

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И УРОСЕПСИСА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Крстич М., Ватазин А.В., Прокопенко Е.И.

ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

В настоящем обзоре представлены современные данные об инфекции мочевых путей и уросепсисе после аллогенной трансплантации почки. Уросепсис является чрезвычайно серьезным осложнением у данной категории больных. Дифференцированный подход к ранней этиологической, патогенетической диагностике до сих пор остается приоритетной проблемой современной трансплантологии, так как летальность при уросепсисе остается стабильно высокой и составляет не менее 60%.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, уросепсис, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия.

MAIN PATHOGENETIC MECHANISMS IN URINARY TRACT INFECTIONS AND UROSEPSIS AFTER ALLOGENIC KIDNEY TRANSPLANTATION

Krstić M., Vatazin A.V., Prokopenko E.I.

M.F. Vladimirovsky Moscow regional clinical research institute, Moscow

This review presents recent data on urinary tract infections and urosepsis after allogeneic kidney transplantation. Urosepsis is an extremely serious complication in these patients. Differentiated approach to early etiological, pathogenetic diagnosis still remains a priority problem of modern transplantation, as mortality in urosepsis remains high and is at least 60%.

Key words: urinary tract infections, urosepsis, kidney transplantation, immunosuppressive therapy.

Отличительной особенностью последней четверти XX века и первого десятилетия наступившего столетия является стремительное развитие медицинских технологий. Среди них существенное место занимает трансплантация органов, тканей и клеток. Всего полвека назад были выполнены первые операции трансплантации почки для лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН). В настоящее время в мире эти высокотехнологичные операции уже исчисляются десятками тысяч [20–22]. Число реципиентов с функционирующими ренальными трансплантатами (РТ) в США составило 100 на миллион населения [41], а в Российской Федерации – 30,4 на миллион населения [3].

В последние десятилетия достигнуты серьезные успехи в борьбе с инфекционными осложнениями после трансплантации почки (ТП) [39, 40]. Однако проблема септических осложнений, связанных с инфекцией мочевых путей (ИМП) у реципиентов РТ, не утратила своей важности [56]. Уросепсис является чрезвычайно серьезным осложнением у данной категории больных, о чем свидетельствует летальность, которая остается стабильно высокой и составляет от 20 до 60% [9, 17]. Рецидивирующие ИМП после аллотрансплантации почки вносят существенный вклад в развитие хронической трансплантационной нефропатии, которая характеризуется прогрессирующим фиброзом почечной ткани с неизбежной потерей функции РТ [51].

Статья поступила в редакцию 19.05.11 г.

Контакты: Крстич Миролюб, младший научный сотрудник хирургического отделения органного донорства центра трансплантологии и диализа.

Тел. (926) 284-04-59, **e-mail:** dolce-vita07@mail.ru

Структурные или функциональные аномалии развития мочевой системы у реципиентов РТ, пожизненный прием иммуносупрессивных препаратов в посттрансплантационном периоде, урологические осложнения после трансплантации, отсроченная функция трансплантата, женский пол, беременность после трансплантации являются факторами риска развития септических осложнений, в частности, уросепсиса [26, 33].

По данным отчета United States Renal Data System (USRDS), реципиенты РТ имели повышенный риск госпитализации (в 41,53 раза) по поводу септицемии по сравнению с общей популяцией. Развитие септицемии у госпитализированных реципиентов чаще всего было связано с ИМП – в 30,6% случаев. У реципиентов РТ с септицемией средняя выживаемость составила 9,03 года по сравнению с 15,73 года у больных с ТП без данного осложнения [26, 27].

По данным М. Hohenfellner, возбудителями уросепсиса в основном являются грамотрицательные микроорганизмы [29, 45, 47, 49], как правило, это *Escherichia coli* (52%), *Enterobacteriaceae spp.* (22%) и *Pseudomonas aeruginosa* (4%). Доля грамположительной микрофлоры составляет 15%, в том числе *Staphylococcus aureus* – 10% и *Enterococcus spp.* – 5%. Примерно в 7% случаев обнаруживаются дрожжеподобные грибы, в том числе рода *Candida* [1, 4, 5, 19, 44, 49].

При уросепсисе возможны два пути попадания возбудителя в системный кровоток – это эндогенный и экзогенный путь. В случае реализации эндогенного пути имеется инфицированность мочевой системы потенциального реципиента до трансплантации и/или инфицированность донорского органа и/или наличие нозокомиальной (госпитальной) или внебольничной инфекции [32, 33, 54, 56]. Под экзогенным путем подразумевается инфицирование кровотока во время эндовезикальных манипуляций – катетеризации мочевого пузыря, установки мочеточникового стента, чрескожной пункционной нефростомии трансплантата, эпицистостомии, трансуретральной контактной литотрипсии, уретроцистоскопии и др. [13, 35, 55].

По мнению А.И. Неймарка с соавторами, тяжесть течения уросепсиса определяется взаимодействием трех основных факторов: во-первых, вирулентностью возбудителя инфекции; во-вторых, локализацией и состоянием первичного инфекционного очага; в-третьих, реактивностью организма [15]. Центральным звеном патогенеза уросепсиса является активация условно-патогенной флоры и реализация феномена бактериальной транслокации с увеличением в крови концентрации эндотоксина, вызывающего чрезмерную и неадекватную системную воспалительную реакцию. Кроме того, эндотоксин оказывает прямое и опосредованное

повреждающее действие на клетки, запускает множество каскадных реакций и стимулирует их дальнейшее течение [1, 19, 53]. Следует отметить усугубляющее воздействие операционного стресса, который приводит к декомпенсации функции жизненно важных органов, и прежде всего к срыву регуляторных и защитных механизмов иммунной системы, уже находящихся в состоянии дисфункции. Нарастание анергии, супрессия иммунного ответа, цитокиновый дисбаланс, который заключается в преобладании провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, приводят к истощению антибактериальной защиты [7, 9, 19]. Все эти факторы создают необходимые условия для развития послеоперационных уросептических осложнений на фоне ИМП.

Кроме того, медикаментозная иммуносупрессия способствует повышению частоты ИМП и уросепсиса: установлена прямая зависимость между развитием септических осложнений, органной дисфункцией и степенью выраженности иммуносупрессии [4, 16, 30], о чем свидетельствует ретроспективное исследование, в которое были включены 1169 реципиентов РТ [23].

Каждому из современных иммуносупрессивных препаратов присущи специфические побочные эффекты [14, 16, 18]. К наиболее серьезным из них можно отнести уросептические осложнения, особенно вызванные условно-патогенными микроорганизмами. В определенных ситуациях риск развития этих осложнений увеличивается. На фоне проведения медикаментозной иммуносупрессии происходит угнетение пролиферации Т- и В-лимфоцитов, а также продукции антител, глубокое снижение противоинфекционного иммунитета. Взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс, по мере прогрессирования септической реакции возрастает. К сожалению, пока не существуют иммуносупрессивных препаратов, абсолютно свободных от инфекционных осложнений [4, 6, 16, 31, 32, 48].

ИМП были подробно изучены у 134 больных после ТП. Частота ИМП составила 53,7%, частота уросепсиса значимо не различалась при использовании различных протоколов иммуносупрессии и составляла от 0% до 1,8%. У большинства пациентов (60,5%) ИМП развивались в первый месяц после операции. Доля больных с ИМП зависела от схемы иммуносупрессии: ИМП чаще наблюдались при использовании высоких доз кортикостероидов (КС) с азатиоприном, а также больших доз циклоспорина А с КС, и применении антилимфоцитарных антител (АТГ) в сравнении с трехкомпонентной иммуносупрессией [16, 23, 24, 42, 43, 46, 60]. В меньшей степени способствуют развитию ИМП и уросепсиса

са ингибиторы кальциневрина (циклоsporин и такролимус), являющиеся на данный момент основой иммуносупрессивной терапии у большинства пациентов после трансплантации [16, 28, 34, 37, 58].

Главным фактором, способствующим развитию ИМП и уросепсиса, является нарушение уродинамики в посттрансплантационном периоде. По данным разных авторов, обструктивные уropатии, встречающиеся в 10% случаев после ТП, возникают вследствие нарушений пассажа мочи функционального или органического генеза на уровне чашечно-лоханочного, лоханочно-мочеточникового, пузырно-уретерального сегментов [2, 8, 13]. В раннем послеоперационном периоде из РТ нередко поступает моча с большой примесью крови и слизи, которые могут вызвать обтурацию мочеточника при низкой скорости мочевыделения или отсроченной функции трансплантата, что, по мнению R.M. De Souza [36], вызывает в этой зоне накопление большого количества инфекционных агентов. На фоне наиболее агрессивной стартовой иммуносупрессии существует наибольшая опасность развития ИМП и уросептических осложнений. Известно, что в первые 6 месяцев после трансплантации инфекционные осложнения возникают у 52% пациентов, а в первый месяц после трансплантации в структуре осложнений преобладают ИМП [10]. Следует подчеркнуть, что частота инфекции мочевой системы составила 65,4% у больных с урологическими осложнениями после трансплантации против 40,7% у пациентов без урологических проблем. P.J. Dupont с соавторами справедливо указывают, что периодически возникающие ИМП могут повреждать ткань почечных трансплантатов и являться причиной уросепсиса даже в отсутствие рефлюкса [31, 38]. В качестве провоцирующих факторов рассматриваются длительная катетеризация мочевого пузыря, наличие мочеточникового стента. Причиной обструктивных осложнений служат перегиб или перекут мочеточника, сдавление мочеточника снаружи. Анатомическими элементами сдавления могут быть семенной канатик или круглая связка матки, скопления лимфы – лимфоцеле, а также другие компрессионные обструкции [11, 13, 50].

Все эти факторы благоприятствуют проникновению инфекции из мочевых путей в кровеносное русло за счет механизма лоханочно-венозных рефлюксов и приводят к развитию системной воспалительной реакции, а в дальнейшем – к развитию уросепсиса [7, 49].

Анатомическими причинами, способствующими уросепсису, могут быть не только урологические осложнения со стороны РТ, но и дисфункция мочевого пузыря реципиента. Зачастую выполняющиеся пациентам с урологической патологией еще до ТП реконструктивные операции на мочевыводящих

путях приводят к рубцовым изменениям в паравезикальной клетчатке и к развитию хронического воспаления в мочевом пузыре. Часть пациентов до трансплантации получает длительное лечение глюкокортикоидами и/или цитостатиками, что способствует массивному слушиванию уротелия и отеку стромы в стенке мочевого пузыря [13, 16, 25, 59].

Важно также отметить, что у пациентов с ТХПН даже при нормальной функции мочевого пузыря присутствуют изменения в виде липоматоза, резко выраженного склероза, атрофии пучков гладкомышечной ткани и наличия периваскулярных лимфогистиоцитарных инфильтратов. У пациентов в ренопривном состоянии или в состоянии олигоанурии особенно ярко выражены такие изменения морфологии мочевого пузыря [16, 25].

Выполняемый при оперативном вмешательстве анастомоз между мочеточником трансплантата и мочевым пузырем реципиента формируется с заранее патологически измененной тканью мочевого пузыря [25], склонной к явлениям хронического воспаления, и в последующем – к развитию бессимптомной бактериурии [22, 36, 48, 61]. В отдельных случаях причиной стойкой бактериурии может быть нефункционирующий трансплантат. Бессимптомная бактериурия выявляется у реципиентов не менее чем в 60% случаев [10, 23] и служит триггером развития пиелонефрита трансплантата с высоким риском возникновения уросепсиса [12].

Гидронефроз трансплантата является следствием ретенции мочи, которая характеризуется прогрессирующим расширением чашечно-лоханочной системы в связи с нарушением оттока мочи и повышением гидростатического давления в чашечно-лоханочной системе, а также атрофией паренхимы и прогрессирующим нарушением интрапаренхиматозного кровотока в РТ. В условиях нарушенного оттока мочи из трансплантата может усугубиться течение мочевых инфекций с частыми рецидивами пиелонефрита трансплантата [12, 16, 23], что, в свою очередь, запускает механизм системной воспалительной реакции вплоть до развития уросепсиса.

Риск возникновения уросепсиса существенно выше у беременных женщин после трансплантации, так как у 40% таких пациенток наблюдаются ИМП. При этом острый пиелонефрит сравнительно чаще наблюдается у женщин с хроническим пиелонефритом или рефлюкс-нефропатией в анамнезе, послуживших причиной развития ТХПН [12, 16].

Можно сделать заключение, что уросепсис после аллогенной трансплантации почки является достаточно сложной и многопрофильной проблемой. Это во многом обусловлено не только необходимостью проведения адекватной иммуносупрессивной терапии, но и трудностями дифференциальной диагностики с возникающими в послеоперационном

периоде инфекционными осложнениями другой этиологии (вирусными, грибковыми) и бактериальными инфекциями другой локализации. Пересадка почки, как любое другое оперативное вмешательство, сопряжена с риском возникновения септических осложнений, в том числе – уросепсиса. Эти осложнения влияют не только на результат аллогенной трансплантации почки и длительность функционирования РТ, но зачастую могут быть причиной досадных потерь функционирующих трансплантатов, а порой и смерти пациентов после трансплантации вследствие генерализации инфекционного процесса. Частота возникновения уросепсиса, по данным зарубежных и отечественных исследований, остается стабильно высокой на протяжении десятилетий. Развитие таких осложнений зависит от множества факторов. Хирургические проблемы наложения сосудистых и мочеточниково-пузырных анастомозов в целом могут быть решены, и развитие уросептических осложнений связано в основном с состоянием реципиента, его иммунологическим статусом и модификациями иммуносупрессивной терапии. Уже во время трансплантации в ответ на хирургическую травму тканей, а также ишемическое и реперфузионное повреждение трансплантата в организме реципиента одновременно возникает реакция развернутого неспецифического воспаления в результате активации иммунной системы с образованием провоспалительных цитокинов и мигрирующих воспалительных клеток [9, 19, 45, 52, 53]. В последующем использование высоких доз иммуносупрессивных препаратов в раннем посттрансплантационном периоде является предрасполагающим моментом для присоединения локализованного инфекционного компонента, который является прямым предиктором уросепсиса.

Анализ вышеприведенных данных позволяет сделать вывод о наиболее значимых факторах, являющихся предикторами уросепсиса.

1. ТП может осложниться гнойно-септическими процессами (в том числе уросепсисом), которые особенно тяжело протекают у реципиентов РТ.
2. Донорские органы (в частности почки) могут быть инфицированы еще в организме потенциального донора, а также на этапе эксплантации.
3. Во время хирургического вмешательства и в посттрансплантационном периоде осуществляется катетеризация центральных сосудов, мочевого пузыря, дренирование раны, что создает дополнительные условия для развития локализованных, а затем и генерализованных инфекционных осложнений.
4. Потенциальные реципиенты РТ находятся в состоянии уремии, страдают анемией, белково-энергетической недостаточностью, могут иметь метаболические нарушения, которые сами по

себе в значительной степени изменяют иммунный статус.

5. Проведение в посттрансплантационном периоде иммуносупрессивной терапии создает условия для вторичного иммунодефицита, т. е. угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, продукции антител, глубокого снижения противоинфекционного иммунитета.

Таким образом, детальное изучение различных аспектов этиологии и патогенеза ИМП и уросепсиса в посттрансплантационном периоде, а также особенностей морфологических, иммунологических и неспецифических факторов возникновения и прогрессирования этой патологии имеет не только большое научное значение, но и существенную практическую значимость, поскольку будет способствовать улучшению ближайших и отдаленных результатов аллогенной трансплантации почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Актуальные вопросы диагностики и лечения сепсиса* / В.Б. Белобородов // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3. № 6. С. 3–6.
2. *Аляев Ю.Г., Волынчик Е.П., Еникеев М.Э. и др.* Состояние нижних мочевых путей у больных при трансплантации почки // ИТОГИ. Результаты научных исследований по программной тематике. Выпуск 8, Москва, РНЦХ РАМН. 2002. С. 3–10.
3. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг.: Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 3. С. 144–233.
4. *Волынчик Е.П., Большаков Л.В., Богомолова Н.С.* Разработка рациональных схем профилактики и лечения инфекционных осложнений при трансплантации почки // Хирургия. 2007. № 11. С. 29–35.
5. *Волынчик Е.П., Белорусов О.С., Сорокина В.И. и др.* Проблема внутрибольничной инфекции у больных с пересаженной почкой // Тез. докл. II российской научно-практ. конф. с межд. участием. Москва. 1999. С. 58–59.
6. *Волынчик Е.П., Большаков Л.В., Богомолова Н.С. и др.* Развитие гнойно-септических осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии у больных с аллотрансплантированной почкой // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. Т. 3. С. 67.
7. *Воробьев А.И.* Патогенез заражения крови. Сепсис – нозологическая форма или собрание различных нозологических форм // Клиническая геронтология. 1997. № 1. С. 26–29.
8. *Еникеев М.Э., Белорусов О.С., Гаджиева З.К.* Исследование уродинамики нижних мочевых путей при трансплантации почки // Материалы III конгресса урологов Казахстана. Алматы, 2000. С. 97–99.

9. Журавлев В.В., Руднов В.В. Уросепсис: этиология, патогенез. Лечение // Врач. 2000. № 10. С. 20–23.
10. Кабулбаев К.А. Инфекции после трансплантации почки // Нефрология и диализ. 2010. Т. 11, № 4. С. 293–298.
11. Кот А.Г., Чудин А.Ш. Лимфогенные осложнения при трансплантации почки // Клінічна хірургія. 2000. № 7. С. 52–55.
12. Лопаткин Н.А., Даренков А.Ф., Козлов В.А. Острый пиелонефрит трансплантированной почки // Урология и нефрология. 1981. № 2. С. 38.
13. Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Перлин Д.В., Уренков С.Б. Урологические осложнения при трансплантации почки. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004. С. 5–15.
14. Мойсюк Я.Г., Горбунов В.В., Милосердов И.А. Использование комбинации Зенапакса и Селлсепта после трансплантации почки: Пособие для врачей. Москва: НИИТиИО, 2003. С. 25.
15. Неймарк А.И., Неймарк Б.А. Эфферентная и квантовая терапия в урологии. М.: Медицинское информационное агентство. 2003. С. 45–80.
16. Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Щербакова Е.О. Инфекционные осложнения после трансплантации почки: М.: ИПО «У Никитских ворот», 2010. 296 с.
17. Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практических врачей / Под общей редакцией Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. М.: Литтерра, 2006. С. 312–317.
18. Секреты нефрологии / Д.Е. Храйчик, Д.Р. Седор, М.Б. Гранц; под ред. Ю.В. Наточина; пер. с англ. М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 2007. 303 с.
19. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перер. М.: Медицинское информативное агентство, 2011. 352 с.
20. Томилина Н. А., Балакирев Э. М. Отдаленные результаты трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2001. № 3–4. С. 65–75.
21. Трансплантология: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство. 2006. 544 с.
22. Шумаков В.И., Томилина Н.А., Мойсюк Я.Г. и др. Отдаленные результаты трансплантации трупной почки на современном этапе (опыт последнего десятилетия) // Клиническая трансплантация органов: Материалы конференции. М., 2005. С. 116.
23. Щербакова Е.О., Савицкая К.И., Русанова Е.В. и др. Инфекции мочевой системы у больных с почечным трансплантатом // Нефрология и диализ. 2004. № 4. С. 318–325.
24. Щербакова Е.О., Русанова Е.В., Ватазин А.В. и др. Инфекционные осложнения при использовании мопетила микофенолата у больных с почечным аллотрансплантатом // Терапевтический архив. 2005. № 1. С. 67–72.
25. Янковой А.Г. Трансплантация почки у больных с урологическими заболеваниями: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
26. Abbott K.C., Ogelsby R.J., Ko C.W. et al. Hospitalizations for Fractures after Renal Transplantation in the United States // Annals of Epidemiology. 2001. Vol. 11. P. 450–457.
27. Abbott K.C., Oliver J.D., Hypolite I. et al. Hospitalizations for Bacterial Septicemia after Renal Transplantation in the United States // Am. J. Nephrology. 2001. Vol. 21 (2). P. 120–127.
28. Augustine J.J., Chang P.C., Knauss T.C. et al. Improved renal function after conversion from tacrolimus/sirolimus to tacrolimus/mycophenolate mofetil in kidney transplant recipients // Transplantation. 2006. Vol. 81. P. 1004–1009.
29. Bantar C., Fernandez Canigia L., Diaz C. et al. Clinical, epidemiologic, and microbiologic study of urinary infection in patients with renal transplant at a specialized center in Argentina // 11 Arch. Esp. Urol. 1993. № 6. P. 473–477.
30. Bernabeu-Wittel M., Naranjo M., Cisneros J.M. et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2002. № 3. P. 173–180.
31. Bouza E., San Juan R., Mupoz P. et al. Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II: Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study) // Clin. Microbiol. Infect. 2001. Vol. 7. P. 532–542.
32. Brun-Buisson C., Meshaka P., Pinton P. et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units // Intensive Care Medicine. 2004. Vol. 30. № 4. P. 580–588.
33. Cardoso T., Ribeiro O., Costa-Pereira A. et al. Community-acquired and healthcare-related urosepsis: A multicenter prospective study // Crit. Care. 2008. Vol. 12. P. 8.
34. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J. et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: Three-year analysis // Transplantation. 2006. Vol. 81. P. 845–852.
35. De Oliveira L.C., Lucon A. M., Nahas W. C. et al. Catheter-associated urinary infection in kidney post-transplant patients // Sao Paulo Med. J. 2001. № 5. P. 165–168.
36. De Souza R.M., Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient // Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008. № 4 (5). P. 252–264.
37. Di Landro D., Sarzo G., Marchini F. New immunosuppressive treatment in kidney transplantation // Clin. Nephrol. 2000. № 4. P. 23–32.
38. Dupont P.J., Psimenou E., Lord R. et al. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux // Transplantation. 2007. Vol. 84 (3). P. 351–355.
39. Fishman J.A., Rubin R.H. Medical progress: Infection in organ-transplant recipients // N. Engl. J. Med. 1998. № 338. P. 1741–1751.
40. Gastmeier P., Kampf G., Wischniewski N. et al. Prevalence of nosocomial imfections in representative German hospitals // J. Hosp. Infect. 1998. Vol. 38. P. 37–49.
41. Guidebook: End-stage renal disease // March 19. 2008. USA.

42. *Hardinger K.L., Schnitzler M.A., Koch M.J. et al.* Cyclosporine minimization and cost reduction in renal transplant recipients receiving a C2-monitored, cyclosporine-based quadruple immunosuppressive regimen // *Transplantation*. 2004. Vol. 78. P. 1198–1203.
43. *Hibberd A.D., Trevillian P.R., Roger S.D. et al.* Assessment of the bioequivalence of a generic cyclosporine A by a randomized controlled trial in stable renal recipients // *Transplantation*. 2006. Vol. 81. P. 711–717.
44. *Hohenfellner M., Richard A.S.* Emergencies in Urology // *Stringer-verlag, Berlin-Heidelberg*. 2007. 659 p.
45. *Hotchkiss R.S., Karl I.E.* The Pathophysiology and Treatment of Sepsis // *The New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 348 (2). P. 138–150.
46. *Kode R., Fa K., Chowdhury S. et al.* Basiliximab plus low-dose cyclosporin vs. OKT3 for induction immunosuppression following renal transplantation // *Clin. Transplant*. 2003. № 4. P. 369–376.
47. *Kreger B.E., Craven D.E., McCabe W.R.* Gram-negative bacteremia, IV: Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients // *Am. J. Med.* 1980. Vol. 68. P. 344–355.
48. *Lin M.F., Lau Y.J., Hu B.S. et al.* Bacteremia in renal transplant recipients: retrospective analysis of 60 episodes in a teaching hospital // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2001. № 2. P. 108–114.
49. *Malek G.H., Uehling D.T., Daouk A.A. et al.* Urological complications of renal transplantation // *Urology*. 1973. Vol. 109. P. 173–176.
50. *Meyec A.M., Levine E., Myburg J.A. et al.* Diagnosis and management of lymphoceles after renal transplantation // *Urology*. 1977. Vol. 10 (5). P. 497–502.
51. *Nankivell B.J., Chapman J.R.* Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions // *Transplantation*. 2006. Vol. 81 (5). P. 643–654.
52. *Otero R.M., Nguyen H.B., Huang D.T. et al.* Early goal directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: Concepts, controversies, and contemporary findings // *Chest*. 2006. Vol. 130. P. 1579–1595.
53. *Reinhart K., Brunkhorst F., Bone H. et al.* Diagnosis and therapy of sepsis. Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine // *Internist (Berl)*. 2006. Vol. 47. P. 358–360, 362–368 [in German].
54. *Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. et al.* Nosocomial infections in combined medical surgical intensive care units in the United States // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2000. Vol. 21. P. 510–515.
55. *Rosser C.J., Bare R.L., Meredith J.W.* Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter // *Am. J. Surg.* 1999. Vol. 177. P. 287–290.
56. *Rubin R.H., Tolkoff-Rubin N.E.* Infection. The new problems // *Transplant. Proc.* 1989. № 21. P. 1440–1447.
57. *Schmaldienst S., Hoerl W.H.* Bacterial infections after renal transplantation // *Nephron*. 1997. Vol. 75. P. 140–153.
58. *Schiff J., Cole E., Cantarovich M.* Therapeutic Monitoring of Calcineurin Inhibitors for the Nephrologist C.J.A.S.N. 2007. Vol. 2. № 2. P. 374–384.
59. *Selli C., Risaliti A., De-Antoni P. et al.* Ureteral obstruction after kidney transplantation secondary to bone metaplasia // *Urology*. 2000. Vol. 56. № 1. P. 153.
60. *Sommerer C., Konstandin M., Dengler T. et al.* Pharmacodynamic monitoring of cyclosporine a in renal allograft recipients shows a quantitative relationship between immunosuppression and the occurrence of recurrent infections and malignancies // *Transplantation*. 2006. Vol. 82. P. 1280–1285.
61. *Stein G., Funfstuck R.* Asymptomatic bacteriuria // *Med. Klin. (Munich)*. 2000. № 95 (4). P. 195–200.