. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. // *Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 112, N. 3. P. 689-690.

Выход найден!



Марена красильная
Почечный чай
Солодка голая
Горянка
Родиола розовая
Гингко билоба
Ресвератрол

УМЕСТНЫЙ. УДОБНЫЙ. ДРУГОЙ.

STADA
C I S
www.stada.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

БАД. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ RU. 77.99.11.003.Е.016996.12.12
Производитель ООО «Витамер». Маркетинг и дистрибуция ООО «ШТАДА Маркетинг»