

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**УДК:616.61/.63-081**

**АБДУЛЛАЕВ АХМАДЖОН АБДУХАМИДОВИЧ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ  
МОЧЕВОГО ТРАКТА У ВИЧ – ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

**5А510117 – Урология**

**Диссертация на соискание ученой степени магистра**

**Научный руководитель: д. м.н., профессор: Шадманов А.К**

**Андижан – 2015**

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

**Факультет:** Лечебный

**Студент магистратура:** Абдуллаев А.А

**Кафедра:** Хирургии, урологии,  
анестезиологии-реаниматологии

**научный руководитель:**

д.м.н., профессор: Шадманов А.К

**Учебный год:** 2012-2015гг

**Специальность:** Урология

**АННОТАЦИЯ НА МАГИСТРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**Актуальность работы.** Установлено, что подавляющее большинство больных с ИМТ (до 92,1 %), госпитализируется по экстренным показаниям и оперируется по поводу острого пиелонефрита в 37,0% случаев, абсцесса почки и простаты – в 100 % случаев [56,95].

У 82 % ВИЧ-инфицированных пациентов, ИМТ верифицируется как пиелонефрит, у 69,5 % наблюдается тяжелое нарушение функций почек [81,109].

ВИЧ-инфицированные пациенты с ИМТ, получающие антиретровирусную терапию, более склонны к бессимптомной бактериурии и, следовательно, существует еще одна проблема – высокий риск развития урологического континуума у данного контингента больных [110,115].

Проведенные исследования показывают, что истинная распространенность ВИЧ- ассоциированной ИМТ ( ВИЧ а ИМТ ) неизвестна и не является равномерной в разных регионах мира [136,140]. До сих пор, крайне малочисленны данные специально организованных и проведенных эпидемиологических исследований.

Поскольку ВИЧ ассоциированные ИМТ, по степени распространенности могут приобрести характер эпидемии, то очевидно, что для теоретической и практической урологии, сегодня, представляют интерес не только фундаментальные и клинические работы, но и эпидемиологические исследования, по вопросам разработки новых технологий профилактики и метафилактики ВИЧ ассоциированных ИМТ.

Прогнозы последних лет в отношении ВИЧ-инфекции указывают на прогрессирующий характер их развития и, в этой связи, безусловно, заслуживает внимания мнение исследователей [169,165] о том, что ключ к решению проблемы ВИЧ ассоциированных ИМТ необходимо искать на популяционном уровне, опираясь на данные эпидемиологической оценки реальной распространенности ИМТ, а также разработки новых подходов к профилактике и урологической помощи больным с данной патологией [169,179,146].

Особенности клинического течения и раннего выявления ИМТ у ВИЧ-инфицированной популяции не изучены, до сих пор отсутствуют ее эпидемиологические диагностические критерии и это является причиной поздней диагностики и увеличения риска развития урологического континуума.

Оценке клинического течения ИМТ в популяции у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от состояния иммунокомпетентности организма и степени нарушения клеточного иммунитета, совершенствованию консервативной и хирургической урологической помощи ВИЧ-инфицированным больным в условиях Узбекистана внимание исследователей практически не уделялось. Разработки по профилактике и тактике лечения больных этой категории отсутствуют.

Исследованиями последних лет установлено, что основная проблема оперативного лечения больных ВИЧ с сопутствующей ИМТ - технические сложности при выполнении необходимых хирургических вмешательств. Во-первых, большинство больных являются наркотически зависимыми; во-

вторых, лишь у небольшого их числа имеется медицинская документация, отражающая состояние иммунной системы, стадию инфекционного процесса, сопутствующие заболевания и общесоматический статус [111,148,149].

Таким образом, поиск и оптимизация оперативных способов лечения ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных, разработка и совершенствование алгоритмов лечения этой патологии, в зависимости от состояния иммунологической реактивности, является важной задачей требующей необходимого решения.

Результаты обзора доступных данных литературы также показали, что работы, посвященные изучению эффективности лекарственных средств (ЛС) на уровне популяции ВИЧ-инфицированного населения с ИМТ, отсутствуют. Фармакоэпидемиологический мониторинг может способствовать рациональному и благоприятному применению наиболее эффективных и безопасных из них [117,118], т.е. определению «верного ЛС для верного больного» [171,290,327].

Известно, что одна из главных проблем терапии урологических больных, в том числе с ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции - назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии. Доказано, что при ИМТ протекающей на фоне ВИЧ препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии являются фторхинолоны и метронидазол [313,319].

Однако, как свидетельствуют результаты немногочисленных исследований в разных странах, на практике, часто наблюдается отклонение от международных стандартов и назначение ВИЧ-инфицированным больным с ИМТ неэффективных схем эмпирической антибактериальной терапии на фоне антиретровирусной терапии [27,39,41]. Фармакоэпидемиологический аспект данного вопроса в условиях Узбекистана не изучен.

Планирование и проведение комплексных научных фармакоэпидемиологических программ данного направления обеспечит, во-

первых, эффективную безопасную фармакотерапию и, во-вторых, будет способствовать снижению континуума при ВИЧ - ассоциированных ИМТ.

**Цель исследования** - изучение и оценка фармакоэпидемиологических аспектов ВИЧ ассоциированных инфекций мочевыводящих путей с оптимизацией существующих методов лечения.

**Основные задачи исследования:**

1. Изучить фармакоэпидемиологические аспекты ВИЧ-ассоциированных ИМТ в условиях Узбекистана и оптимизировать медикаментозные методы их лечения с учетом проводимой антиретровирусной терапии.

2. Разработать безопасную для врачей и больного тактику лечения ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных.

3. Разработать модель профилактики и метафилактики ВИЧ-ассоциированных ИМТ, способствующих повышению качества оказания экстренной и плановой урологической помощи ВИЧ-инфицированным больным.

**Объект и предмет исследования** - 107 ВИЧ-инфицированных лиц женского [63] и мужского [44] пола в возрасте от 20 до 69 лет. Исследование было проведено в региональном центре по профилактике и борьбе со СПИДом в Андижанской области

Распространенность ВИЧ ассоциированных ИМП и их связь с отдельными социально-демографическими характеристиками ВИЧ-позитивного населения. Особенности лечения и профилактики ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции. Среди ВИЧ-пациентов, у которых в ходе эпидемиологического обследования были выявлены ИМТ, проведено углубленное исследование в условиях клиники.

**Материал и методы исследования:**

Исследование проводилось в соответствии с научной программой «Разработка и внедрение в практику новых технологий ранней диагностики,

профилактики и лечения внутренних болезней на фоне ВИЧ-инфекции», утвержденной МЗ РУз (2008).

Из списков ВИЧ-позитивного населения Андижана, Намангана и Ферганы были выписаны паспортные данные лиц 20-69 лет по ранее составленному договору с Республиканским центром по борьбе со СПИДом и его отделами на местах. По случайному признаку была сформирована репрезентативная выборка. Принцип случайного отбора респондентов заключался в том, что каждый из ВИЧ-инфицированных представителей населения трех областей имел равные шансы попасть в выборку для проведения обследования. Формирование выборки и работа с ВИЧ-инфицированным населением осуществлялось в строгом соответствии с заранее составленным протоколом, в следующей последовательности: определена дата начала исследования (январь, 2008) и дата ее завершения (июнь, 2011) → строго учтены правила формирования выборки Для обеспечения высокого отклика (100,0%) проводилась тщательная и активная подготовительная работа с ВИЧ популяцией и персоналом скрининг группы → перед началом скрининга осуществлялось пробное эпидемиологическое обследование случайной выборки из 50 лиц ВИЧ-позитивного населения → во время тренировочного (пробного) первичного исследования стандартизованы популяционные подходы, отработаны методы обращения и приглашения представителей популяции в скрининг центр, порядок и процедура комплексного медицинского обследования.

**Научная новизна.** Изучены эпидемиологические закономерности формирования ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции. Исследованы фармакоэпидемиологические аспекты ВИЧ ассоциированных ИМТ и оптимизированы способы медикаментозного лечения на фоне антиретровирусной терапии. Выявлены особенности клинического течения ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных и оптимизирована тактика лечения этих заболеваний с учетом иммунологического статуса и фоновых

коморбидных состояний. Разработана модель-алгоритм профилактики и метафилактики ВИЧ-ассоциированных ИМТ, способствующая повышению качества оказания экстренной и плановой урологической помощи этой категории больных.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Определены основные популяционно-клинические признаки ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных и созданы алгоритмы раннего выявления, профилактики, безопасной терапии и современной стратегии лечения этой патологии, направленные на донозологическую диагностику ИМТ и превентивную деятельность при ВИЧ-инфекции.

Разработана тактика эпидемиологического исследования, которая может быть использована для мониторинга, составления лечебной программы и реализации профилактических мероприятий по предупреждению ИМТ в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Разработаны и внедрены эффективные схемы антибактериальной терапии ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных на фоне антиретровирусной терапии.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 106 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащие многие источники,

**Реализация результатов.** Исходя из результатов исследования, мы разработали и рекомендовали для практического применения **«Алгоритмы использования антибиотиков при ИМТ у ВИЧ-инфицированных по степени жизненной важности»**

**Практическая значимость.** С целью ранней диагностики и оптимизации лечения ИМТ у ВИЧ инфицированных, необходимо, периодически, обследовать ВИЧ-популяцию населения с применением эпидемиологических и фармакоэпидемиологических методов.

Для оптимизации раннего выявления, профилактики и безопасного лечения ВИЧ ассоциированных ИМТ необходимо довести применение групп препаратов АБТ «Vital», «Essential» и «Non-essential» до уровня не менее 80,0%, 15,0% и 5,0% соответственно.

Внедрение в лечебную практику «Алгоритма профилактирования и прерывания урологического континуума при ИМТ на фоне ВИЧ- инфекции », уменьшает частоту ранних осложнений ВИЧ ассоциированных ИМТ и, в 80-85,0% случаев улучшает прогнозы заболевания.

**Научный руководитель:**

**д. м.н., проф: Шадманов А.К**

**Студент магистратуры:**

**Абдуллаев А.А.**

**MINISTRY OF HIGHRY AND SECONDARY SPECIAL EDUCATION  
UZBEKISTAN**

**MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN**

**Andijan State Medical Institute**

**Faculty: Medical**

**Specialty: Urology**

**Department: surgery, urology and anesthesiology and intensive care**

**Supervisor: prof. Shadmanov A.K.**

**Masters: Abdullaev A.A.**

**Academic year: 2012-2015.**

**MASTER'S THESIS ABSTRACT**

**“Optimization of treatment of patients with urinary tract infections in HIV -  
infected patients”**

**Actuality of the theme:**

It was found that the vast majority of patients with a BMI (up 92.1%) hospitalized for emergency indications and operated for acute pyelonephritis in 37.0% of cases, renal abscess and prostate - in 100% of cases [56,95].

In 82% of infected HIV patients, BMI is verified as pyelonephritis, from 69.5% observed severe renal impairment [81.109].

HIV-infected patients with a BMI of receiving antiretroviral therapy are more prone to asymptomatic bacteriuria and, consequently, there is another problem - the high risk of urological continuum in this group of patients [110.115].

Studies have shown that the true prevalence of HIV-associated BMI (HIV and BMI) is unknown and is not uniform in different regions of the world [136.140].

So far, very scarce data specially organized and conducted epidemiological studies.

Because HIV-associated BMI on the prevalence of the epidemic can buy, it is obvious that for the theoretical and practical urology, today, are of interest not only to basic and clinical work, but also epidemiological studies on the development of new technologies and prevention of HIV associated metaphylaxis BMI .

Forecasts recent years in relation to HIV indicate progressive nature of their development and, in this regard, certainly deserves consideration the views of researchers [169,165] that the key to solving the problem of HIV associated BMI is necessary to look at the population level, based on epidemiological data assess the real prevalence of BMI, as well as the development of new approaches to prevention and urological care for patients with this pathology [169,179,146].

Clinical features and early detection of BMI in HIV-infected populations have not been studied, there are still no epidemiological its diagnostic criteria and this is the reason for late diagnosis and increasing the risk of urological continuum.

Evaluation of the clinical course of BMI in the population of HIV-infected patients, depending on the state of immunocompetence of the body and the degree of violation of cellular immunity, improvement of conservative and surgical urologic care for HIV-infected patients in Uzbekistan almost no attention was paid to the researchers. The development of prevention and treatment tactics of patients in this category are not available.

Recent research found that the main problem of surgical treatment of HIV patients with concomitant BMI - technical difficulties in carrying out the necessary surgery. Firstly, the majority of patients are drug addiction; Secondly, only a small number of available medical documentation, reflecting the state of the immune system, stage of infection, concomitant diseases and somatic status [111,148,149].

Thus, the search and optimization of operational treatments BMI in HIV-infected patients, the development and improvement of algorithms for the treatment of this disease, according to the state of immunological reactivity is an important task requiring the necessary decisions.

The results of the literature review of the available data also show that the work devoted to the study of the effectiveness of drugs (medicines) at the level of

populations of HIV-infected population with a BMI absent. Pharmacoepidemiological monitoring can facilitate rational and favorable use of the most effective and safest of them [117,118], ie. the definition of "the faithful drugs for patient faithful" [171,290,327].

It is known that one of the main problems of treatment of urological patients, including those with a BMI in patients with HIV infection - the appointment of appropriate empiric antimicrobial therapy. It is proved that a BMI matched each proceeding against the background of the drugs of choice for initial empiric therapy are ftorchinolones and metronidazole [313,319].

However, as evidenced by the few studies in different countries, in practice, often there is a deviation from international standards and the appointment of HIV-infected patients with a BMI of inefficient schemes of empiric antibiotic therapy on antiretroviral therapy [27,39,41]. Pharmacoepidemiological aspect of the issues in Uzbekistan has not been studied.

Planning and implementation of complex scientific programs farmakoehidemiological this direction will ensure, firstly, efficient and safe pharmacotherapy, secondly, will help to reduce the continuum of HIV - associated BMI.

### **The purpose of the study:**

The study and evaluation of farmakoehidemiological aspects of HIV associated urinary tract infections with the optimization of existing treatments.

1. Examine prevalence and structure of HIV-associated urinary tract infections.
2. Identify the most significant risk factors that contribute to the development of BMI in patients with HIV infection.
3. Examine Pharmacoepidemiological aspects of HIV-associated BMI in Uzbekistan and optimize medical methods of treatment taking into account ongoing antiretroviral therapy. Develop safe for physicians and patient treatment strategy BMI in HIV-infected patients. Develop a model of prevention and HIV-associated metaphylaxis BMI, to improve the quality of emergency and routine urological care for HIV-infected patients.

**The main objectives of the study:**

Examine Pharmacoepidemiological aspects of HIV-associated BMI in Uzbekistan and optimize medical methods of treatment taking into account ongoing antiretroviral therapy.

Develop safe for physicians and patient treatment strategy BMI in HIV-infected patients.

Develop a model of prevention and HIV-associated metaphylaxis BMI, to improve the quality of emergency and routine urological care for HIV-infected patients.

**Scientific novelty of research:**

Studied epidemiological regularities of BMI in patients with HIV infection. Pharmacoepidemiological studied aspects of HIV associated BMI and optimized methods of medical treatment on antiretroviral therapy. The peculiarities of the clinical course of BMI in HIV-infected patients and optimized treatment strategy of these diseases with the immunological status and baseline comorbid conditions. The model algorithm metaphylaxis prevention and HIV-related BMI contributes to the quality of emergency and routine urological care of these patients.

**The scientific and practical significance of the study results:**

The main population-clinical signs of BMI in HIV-infected patients and created algorithms for early detection, prevention, safe treatment and modern treatment strategies of this disease, aimed at preclinical diagnosis BMI and preventive activities in HIV infection.

Develop tactics epidemiological study that can be used for monitoring, preparation and implementation of the treatment program of preventive measures for the prevention of a BMI in a population of HIV-infected patients.

Develop and implement effective schemes of antibacterial therapy BMI in HIV-infected patients on antiretroviral therapy.

**Main provisions for the defense:**

1. VICH-associated urinary tract infection is a common disease. There is epidemiological formation of BMI in the population of HIV
2. Risk factors BMI in HIV-infected populations characterized by specific features. Epidemiological evidence approach creates a scientific basis for the implementation of large-scale and effective prevention programs, which will help improve outcomes BMI in patients with HIV infection.
3. Clinical features BMI in HIV-infected population, which require the urgent need to improve diagnosis and treatment of diseases associated with HIV infection.
4. Farmakoepidemiologically studies play an important role in optimizing the therapeutic approaches BMI HIV population. Results of pharmacoepidemiological studies have identified many features of approaches to treatment, inadequate treatment, the degree of compliance of practices and existing recommendations in patients with HIV-associated BMI.

**Volume and structure of the thesis:**

Dissertation is stated on page 106, consists of an introduction, four chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations, the index of literature containing many sources, illustrated with 6 tables and 5 figures.

**Supervisor:****prof: Shadmanov A.K****Resident:****Abdullaev A.A**

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>АННОТАЦИЯ.....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ.....</b>  | <b>14</b> |
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>   | <b>16</b> |
| <b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>  | <b>21</b> |
| 1.1.Эпидемиология ВИЧ-ассоциированных инфекций мочевого<br>тракта.....   | 21        |
| 1.2.Фармакоэпидемиология ВИЧ-ассоциированных инфекций мочевого<br>тракта и вопросы оптимизации лечения.....  | 28        |
| <b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>  | <b>38</b> |
| 2.1.Объект и предмет исследования.....   | 38        |
| 2.2.Методика отбора контингента и формирование выборки<br>для обследования.....  | 38        |
| 2.3.Методы проведения эпидемиологического, клинического,<br>функционального и лабораторного исследования .....   | 39        |
| 2.4.Методы фармакоэпидемиологического исследования.....  | 45        |
| 2.5.Статистическая обработка результатов исследования .....  | 46        |
| <b>ГЛАВА III. Клинические проявления, фармакоэпидемиология и пути<br/>оптимизации лечения ВИЧ ИМТ.....</b>   | <b>48</b> |
| 3.1.Частота и особенности клинических проявлений ВИЧ-ассоциированных<br>инфекций мочевого тракта в условиях Ферганской<br>долины.....                                | 48        |
| 3.2.Фармакоэпидемиология, фармакоэкономика и алгоритмы оптимизации<br>лечебно-профилактических мероприятий при ВИЧ-ассоциированных<br>инфекциях мочевого тракта..... | 58        |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>   | <b>66</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>   | <b>75</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>  | <b>76</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>  | <b>77</b> |

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

|                |  |
|----------------|--|
| <b>АГ</b>      | - артериальная гипертензия                     |
| <b>ВИЧ ПН</b>  | - ВИЧ-инфицированная популяция , населения     |
| <b>ВИЧ ИМТ</b> | - ВИЧ-ассоциированные инфекции мочевого тракта |
| <b>ВИЧ</b>     | - вирус иммунодефицита человека                |
| <b>ДЛП</b>     | - дислиппротеинемия                            |
| <b>ДЛТ</b>     | - дистанционная литотрипсия                    |
| <b>ИзМТ</b>    | - избыточная масса тела                        |
| <b>ИМП</b>     | - инфекции мочевыводящих путей                 |
| <b>ИМТ</b>     | - инфекции мочевого тракта                     |
| <b>ИУА</b>     | - избыточное употребления алкоголя             |
| <b>ОИП</b>     | - острый инфекционный пиелонефрит              |
| <b>ПМТ</b>     | - пониженная масса тела                        |
| <b>ПНВ</b>     | - потребление наркотических веществ            |
| <b>КПМ</b>     | - камни почек и/или мочеточника                |
| <b>КС</b>      | - кристаллы солей                              |
| <b>ЛМС</b>     | - лоханочно-мочеточниковый сегмент             |
| <b>МКБ</b>     | - мочекаменная болезнь                         |
| <b>МТОЗы</b>   | - микроэлементозы                              |
| <b>НЗОЖ</b>    | - нездоровый образ жизни                       |
| <b>НТГ</b>     | - нарушение толерантности к глюкозе            |
| <b>НПОИФ</b>   | - недостаточное потребление овощей и фруктов   |
| <b>НОС</b>     | - низкий образовательный статус                |
| <b>НБСС</b>    | - неблагоприятный социальный статус            |
| <b>НБСФ</b>    | - фактор семейного неблагополучия              |
| <b>ОБИ</b>     | - острые бактериальные инфекции                |
| <b>ОП</b>      | - острый пиелонефрит                           |
| <b>ПМКБ</b>    | - признаки мочекаменной болезни                |
| <b>ПЖБУ</b>    | - плохие жизненно – бытовые условия            |

|             |  |
|-------------|--|
| <b>СД</b>   | - сахарный диабет  |
| <b>СПИД</b> | - синдром приобретенного иммунного дефицита                |
| <b>СФ</b>   | - стрессовые факторы                                       |
| <b>ТУР</b>  | - трансуретральная резекция                                |
| <b>УЗС</b>  | - ультразвуковое сканирование                              |
| <b>ФР</b>   | - факторы риска  |
| <b>ХП</b>   | - хронический пиелонефрит                                  |
| <b>ЧПНС</b> | - чрескожная пиелонефростомия                              |
| <b>ЭУВЛ</b> | - экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия           |
| <b>*</b>    | - означает в таблицах достоверность различий – $P < 0,05$  |
| <b>**</b>   | - означает в таблицах достоверность различий – $P < 0,01$  |
| <b>***</b>  | - означает в таблицах достоверность различий – $P < 0,001$ |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Установлено, что подавляющее большинство больных с ИМТ (до 92,1 %), госпитализируется по экстренным показаниям и оперируется по поводу острого пиелонефрита в 37,0% случаев, абсцесса почки и простаты – в 100 % случаев [56,95].

У 82 % ВИЧ-инфицированных пациентов, ИМТ верифицируется как пиелонефрит, у 69,5 % наблюдается тяжелое нарушение функций почек [81,109].

ВИЧ-инфицированные пациенты с ИМТ, получающие антиретровирусную терапию, более склонны к бессимптомной бактериурии и, следовательно, существует еще одна проблема – высокий риск развития урологического континуума у данного контингента больных [110,115].

Проведенные исследования показывают, что истинная распространенность ВИЧ- ассоциированной ИМТ ( ВИЧ а ИМТ ) неизвестна и не является равномерной в разных регионах мира [136,140]. До сих пор, крайне малочисленны данные специально организованных и проведенных эпидемиологических исследований.

Поскольку ВИЧ ассоциированные ИМТ, по степени распространенности могут приобрести характер эпидемии, то очевидно, что для теоретической и практической урологии, сегодня, представляют интерес не только фундаментальные и клинические работы, но и эпидемиологические исследования, по вопросам разработки новых технологий профилактики и метафилактики ВИЧ ассоциированных ИМТ.

Прогнозы последних лет в отношении ВИЧ-инфекции указывают на прогрессирующий характер их развития и, в этой связи, безусловно, заслуживает внимания мнение исследователей [169,165] о том, что ключ к решению проблемы ВИЧ ассоциированных ИМТ необходимо искать на популяционном уровне, опираясь на данные эпидемиологической оценки реальной распространенности ИМТ, а также разработки новых подходов к

профилактике и урологической помощи больным с данной патологией [169,179,146].

Особенности клинического течения и раннего выявления ИМТ у ВИЧ-инфицированной популяции не изучены, до сих пор отсутствуют ее эпидемиологические диагностические критерии и это является причиной поздней диагностики и увеличения риска развития урологического континуума.

Оценке клинического течения ИМТ в популяции у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от состояния иммунокомпетентности организма и степени нарушения клеточного иммунитета, совершенствованию консервативной и хирургической урологической помощи ВИЧ-инфицированным больным в условиях Узбекистана внимание исследователей практически не уделялось. Разработки по профилактике и тактике лечения больных этой категории отсутствуют.

Исследованиями последних лет установлено, что основная проблема оперативного лечения больных ВИЧ с сопутствующей ИМТ - технические сложности при выполнении необходимых хирургических вмешательств. Во-первых, большинство больных являются наркотически зависимыми; во-вторых, лишь у небольшого их числа имеется медицинская документация, отражающая состояние иммунной системы, стадию инфекционного процесса, сопутствующие заболевания и общесоматический статус [111,148,149].

Таким образом, поиск и оптимизация оперативных способов лечения ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных, разработка и совершенствование алгоритмов лечения этой патологии, в зависимости от состояния иммунологической реактивности, является важной задачей требующей необходимого решения.

Результаты обзора доступных данных литературы также показали, что работы, посвященные изучению эффективности лекарственных средств (ЛС) на уровне популяции ВИЧ-инфицированного населения с ИМТ, отсутствуют. Фармакоэпидемиологический мониторинг может способствовать

рациональному и благоприятному применению наиболее эффективных и безопасных из них [117,118], т.е. определению «верного ЛС для верного больного» [171,290,327].

Известно, что одна из главных проблем терапии урологических больных, в том числе с ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции - назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии. Доказано, что при ИМТ протекающей на фоне ВИЧ препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии являются фторхинолоны и метронидазол [313,319].

Однако, как свидетельствуют результаты немногочисленных исследований в разных странах, на практике, часто наблюдается отклонение от международных стандартов и назначение ВИЧ-инфицированным больным с ИМТ неэффективных схем эмпирической антибактериальной терапии на фоне антиретровирусной терапии [27,39,41]. Фармакоэпидемиологический аспект данного вопроса в условиях Узбекистана не изучен.

Планирование и проведение комплексных научных фармакоэпидемиологических программ данного направления обеспечит, во-первых, эффективную безопасную фармакотерапию и, во-вторых, будет способствовать снижению континуума при ВИЧ - ассоциированных ИМТ.

**Цель исследования** - изучение и оценка фармакоэпидемиологических аспектов ВИЧ ассоциированных инфекций мочевыводящих путей с оптимизацией существующих методов лечения.

**Основные задачи исследования:**

1. Изучить фармакоэпидемиологические аспекты ВИЧ-ассоциированных ИМТ в условиях Узбекистана и оптимизировать медикаментозные методы их лечения с учетом проводимой антиретровирусной терапии.

2. Разработать безопасную для врачей и больного тактику лечения ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных.

3. Разработать модель профилактики и метафилактики ВИЧ-ассоциированных ИМТ, способствующих повышению качества оказания экстренной и плановой урологической помощи ВИЧ-инфицированным больным.

**Объект и предмет исследования** - 107 ВИЧ-инфицированных лиц женского [63] и мужского [44] пола в возрасте от 20 до 69 лет. Исследование было проведено в региональном центре по профилактике и борьбе со СПИДом в Андижанской области

Распространенность ВИЧ ассоциированных ИМП и их связь с отдельными социально-демографическими характеристиками ВИЧ-позитивного населения. Особенности лечения и профилактики ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции. Среди ВИЧ-пациентов, у которых в ходе эпидемиологического обследования были выявлены ИМТ, проведено углубленное исследование в условиях клиники.

**Материал и методы исследования:**

Исследование проводилось в соответствии с научной программой «Разработка и внедрение в практику новых технологий ранней диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней на фоне ВИЧ-инфекции», утвержденной МЗ РУз (2008).

Из списков ВИЧ-позитивного населения Андижана, Намангана и Ферганы были выписаны паспортные данные лиц 20-69 лет по ранее составленному договору с Республиканским центром по борьбе со СПИДом и его отделами на местах. По случайному признаку была сформирована репрезентативная выборка. Принцип случайного отбора респондентов заключался в том, что каждый из ВИЧ-инфицированных представителей населения трех областей имел равные шансы попасть в выборку для проведения обследования. Формирование выборки и работа с ВИЧ-инфицированным населением осуществлялось в строгом соответствии с заранее составленным протоколом, в следующей последовательности: определена дата начала исследования (январь, 2008) и дата ее завершения

(июнь, 2011) → строго учтены правила формирования выборки Для обеспечения высокого отклика (100,0%) проводилась тщательная и активная подготовительная работа с ВИЧ популяцией и персоналом скрининг группы → перед началом скрининга осуществлялось пробное эпидемиологическое обследование случайной выборки из 50 лиц ВИЧ-положительного населения → во время тренировочного (пробного) первичного исследования стандартизованы популяционные подходы, отработаны методы обращения и приглашения представителей популяции в скрининг центр, порядок и процедура комплексного медицинского обследования.

**Научная новизна.** Изучены эпидемиологические закономерности формирования ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции. Исследованы фармакоэпидемиологические аспекты ВИЧ ассоциированных ИМТ и оптимизированы способы медикаментозного лечения на фоне антиретровирусной терапии. Выявлены особенности клинического течения ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных и оптимизирована тактика лечения этих заболеваний с учетом иммунологического статуса и фоновых коморбидных состояний. Разработана модель-алгоритм профилактики и метафилактики ВИЧ-ассоциированных ИМТ, способствующая повышению качества оказания экстренной и плановой урологической помощи этой категории больных.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Определены основные популяционно-клинические признаки ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных и созданы алгоритмы раннего выявления, профилактики, безопасной терапии и современной стратегии лечения этой патологии, направленные на донологическую диагностику ИМТ и превентивную деятельность при ВИЧ-инфекции.

Разработана тактика эпидемиологического исследования, которая может быть использована для мониторинга, составления лечебной

программы и реализации профилактических мероприятий по предупреждению ИМТ в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Разработаны и внедрены эффективные схемы антибактериальной терапии ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных на фоне антиретровирусной терапии.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 106 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащие многие источники, иллюстрирована 6 таблицами и 5 диаграммами.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология ВИЧ-ассоциированной инфекции мочевого тракта

За последнее десятилетие число ВИЧ-инфицированных во многих странах мира увеличилось в десятки раз. Однако, в литературе имеются немногочисленные сообщения о широкой распространенности ВИЧ-ассоциированных инфекций мочевого тракта (ВИЧ а ИМТ), хотя основная причина обращения ВИЧ-инфицированных лиц – острые воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, половина из которых приходится на долю пиелонефрита [208,209,229,232].

Причины такого ухудшения эпидемиологической ситуации многообразны и, прежде всего, это связано не только с ростом ВИЧ-инфекции [275,279,206], но также с глобальными масштабами социальной и медицинской проблемы - внутривенной наркоманией [267,268,285]. Так, по данным Ш.Э.Шерматова и соавт. (2002), только в Узбекистане, в 1997 - 2002 г.г. было зарегистрировано 779 больных ВИЧ, из них 50% заразились при парентеральном применении героина [67].

Длительное употребление наркотиков сопровождается вторичным иммунодефицитом, и ослаблением резистентности организма к инфекциям, создает почву для заражения ВИЧ-инфекцией [85,99,105].

Представленные в литературе данные по распространенности ИМТ среди ВИЧ-негативного населения, безусловно, интересны для понимания проблемы эпидемиологии ВИЧ ассоциированных ИМП. Внимание заслуживают результаты тех исследований, где обсуждаются вопросы раннего выявления и профилактики острых инфекций почек (ОИП), в первую очередь неосложненных и осложненных форм острого пиелонефрита. Так, в них подчеркивается, что острые инфекции почек, прежде всего ОПН, являются достаточно распространенными заболеваниями. По данным ассоциированных исследований Talan D.A., Stamm W.E. и Hooton T.M. (2004, 2008) в США ежегодно регистрируются 250 тыс. эпизодов ОПН у

женщин, из них 100 тыс. требуют госпитализации [303,304]. Исследованиями Czaia C.A. et al. (2007) и Schples D. et al. (2005) подтверждается, что частота ОПН в США составляет от 4,0-12,0 до 27,6 случаев на 10 тыс. населения среди женщин и 1-3 на 10 тыс. населения среди мужчин [107,291]. Ki M., Park T. et al (2004) определили, что в Южной Корее данный показатель несколько выше и составляет 35,7 случая на 10 тыс. населения в год (12,6 - среди мужчин, 59,0 - среди женщин) [178]. В Канаде частота госпитализаций по поводу ОПН среди женщин составила 10,9, а у мужчин -3,3 на 10 тыс. населения [243].

ОП занимает одно из первых мест в структуре урологических заболеваний в России, при этом распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний почек остается стабильной и довольно высокой (в 2000 г. она составляла 1245,3 на 100 тыс. населения) [47]. Лопаткин Н.А. и Мартов А.Г. [26] отмечают, что по данным НИИ урологии (Россия), полученным при ежегодном анкетировании главных специалистов - урологов регионов и областей, в 1997-1999 гг. пиелонефриты занимали второе место - 11,1% среди урологических заболеваний [26]. По данным И.В. Зиборова с соавт. , ХП занимает второе место (21,4-23,0%) среди показателей первичной инвалидности по основным группам урологических заболеваний, уступая только злокачественным образованиям [20].

В настоящее время понятие «осложненные ИМП» объединяет достаточно широкий круг заболеваний, развивающихся на фоне анатомических аномалий мочевыводящих путей, метаболических нарушений или вызванных атипичными устойчивыми микроорганизмами инфекций [4,6,123,126,131]. К осложненному относят также пиелонефрит, развившийся на фоне иммунодефицита [139,142,144].

Из данных литературы известно, что большинство бактериальных поражений мочевого тракта и почек, развивается вследствие инфицирования восходящим путем, из нижних отделов мочевыводящих путей. Частота выделения уропатогенов при ИМП, по данным исследования УТИАР-3, в 9

городах России, в 2004-2005гг. составила: E.coli - 65,1% и 74,1% при осложненных и неосложненных пиелонефритах соответственно, K.pneumoniae - 10,7% и 11,1%, E.faccals - 5,1% и 7,4%, P.aeruginosa - 4,2% и 0,0%, P.mirabilis - 3,7% и 0,0%, E.cloacae - 2,3% и 0,0%, E.aerogenes - 0,5% и 3,7% и другие микроорганизмы - 3,7% и 0,0% [45]. В подавляющем большинстве, случаи, ОПН, были обусловлены Esherichia coli [49].

Подобная широкая распространенность ИМТ, у ВИЧ-негативного населения, предопределяет необходимость разработки оптимальных подходов к их профилактике и лечению среди других групп населения, в том числе, у ВИЧ-инфицированных.

Заметим, что диагностика и лечение ИМТ чаще всего относятся к компетенции уролога или хирурга и, нередко, требуют оперативного вмешательства. В то же время, по свидетельству результатов, полученных в исследованиях последних лет, использование консервативной стратегии, в частности, возможностей антимикробной терапии, позволило существенно сократить частоту и объем оперативных вмешательств при ИМТ [269,283,284,].

Поэтому, было бы не корректно или нелогично при рассмотрении вопросов проблемы ИМТ, ограничиться фундаментальными и/или клиническими исследованиями. Учитывая, что этиологическими и патогенетическими факторами ИМТ могут выступать самые различные причины, современные принципы диагностики, профилактики и лечебной коррекции этих процессов и реабилитация пациентов должны включать достаточно широкий ряд лечебно-профилактических мер [205,211,215,216,218,221,].

Прежде всего, необходимо учитывать факторы риска, выявляемые при эпидемиологических исследованиях. Устраняя их причины, можно, в ряде случаев, добиться ограничения или ликвидации патологического процесса [173].

Указанное является стимулом дальнейшего изучения общих эпидемиологических тенденций заболеваемости ИМТ у ВИЧ-негативных, и особенно у ВИЧ-позитивных групп населения, что позволит определить ключевые факторы все еще не установленных патогенетических аспектов ВИЧ ассоциированных ИМТ, не только когда «.....айсберг заболеваний выходит на поверхность клинических проявлений», но и если «клинические проявления молчат» [100,101,105,114,116, 117,120].

Большая популярность эпидемиологических исследований определяется также тем, что уже в начале XXI века, врачи клиницисты многих стран мира расширили поле деятельности, проводя исследования не только в клиниках (больницах), но и среди популяции в целом, осуществляя популяционно-профилактическое вмешательство и широкое проведение эпидемиологических исследования [125,137,138,143, 149,150,151,152,157].

Существенную проблему в оценке частоты ВИЧ ассоциированных ИМТ создают малодостоверные данные о ней. Анатомо-физиологические особенности мочевыводящих путей обуславливают возможность сочетания ВИЧ ассоциированных ИМТ с другими урологическими заболеваниями. Это, в свою очередь, приводит к более тяжелому течению заболевания и формированию урологического континуума [32,73,80,86].

По данным В.В.Покровского и соавт. (2003) инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, поскольку в среднем, в течение 12 лет после заражения ВИЧ, у больного развивается фатальный синдром приобретенного иммунодефицита [41].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что в настоящее время число ВИЧ-инфицированных больных постоянно увеличивается [112,134,147,158]. Инфицированность населения Земли ВИЧ к 2000г. приближалась к 1% (т.е. был инфицирован каждый 100-й), а в ряде стран Центральной Африки она доходила до 20% (каждый 5-й житель) [41].

В этом отношении представляют интерес результаты исследований В.Максимова и С.Яровой (2010), полученные в г.Москве РФ. Авторы проанализировали течение урологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции по данным госпитализации этой категории больных в урологический стационар за 13 лет. Отмечено, что основной причиной обращения при этом были острые воспалительные заболевания мочеполовой системы (56,2%). Далее следует МКБ без клинических проявлений острого воспалительного процесса мочевых путей (27,0%); доброкачественная гиперплазия предстательной железы составляла 2,3%, что связано с молодым возрастом большинства пациентов. Большинство ВИЧ-инфицированных (92,1%) были госпитализированы по экстренным показаниям. Резкий рост числа ВИЧ ассоциированных ИМТ произошел в 2006 г., и продолжается до настоящего времени [34].

Общепризнано, что ИМТ у ВИЧ-инфицированных больных является наиболее распространенным заболеванием почек. Также, отмечается, что тактика хирургического лечения ВИЧ ассоциированных ИМТ достаточно четко отработана, а его терапевтическая составляющая до сих пор вызывает вопросы [153,158,161,165,166,197]. На наш взгляд, адекватный терапевтический подход может вносить не менее существенный вклад, повышая эффективность оперативного лечения и улучшая социальную адаптацию ВИЧ-больных. Мнения исследователей по этому вопросу едины и свидетельствуют о необходимости продолжений исследований в этом направлении [214,231,254,255,].

Анализируя результаты исследований в области ВИЧ ассоциированных ИМТ, мы обратили внимание на статистику оперативного лечения больных, страдающих заболеваниями мочеполовых органов. Подавляющее большинство больных ИМТ у ВИЧ инфицированных были оперированы по поводу МКБ (66,7%), ОПН (37,04%), абсцессов почек и простаты (100,0%), острых эпидидимитов и эпидидимоорхитов (23,08%), доброкачественной

гиперплазии предстательной железы (50,0%), рака мочевого пузыря (3,0%), стриктуры уретры (6,0%), гидронефроза (3,1%) и гидроцеле (3,0%).

Особая сложность клинических ситуаций состояла в том, что 61,2% больных были наркотически зависимы и употребляли наркотики вплоть до момента госпитализации. Кроме того, только у 34,8% из них имелась медицинская документация, отражающая общесоматический иммунный статус, стадию инфекционного процесса, сопутствующие заболевания [17]. Поэтому часто возникали технические и оперативные сложности при выполнении необходимых для этой категории больных лечебных / хирургических мероприятий и иммунологических исследований в динамике [18,139,282,223,231], увеличивалась степень риска применяемых вмешательств (ДЛТ, ЧПНС, нефрэктомии, эпидидимэктомии, орхиэпидидимэктомии, ТУР простаты, внутренней уретротомии, пластики ЛМС или операции Винкельмана и др.) и возрастал риск развития урологического континуума [33,34,44,62,76,84].

Таким образом, вопросы превентивной урологии у больных с ВИЧ ассоциированных ИМТ представляются весьма важными и особую осторожность следует соблюдать при планировании им тех или иных оперативных методов лечения.

Однако, отечественные и зарубежные публикации по раннему выявлению и профилактике болезней мочеполовых органов в условиях сопутствующей ВИЧ-инфекции крайне малочисленны и посвящены, в основном, изучению клинических проявлений - характерных для поздних стадий инфекционного процесса [276,278,].

Представляют интерес публикации Ch.M.Wyaatt с соавт. (2009), посвященные распространенности почечной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ценность исследования высока в связи с тем, что все диагнозы подтверждены данными гистологических исследований. Авторами доказано, что с наибольшей частотой у ВИЧ-инфицированного населения регистрируется ИМТ (56,19 %) и при этом острые воспалительные

заболевания почек и мужских половых органов распределились практически поровну (26,97 и 29,22 %, соответственно) [227].

По данным Rach D.D. [265] в США ИМТ все чаще становятся проблемой для женщин. Naber K.G., Cho Y.H, et al. [234] также утверждают, что эпизоды ИМП очень распространены, особенно среди женщин репродуктивного возраста и необходима альтернатива антибактериальной профилактики, в частности, меры по повышению иммунитета организма.

В исследованиях Head K.A. [152] установлено, что ИМП являются обычным явлением у молодых женщин США не только во время беременности, но и в пери- и постменопаузе. В качестве мер эффективной профилактики предлагаются пробиотики, клюква, манноза, берберин, соли калия, эстриол- крем, витамины А и С.

Итальянские исследователи Esposito S. и Noviello S. [127] приводят следующие данные по эпидемиологии ИМТ:

- ИМТ по частоте распространенности занимают второе место после инфекций дыхательных путей;
- в США инфекции ИМТ составляют до 7 млн/год посещений и ежегодные расходы по их лечению только антибиотиками оцениваются в более чем миллиард долларов;
- 80% ИМП связана с катетеризацией мочевого пузыря [127].

О высокой распространенности ИМТ и их ФР как среди ВИЧ-негативного, так и ВИЧ-позитивного населения также сообщается в исследованиях: Mandes A.R. et al. (2008) - Канада [216]; Song J. et al. (2008) - США [293]; Magnason S. et al. (2008) - Исландия [208]; Acar A. et al. (2008) - Турция [71]; Talan D.A. et al. (2004) - США [303]; Suankratay C. et al. (2008) - Таиланд [297]; Bergogne-Berezin E. (2008) - Франция [88]; Klein N. et al. (2008) - Германия [180]; Feicke A. et al. (2008) - Швейцария [132]; Valdavenito S J.P. (2008) - Чили [315]; Wise C.I. et al. (2008) - США [326]; Al-Hasan M.M. et al. (2008) - штат Миннесота США [75] и Hutan V. et al. (2008) - Словакия [164].

В целом, можно считать, что значимость ВИЧ-инфекции как фактора риска ИМТ не вызывает сомнений. Однако, нередко ВИЧ-инфекция развивается и/или прогрессирует на фоне предшествующей ИМТ. Во многих исследованиях показано, что ИМТ со временем может трансформироваться в тяжелую форму ВИЧ ассоциированных ИМТ.

Поэтому, учитывая это, а также принимая во внимание тот факт, что ИМТ также является проявлением ВИЧ-инфекции, представляется целесообразным изучить эпидемиологические аспекты ВИЧ ассоциированных ИМТ в условиях Узбекистана. Такие данные открывают новые перспективы в отношении как профилактики ИМТ у ВИЧ инфицированных, так и его адекватной консервативной терапии.

## **1.2. Фармакоэпидемиология ВИЧ-ассоциированной инфекции мочевого тракта и вопросы оптимизации лечения**

В последние годы число ВИЧ-инфицированных в мире увеличилось в десятки раз [70,78,91,186,187, 196,225]. На старте, тактику ведения и оказания урологической помощи этим больным определял консилиум смежных специалистов. В последнее время подобные вопросы решаются на уровне практикующего врача и службы клинической фармакологии [17,224,226,233,241,244].

В условиях современной рыночной экономики одним из важных вопросов организации здравоохранения является контроль за распределением денежных средств на оказание специализированной медицинской помощи..

Накоплен определенный опыт в области лечения ВИЧ-ассоциированных патологий, предложены конкретные алгоритмы диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей (рис.1).

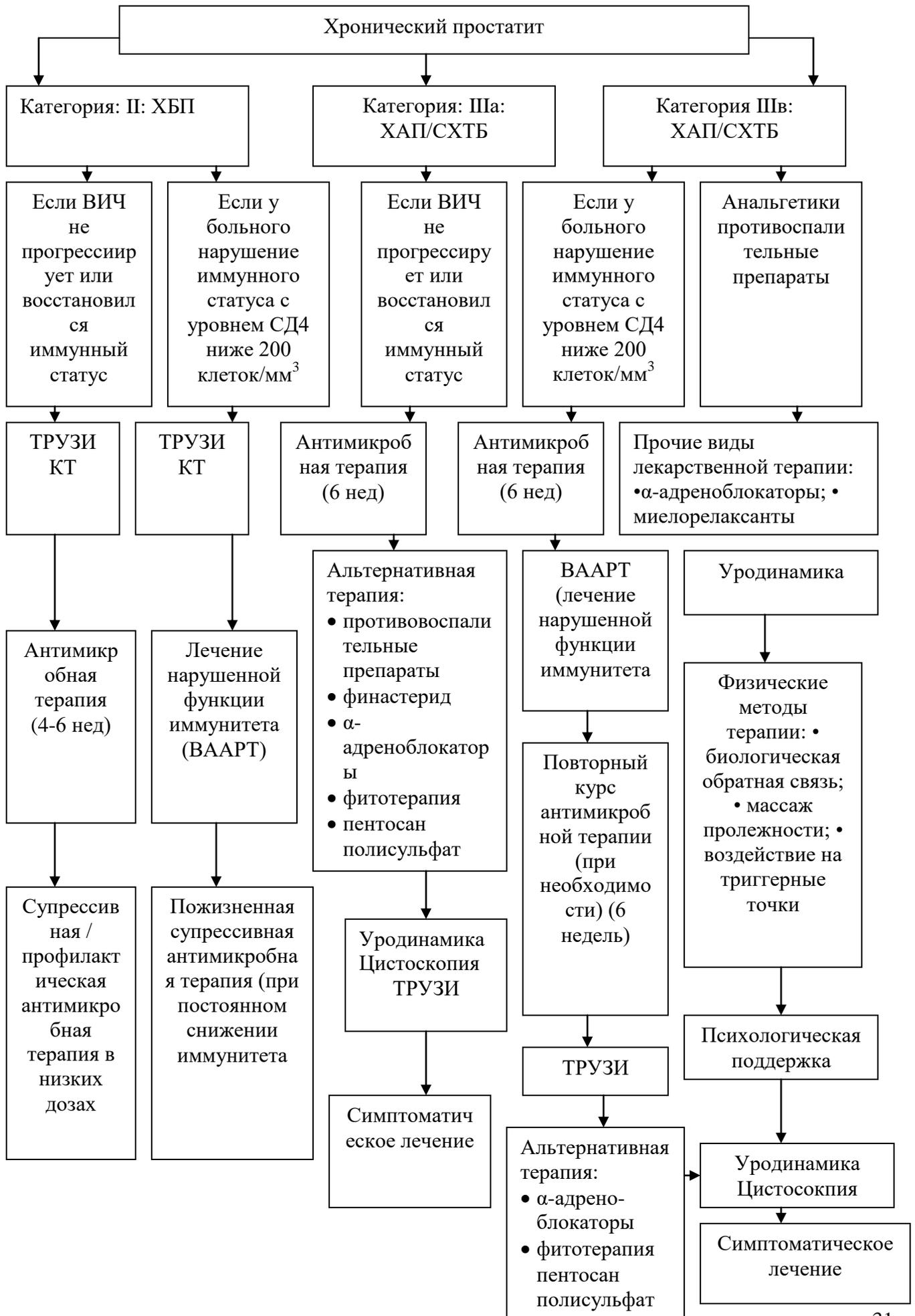


Рисунок 1. Алгоритмы диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей.

Тем не менее, следует отметить, что современные фармако-эпидемиологические исследования по оптимизации лечения ВИЧ ИМТ крайне малочисленны, в основном, посвящены специфическому поражению почек - ВИЧ-нефропатии, характерной для поздних стадий инфекционного процесса [310,312,3223, 325,327]. Заметим, что в представленном на рис.1 алгоритме V.M.Santiello и F.C.Lowe не указаны группы антибактериальных препаратов.

С.К.Яровой и соавт. (2010), анализируя наиболее часто встречающиеся в клинической практике ситуации при эмпирической терапии пиелонефрита, в том числе и на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний - декомпенсированного сахарного диабета, ХПН, ВИЧ-инфекции, указывают что выбор антибактериальных препаратов в этом случае осуществлялся на основании результатов последних исследований антибиотикорезистентности возбудителей пиелонефрита, с учетом фармакокинетики и фармакодинамики. Основная часть предваряется кратким обзором действующих в настоящее время стандартов и рекомендаций ведущих исследовательских центров в части эмпирической терапии различных форм пиелонефрита [69].

Как следует из многоцентровых исследований UTIAP-1, UTIAP-2, UTIAP-3 и ARIMB, основным возбудителем ПН у первичных больных является негоспитальная кишечная палочка, устойчивая к ампициллину (33,1%) и ко-тримоксазолу (19,4%). Отмечен сравнительно высокий уровень резистентности к нефротрированным хинолонам (0,8%). Цефалоспорины II-IV поколения, фторхинолоны, аминогликозиды, фосфомицин и карбапенемы имели высокую активность против кишечной палочки [46,48,50,59,60,61].

При сравнительном анализе данных литературы обращает на себя внимание широкая распространенность штаммов, устойчивых к оксациллину - от 49,9% до 45,2% [51,52,68,77, 79,83].

Согласно полученным результатам многоцентрового исследования РЕЗОРТ, современная синегнойная палочка отличается высокой частотой резистентных штаммов ко всем антибактериальным препаратам, за исключением полимиксина В (5,8%). Наиболее активным цефалоспорином оказался цефтазидим (резистентность 47,9%), который превзошел даже цефепим (58,6%) [55,60].

Несколько слов о ключевых моментах подобных фармакоэпидемиологических подходов. Анализ современных данных литературы, в целом, позволяет рекомендовать, в качестве метода, фармакоэпидемиологические (ФЭ) и фармако-экономические исследования, с помощью которых, можно быстро оценить своевременность и адекватность выбранной терапии. Такой подход безвреден, экономичен, высокоинформативен, обладает наибольшей точностью и специфичностью при оценке качества эффективности фармакотерапии. Нам удалось заметить, что методология ФЭ анализа в урологической практике реализуется не в полном объеме, а при ВИЧ-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей еще не определены ключевые ФЭ факторы [1,2,12,13,19,25,59,74,96,97].

Была проведена суммарная оценка эффективности эмпирической антибактериальной терапии неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы у пациентов, имеющих разные стадии ВИЧ-инфекции

По определению английского исследователя Дж.Роуз «эпидемиология (в т.ч. ФЭ) - это Species, особый раздел медицины, который отличается своей методологией и особенностями от содержания прикладных и фундаментальных клинических работ» Это относительно новая наука , за небольшой период существования, получившая широкое признание в мире, имея довольно высокий уровень доказательности (после рандомизированных контролируемых исследований) и составляя большую часть всех проводимых исследований (рис.2).



Рис.2. Уровень доказательности фармакоэпидемиологических исследований в зависимости от вида научных подходов [цит.из К.И.Забирова и соавт., 16]

Для того чтобы лучше осознать актуальность этого направления, вернемся к результатам проведенных исследований по оптимизации лечения ВИЧ-ассоциированных инфекций мочевого тракта.

Из данных литературы видно, что основная проблема медикаментозного лечения ВИЧ ассоциированных ИМТ - это назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии [66,286,288,300,307,314].

К примеру, К.И.Забиров с соавт. (2010) проведя ретроспективный анализ эффективности эмпирической антибактериальной терапии ОПН у 92 ВИЧ-инфицированных больных, отметил, что она была максимальна при назначении схемы, включающей фторхинолон II поколения (офлоксацин) и нитроимидазол (метронидазол) [17].

В исследовании итальянских исследователей de Gastano Donati K. et al. [115] изучено и оценено влияние высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) на частоту возникновения ИМТ у 931 ВИЧ-позитивных пациентов. До ВААРТ, ВИЧ ассоциированных ИМТ с выраженной

симптоматикой отмечались у 32,0% больных, а после ВААРТ (через 4 года) – частота их снизилась до 18,0% [115]

Оценивая результаты данных разных авторов, мы выяснили, что в лечении ИМП при ВИЧ ассоциированных применение антиретровирусной терапии существенно усложняет выбор лекарственных / антимикробных препаратов. Для решения этой проблемы необходимо:

- учитывать возможность обнаружения редких и нехарактерных возбудителей у ВИЧ-пациентов с ИМТ [15,16,21,28,29,30,31,37,40,43,90,94];

- по возможности следует назначать антимикробные препараты более широкого спектра действия, например, офлоксацин, 200 мг внутривенно 2 раза в сутки в сочетании с 500 мг метронидазола, внутривенно или per os 3 раза в сутки (при одновременном проведении антиретровирусной терапии доза метронидазола снижается до 500 мг 2 раза в сутки), длительность терапии составляет 14-21 суток [65,66,93,98,102,104,106,113].

\* важное значение при выборе препаратов имеет их низкая токсичность и экономичность [103,119,121];

- в качестве альтернативной схемы можно рекомендовать аминопенициллин в сочетании с амикацином и/или цефтазидин, карбапенемы, ванкомицин [18,30,133,145, 146,155];

- лечение ВИЧ ассоциированных ИМТ не является показанием к отмене антиретровирусной терапии. Особого внимания заслуживают антибактериальные препараты, характеризующиеся биотрансформацией в печени (рис.3) [17,155,156,160]. Не должны применяться препараты, уровень резистентности к которым выше 20% [27,159,162,163,167,168,171]. По данным различных исследований резистентность основных возбудителей ВИЧ ассоциированных ИМТ к антибактериальным препаратам составляет: к ампициллину - 29,3%, к цефтазидиму - 10,7%, к меропенему - 41,4%, к имипенему - 39%, к цефоперазону / сульбактаму - 11,2%, к левофлоксацину - 21,2%, к оксациллину - 49,9%, к макролидам - 52,8% и к фторхинолонам - 59,2-75,5% [23,28,58,64,172,174,175,204].

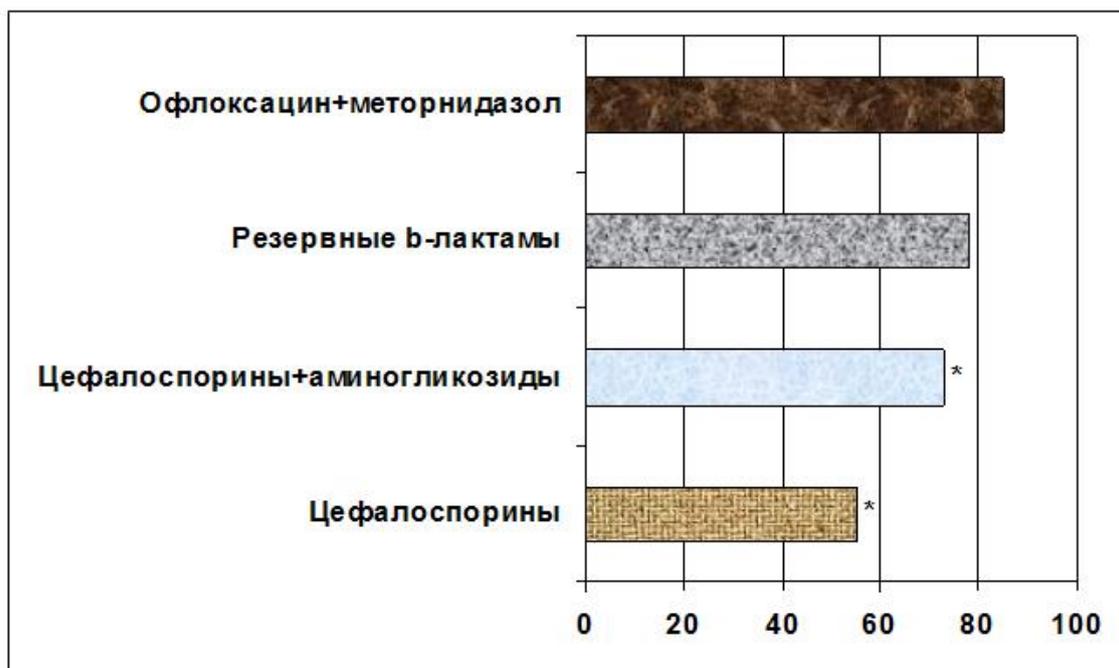


Рис.3. Эффективность эмпирической антимикробной терапии пиелонефрита ВИЧ-инфицированных [цит.из К.И.Забирова и соавт., 17]

Все указанное, безусловно, ставит перед клиницистами новые задачи по выбору эффективных антимикробных препаратов для эмпирической терапии ИМП у ВИЧ инфицированных. Особенности формирования резистентности у возбудителей заставляют постоянно пересматривать возможности как новых, так и давно известных антибиотиков, особенно на фоне ВААРТ [36,181,182,183,184,185,191,198].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о хороших результатах применения антимикробных препаратов при ИМТ у ВИЧ-негативных пациентов, актуальность использования которых существенно возросла в связи с увеличением этиологической значимости грамотрицательных бактерий [21,24,54,63,190,200,201].

Необходимо отметить, что в последние годы, в связи с использованием современных антибиотиков, отмечается тенденция к уменьшению частоты и объема оперативного вмешательства при ИМТ. По-видимому, это обусловлено появлением новых патогенетических факторов и

особенностями их эффективной коррекции, изменениями спектра возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, появлением новых классов препаратов [45,57,87,89,92,141,170,177].

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику антимикробных препаратов, ИМТ развивающиеся на фоне ВИЧа, остаются важной проблемой науки и практики, так как относятся к числу наиболее частых воспалительных заболеваний у этой категории больных, являющихся причиной обращения к врачу. Однако, до сих пор сведения об их распространенности, профилактике, течении и лечении значительно варьируют [199,20,205,206]. Между тем ФЭ исследования этого контингента больных практически не известны. Поэтому, особую озабоченность вызывает, во-первых, увеличение выявляемого числа больных с ВИЧ ассоциированных ИМТ и во-вторых, рост резистентности возбудителей ИМТ к целому ряду антибактериальных препаратов, что, во многом, обусловлено их нерациональным и бесконтрольным применением [209,210,220,228,229,230].

В лечении ВИЧ ассоциированных ИМТ особое внимание следует уделять выбору противоретровирусных препаратов (ПРВП). Более 20 лет прошло с момента регистрации в 1987г. первого антиретровирусного препарата (АРВП) -зидовудина. В течение последних 15 лет (с конца 1995г.), во всем мире стали применять высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), *T* включающую по крайней мере три АРВП, относящихся, как правило, к нескольким классам лекарственных средств. Согласно Международным рекомендациям [ВОЗ, 2007; IAS-USA, 2008], применение современных схем ВААРТ позволяет снизить уровень РНК ВИЧ ниже порога определения тест-системой (менее 40-50 копий/мл) и достичь существенного увеличения числа CD4-лимфоцитов (более чем на 100-150 клеток/мкл через год лечения) у большинства больных [34,36,39,52,59,60,249,250,252].

Практически во всех рекомендациях указано, что основными критериями для начала ВААРТ является наличие клинической симптоматики вторичных заболеваний, в том числе ВИЧ ассоциированных ИМП и/или снижение числа CD4-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл. В качестве предпочтительного режима ВААРТ 1-й линии, с учетом зарегистрированных на территории СНГ АРВП, рекомендуется схема, включающая 2 НИОТ (зидовудин + ламивудин) и ННИОТ (эфавиренз) [148,247,256,258,259,263, 264]. Исследования в области АРТ продолжаются и ключевым компонентом лечения и помощи при ВИЧ ассоциированных ИМТ является - расширение доступа к АРТ. Правильно подобранные и своевременно назначенные АРВ-препараты увеличивают продолжительность и повышают качество жизни ВИЧ-пациентов [цит.из приказа №0480 от 30.10.2007 года МЗ РУз].

Так, отмечаются следующие показания к назначению комбинированных схем ПРВП (например, трехэтапное назначение Азидотимидина (зидовудина)) - матери во время беременности и родов и ребенку или схемы , состоящие из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) или схемы высокоактивной ПРВТ, состоящей из двух НИОТ и ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) либо ингибитора протеазы (ИП) вируса иммунодефицита человека) беременным ВИЧ-инфицированным женщинам: • вирусная нагрузка свыше 1000 копий/мл; • наличие показаний к лечению ВИЧ-инфекции; • позднее начало химиопрофилактики [10,11,16,239,240,242, 257,262].

К сожалению, не всегда удается выделить возбудитель ИМТ у ВИЧ-инфицированного больного и назначить этиотропную терапию. И здесь , как у ВИЧ-позитивных, так и у ВИЧ- негативных пациентов с ИМТ, особое значение приобретает эмпирическая терапия. При этом отмечено, что спектр уропатогенов у пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМП значительно шире, чем при ИМП у ВИЧ-негативных больных [265,270,272,273,274].

На формирование и осложненное течение ВИЧ ассоциированных ИМП и/или ОИП оказывают влияние, с одной стороны, структурные или функциональные изменения / нарушения мочевыделительной системы /, а с другой - массив эпидемиологических, клинических, биохимических и фармакоэпидемиологических факторов, иммунодефицит. Также, следует учитывать сопутствующие оппортунистические инфекции, вторичные симптоматические специфические и неспецифические заболевания, катетеризацию и некоторые урологические вмешательства. Если не удастся скорректировать причинный фактор, то ИМП как у ВИЧ-позитивных, так и у ВИЧ-негативных пациентов приобретает тяжелый характер течения [14,275,276,277,279,280,281,282].

Таким образом, приведенные литературные данные указывают на то, что проблема ВИЧ ассоциированных ИМП в современной урологии остается актуальной не только из-за частоты встречаемости, но и в связи с необходимостью пересмотра патогенетических механизмов их развития и оптимизации лечебной тактики на фоне ВААРТ терапии. Использование эпидемиологических, клинических и фармакоэпидемиологических методов позволяет достичь существенных успехов за счет раннего выявления ИМП у ВИЧ-пациентов и факторов риска их развития еще на донозологических стадиях, снизить частоту развития побочных эффектов фармакотерапии, предотвратить «конечные точки» и улучшить качество жизни ВИЧ-инфицированных.

Исходя из вышеизложенного, в целях изучения этих вопросов в условиях Ферганской долины Узбекистана была запланирована и осуществлена настоящая работа.

## **Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1. Объект и предмет исследования**

**Объект исследования** - 107 ВИЧ-инфицированных лиц женского [63] и мужского [44] пола в возрасте от 20 до 69 лет. Исследование было проведено в региональном центре по профилактике и борьбе со СПИДом в Андижанской области

**Предмет исследования.** Распространенность ВИЧ ассоциированных ИМП и их связь с отдельными социально-демографическими характеристиками ВИЧ-позитивного населения. Особенности лечения и профилактики ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции. Среди ВИЧ-пациентов, у которых в ходе эпидемиологического обследования были выявлены ИМТ, проведено углубленное исследование в условиях клиники.

### **2.2. Методика отбора контингента и формирование выборки для обследования**

Исследование проводилось в соответствии с научной программой «Разработка и внедрение в практику новых технологий ранней диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней на фоне ВИЧ-инфекции», утвержденной МЗ РУз (2008).

Из списков ВИЧ-позитивного населения Андижана, Намангана и Ферганы были выписаны паспортные данные лиц 20-69 лет по ранее составленному договору с Республиканским центром по борьбе со СПИДом и его отделами на местах. По случайному признаку была сформирована репрезентативная выборка. Принцип случайного отбора респондентов заключался в том, что каждый из ВИЧ-инфицированных представителей населения трех областей имел равные шансы попасть в выборку для проведения обследования. Формирование выборки и работа с ВИЧ-инфицированным населением осуществлялось в строгом соответствии с

заранее составленным протоколом, в следующей последовательности: определена дата начала исследования (январь, 2008) и дата ее завершения (июнь, 2011) → строго учтены правила формирования выборки для обеспечения высокого отклика (100,0%) проводилась тщательная и активная подготовительная работа с ВИЧ популяцией и персоналом скрининг группы → перед началом скрининга осуществлялось пробное эпидемиологическое обследование случайной выборки из 50 лиц ВИЧ-положительного населения → во время тренировочного (пробного) первичного исследования стандартизованы популяционные подходы, отработаны методы обращения и приглашения представителей популяции в скрининг центр, порядок и процедура комплексного медицинского обследования.

В случае ошибки выборки (неправильная информация о наличии ВИЧ у лица, попавшего в выборку; пациенты моложе 20 лет; случаи смерти ВИЧ-инфицированных лиц, попавших в выборку до начала исследования), эти лица были исключены при подсчете отклика. В случае отсутствия респондента (все случаи отказа от участия в обследовании лиц, попавших в выборку; умершие в период проведения исследования, случаи невозможности установления контакта с респондентом при многократных попытках) замена его другим лицом не допускалась. Все 107 больных - представители коренного населения (103 узбека - (99,2%), 2 таджика - (0,4%) и другие национальности - 2 (0,4%). В возрасте 20-29 лет были 41 (38,9%) ВИЧ, 30-39 лет - 43 (46,4%), 40-49 лет - 11 (12,8%), 50-59 лет - 8 (1,6%) и 60-69 лет - 4 (0,4%).

### **2.3. Методы проведения эпидемиологического, клинического, функционального и лабораторного исследования**

Обследование проводилось в скрининг центре с использованием эпидемиологических, клинических, функциональных и лабораторных методов.

Привлечение к исследованию осуществлялось при личном контакте, посещении на дому и при вручении письма приглашения.

Проведение процедуры обследования и движение популяции в скрининг центре планировалось заранее: регистратура → процедурная → кабинет врача → биохимическая лаборатория → ЭКГграфия → УЗисследование → Рентген → ЭхоКГграфия (по показаниям). В назначенное время приглашенный обращался в регистратуру, где получал соответствующие анкеты, затем в процедурном кабинете производилось взятие крови. *В кабинете врача, группой из 4 специалистов, проводилось медицинское освидетельствование больного. После выполнения всех анализов, исключения острых ургентных событий, оценивалось состояние больного, коллегиально делалось заключение и планировались лечение и дальнейшие мероприятия.*

**Эпидемиологические методы исследования.** Исследование включало применение современных стандартных опросников, инструментальные методы [2-х кратное измерение АД методом Короткова, антропометрия - рост, вес, окружность талия (QT)], биохимические и лабораторные исследования.

В группу ВИЧ-инфицированных включались лица, находящиеся на учете в региональных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом. осуществлялся эпидемиологический мониторинг, оценивались факторы риска у больных ВИЧ-инфекцией: потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), работников коммерческого секса (РКС); мужчин, имеющих сексуальные отношения с мужчинами (МСМ), беременных женщин; среди пациентов с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП); лиц содержащихся в учреждениях исполнения наказания МВД, группы «проводников»; женщин и мужчин юношеского, зрелого, пожилого и старческого возраста, проживающих в трех областях Ферганской долины. При скрининге ВИЧ ассоциированных ИМТ был использован опросник для предварительного выявления заболевания (ГНИЦПМ РФ, 2007). Лицам с

подозрением на ИМТ выполнялись дополнительные исследования: общий анализ мочи, крови, проба Нечипоренко, определялось содержание в крови мочевины, креатинина, оценивался микробный пейзаж мочи.

**Опросные методы:** обследование каждого пациента включало заполнение специально разработанной на основе вопросника ВОЗ (1990) и ГНИЦМП (Россия), анкеты. Вопросы касались вредных привычек, образа жизни, двигательной активности, попытки справиться с вредными привычками, приверженности к лечению, питания, повышенной или пониженной массы тела, наличия командировок «в горячие точки».

Опросник включал в себя 11 разделов: 1) общая оценка здоровья; 2) антропометрические данные; 3) употребление наркотиков; 4) артериальная гипертония; 5) физическая активность; 6) пищевые привычки; 7) употребление алкоголя; 8) осведомленность о факторах риска; 9) здоровье ВИЧ-инфицированных лиц; 10) наследственная предрасположенность; 11) общие сведения.

Помимо этого, каждым пациентом заполнялась анкета первичного обследования состояния и стадии ВИЧ-инфекции, состоящая из 5 разделов и 118 вопросов. Целью анкетирования являлось: 1) подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции; 2) установление путей заражения; 3) установление заболеваний и состояний, обусловленных ВИЧ-инфекцией и клинической стадии ВИЧ-инфекции; 4) выяснение подробного личного, семейного и медицинского анамнеза; 5) определение данных физикального обследования; 6) лабораторных и других исследований; 7) осмотра специалистов; 8) определение клинической и иммунологической стадии болезни [WHO, 2001].

У ВИЧ популяции – наркоманов, в определенной последовательности, выяснялось, являлась ли наркомания следствием: 1) злоупотребления веществами, содержащими опиумные алкалоиды и их производные, а также синтетические анальгетики, отнесенные к наркотикам; 2) злоупотребления препаратами группы амфетаминов и других психостимуляторов; 4)

злоупотребления галлюциногенными веществами, отнесенными к наркотикам; 5) злоупотребления каких-либо других веществ, отнесенных к наркотикам; 6) сочетанного злоупотребления комбинации веществ различных групп, отнесенных к наркотикам.

**Методы выявления и оценки факторов риска.** Артериальное давление (АД) оценивалось по средним показателям двухкратного измерения, систолического и диастолического давления с интервалом не менее 2-х минут. Согласно критериям ВНОК (2008), АД считали повышенным (АГ) при САД  $\geq 140$  и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм. рт.ст. Наличие фактора курения признавалось в случае выкуривания в течение суток хотя бы одной сигареты. При оценке потребления алкогольных напитков (в пересчете на чистый этанол) использовались общепринятые весовые концентрации этанола: 1) для пива - 0,04г этанол/мл, 2) сухого вина (шампанское) - 0,0927г этанола/мл, 3) крепленого вина - 0,1227г этанола/мл 4) для водки/коньяка - 0,32227г этанола/мл. Критерием избыточного употребления алкоголя (ИУА) принималось потребление более 20г чистого алкоголя в день [ВОЗ, 2008].

Оценка массы тела (МТ) проводилась по индексу Кетле (ИК) - отношение массы тела в кг к квадрату значения роста в метрах по формуле: вес/рост  $\times 100$ , при показателях ИК  $\geq 25$  фиксировалась избыточная, а при ИК  $\leq 18$  - пониженная масса тела (Из МТ и ПМТ) [WHO, 1997].

Оценка потребления фруктов и овощей, пищевых привычек популяции проводилась по рекомендациям ГНИЦПМ РФ [2007]. Критерием низкого потребления овощей и фруктов принималось их употребление в среднем менее 400г в день. Отягощенная наследственность - признавалась при наличии у родителей, либо родственников по крови, заболеваний мочевыводящих путей, а также их осложнений.

#### **Инструментальные методы:**

- ультразвуковое сканирование осуществлялось на аппарате Эхосканер ССД-630 японской фирмы Aloka Echo Corper. Нормальными показателями

считались в случае: длина почки 7,5-12 см, ширина 4,5-6,5 см, толщина - 3,5-5 см, различие в длине обеих почек не превышающее 1,5-2 см, толщина капсулы 1,5 см. Паренхима анэхогенна в норме, чашечный комплекс - повышенной эхогенности в норме. Передне-задний размер лоханки в норме 1-1,5 см. Отношение паренхимы с чашечками 2:1.

При остром воспалении отмечается нечеткость и неровность контура почек, причем этот процесс носит как очаговый, так и тотальный характер. Выявляется расширение или деформация чашечно-лоханочной системы в целом, либо расширение отдельных чашечек. При МКБ наблюдается нарушение уродинамики и расширение полостей почки. При простатите отмечается увеличение или уменьшение простаты, очаги деструкции или склероза. При уретритах и циститах определяется наличие в мочевом пузыре, почках и мочеточниках обструктивных, деструктивных и воспалительных изменений.

- электрокардиография проводилась в покое, на электрокардиографе «б НЭК» в 12 общепринятых отведениях. Электрокардиограммы оценивались с позиций Миннесотского кода.

- антропометрические исследования проводились на обычных медицинских весах и ростомере с точностью до 0,5 см - рост и 0,1 кг - вес.

#### **Биохимические исследования:**

- определение уровня липидов, холестерина и триглицеридов осуществлялось на автоанализаторе «АА-2» фирмы «Техникой» гиперхолестеринемией (ГХС) считались значения ХС  $\geq 5,0$  ммоль/л, гипертриглицеридемией (ГТГ) - уровень ТГ  $\geq 2,0$  ммоль/л.

- уровень глюкозы в капиллярной крови определяли ортотолуидиновым методом. Оценка показателей гликемии проводилась согласно методическим рекомендациям Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (1976), с учетом рекомендаций экспертов ВОЗ (1981).

- определение уровня микро- и макроэлементов (натрия, калия, кальция, железа) осуществлялось методом атомной абсорбции на атомно-абсорбционных спектрофотометрах типа ААС-3 и ААС-IN.

- определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови осуществлялось по методике Гроссмана.

- анализ уровня мочевины в сыворотке крови осуществлялся на аппарате Cobas Mira фирмы «Хоффманн Ля Рош», методом ферментативной уреазы и глутамат дегидрогеназы. За нормальные показатели уровня мочевины принимали значения от 2,5 ммоль/л до 8,3 ммоль/л.

- уровень креатинина определяли методом Ендрашика на аппарате Cobas Mira фирмы «Хоффмана Ля Рош». Нормальными величинами считались показатели от 0,044 ммоль/л до 0,088 ммоль/л.

#### **Клинические, лабораторные и функциональные методы исследования.**

В обследованной ВИЧ популяции использовался комплекс стандартных методов диагностики, общеклинических, лабораторных и физических:

-общий анализ крови, мочи и кала проводили по общепринятым методам;

- при сборе анамнеза исключались другие причины возникновения симптомов мочевого тракта (гемотрансфузия, катетеризация, внутривенная инфузия, наличие венерических заболеваний);

- пальцевое ректальное исследование (по показаниям);

- ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы и органов малого таза;

-рентгенологическое исследование (обзорная и экскреторная урография по показаниям);

- четырехстаканная проба мочи, по Mears и Stamey, включающая микроскопию и бактериальный посев порций мочи;

Забор мочи для исследования проводился при естественном мочеиспускании из средней порции струи после предварительной гигиенической обработки наружных половых органов.

Общий анализ мочи включал определение относительной плотности, измеряемой урометром с делением от 1000 до 1050. Нормой считались показатели, в среднем, от 1019 до 1026. Содержание белка мочи определяли методом Бранденберга-Робертса-Стольников (кольцевая проба), основанной на появлении белкового кольца между 2-й и 3-й минутами, при содержании в моче 0,033 г/л белка.

Исследовался осадок мочи на наличие лейкоцитов, эритроцитов, бактериурии, эпителиальных клеток. Нормой считало число лейкоцитов 1-3 в поле зрения, лейкоцитурии - более 5 в поле зрения, единичные эритроциты. Бактериурию определяли экспресс методом: тест восстановления трифенилтетразолия хлорид (ТТХ-тест), основанный на способности бактерий восстанавливать бесцветные соли тетразолия в окрашенные производные формазана (синего цвета). Изменение окраски происходит через 4 часа инкубации мочи с ТТХ. Критерием истинной бактериурии считалось нахождение 10000 и более микроорганизмов в 1 мл мочи [3].

#### **2.4. Методы диагностики ВИЧ-инфекции**

Диагностика ВИЧ-инфекции/СПИДа осуществлялась по специфическим (ИФА плазмы крови по 4 поколениям тест-систем), экспресс тестам для выявления антител к ВИЧ в слюне, крови, сыворотке и плазме крови (агглютинационные, иммунофилтрационные, иммунохроматографические и почечно-хроматографические тесты), иммуноблоту и методам полимеразной цепной реакции, а также неспецифическим методом - определение количества CD4 лимфоцитов с соблюдением стратегии тестирования в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2001).

Реализована стратегия 3 с привлечением и непосредственным участием специалистов трех областных центров СПИДа (одно тестирование с двумя подтверждениями положительного результата):

- биологический материал для постановки ИФА и иммуноблота (цельная кровь, сыворотка крови);
- скрининговое (первичное) исследование (ИФА - тест системы 3 и/или 4 поколения) или быстрые тесты;
- подтверждающий тест: ИФА (тест системы 3 и 4 поколения) и иммунотест (на заключительном этапе).

На всех этапах лабораторного процесса был обеспечен контроль качества, согласно разработанным и утвержденным стандартам операционных процедур (СОП-форма №1).

Диагноз ИМТ у ВИЧ инфицированных (острый пиелонефрит, уретрит, простатит, мочекаменная болезнь, цистит) ставился на основании стандартов опросных данных (частые и болезненные мочеиспускания, ноющие или приступообразные боли над лоном и/или в поясничной области, отхождение мутной или кровянистой мочи, императивные позывы и недержание мочи, температурная реакция с познабливанием), результатов клинических, биохимических, функциональных и инструментальных исследований. Диагноз ВИЧ ассоциированных ИМТ формулировался по общепринятым критериям, верификация диагноза у каждого пациента базировалась на анализе клинических проявлений (типичных субъективных, физикальных симптомов и клинических синдромов), анамнестических сведений и данных комплексных исследований.

## **2.5. Методы фармакоэпидемиологического исследования**

Фармакоэпидемиологическое исследование методом «моментного среза» проводилось путем выкопировки данных из медицинских карт наблюдения, историй болезни отделений урологического / инфекционного профиля и центров СПИДа (за 2008-2011 гг.) в специально разработанную

карту. Критерием включения карты в анализ служили ухудшение состояния больного и ВИЧ ассоциированных ИМТ. По данным, полученным из карт, выполнен количественный и качественный анализ фармакологического анамнеза и фармакотерапии пациентов врачами стационаров и центров СПИДа -частотный анализ, ABC/VEN-анализ [Омельяновский В.В. и соавт., 2005]. Анализ проводился согласно современным рекомендациям / стандартам по ведению пациентов ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции.

**2.6. Вклад автора** в данном исследовании рассматривается как основной. Им самостоятельно составлен протокол исследования, проведено обследование больных, статистическая обработка полученных данных и анализ полученных результатов.

### **2.7. Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка материалов осуществлена на персональном компьютере Pentium IV с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft EXCEL-2007. Применялись методы многомерного статистического анализа, ранговый корреляционный анализ (коэффициент корреляции -  $r$ ). Рассчитывались средние значения количественных показателей и их среднеквадратические отклонения ( $M; \pm\delta$ ). Достоверность различий изучаемых показателей оценивалась с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ): недостоверный -  $P > 0,05$ , достоверность низкая -  $P < 0,5$ , средняя -  $P < 0,1$  и высокая -  $P < 0,001$ .

**ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ,  
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ВИЧ АССОЦИИРОВАННЫХ ИМТ**

**3.1. Частота и особенности клинических проявлений ВИЧ-  
ассоциированной ИМТ в условиях Ферганской долины**

В этом аспекте первостепенный интерес представлял вопрос о своевременности обращения пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ за медицинской помощью (табл. 1.)

Таблица 1.

Своевременность обращения пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ в  
лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ)

| № | Своевременность<br>обращения пациентов с<br>ВИЧ ассоциированных<br>ИМТ к ЛПУ | Общее число<br>больных | Частота обращаемости  |           |
|---|--|------------------------|-----------------------|-----------|
|   |  |                        | Обратились к<br>врачу | %         |
| 1 | Мужчины с ВИЧ а ИМТ  | 245                    |                       |           |
| 2 | а:   |                        | 43                    | 17,6      |
|   | б:   |                        | 32                    | 13,1 х    |
|   | в:   |                        | 19                    | 7,7 хх    |
| 3 | Женщины с ВИЧ а ИМТ  | 262                    |                       |           |
|   | а.   |                        | 72                    | 27,4      |
|   | б.   |                        | 60                    | 22,9 х *  |
|   | в.   |                        | 39                    | 14,8 х ** |
| 4 | Вся популяция с ВИЧ а<br>ИМТ ≥ 20-59 лет                                     | 507                    |                       |           |
|   | а.   |                        | 115                   | 22,7      |
|   | б.   |                        | 92                    | 18,1      |
|   | в.   |                        | 58                    | 11,4 хх   |

Примечание: а: – пациенты, которые «обращаются всегда»; б: – обращающиеся только при существенном, ухудшении самочувствия; в: – не обращаются к врачам; х – достоверность различий внутри группы; \*- достоверность различий между группами.

Как следует из таблицы, полученные данные свидетельствуют о том, что для обследованной популяции с ВИЧ ассоциированных ИМТ характерна низкая (30,7% у мужчин и 50,3% у женщин) частота своевременной обращаемости в ЛПУ при ухудшении их здоровья или общего состояния. Так, следует заметить, что среди тех, кто всегда, при ухудшении самочувствия, обращается за медицинской помощью, как у мужчин, так и у женщин имеет место наибольшая распространенность ВИЧ ассоциированных ИМТ, соответственно – 17,6% и 27,4% ( $P < 0,05$ ).

Несколько меньшая, но, статистически достоверно, высокая частота ВИЧ ассоциированных ИМТ имеет место среди мужчин и женщин, обращающихся в ЛПУ только при значительном ухудшении общего состояния: соответственно 13,1% и 22,4% ( $P < 0,05$ ). Отметим, что среди ВИЧ-пациентов, мужчин и женщин с ИМТ, которые не обращаются к врачам даже при существенном ухудшении самочувствия частота ВИЧ ассоциированных ИМТ составляет – 7,7% и 14,8% соответственно ( $P < 0,01$ ).

В целом, как у мужчин, так и у женщин частота выявления ВИЧ ассоциированных ИМТ увеличивается в прямой зависимости от своевременности обращения пациентов к врачам: у ВИЧ-мужчин в 2,5 ( $P < 0,01$ ) и у женщин – в 2 раза ( $P < 0,05$ ).

Среди общей популяции  $\geq 20$ -59 лет, в группах пациентов, которые «всегда обращаются в ЛПУ», «обращаются при существенном ухудшении здоровья» и «не обращаются к врачам», распространенность, ВИЧ ассоциированных ИМТ составляет соответственно- 22,7%, 18,1% и 11,4% ( $P < 0,01$ ). Для оценки современных особенностей течения ИМТ у ВИЧ – позитивного населения были изучены их клинические проявления в обследованной популяции Ферганской долины. (табл. 2).

Таблица 2.

Клинические проявления ВИЧ ассоциированных ИМТ у ВИЧ-позитивной популяции в условиях Ферганской долины

| Обследованные группы населения                        | N   | ОПН (1) |     | МКБ (2) |           | Пиелиты (3) |          | Цистит (4) |           | Уретрит |           | P      |            |                                    |
|---|-----|---------|-----|---------|-----------|-------------|----------|------------|-----------|---------|-----------|--------|------------|------------------------------------|
|   |     | N       | %   | N       | %         | n           | %        | n          | %         | n       | %         | < 0.05 | < 0.01     | < 0.001                            |
| Женщины с ВИЧ а ИМТ                                   | 245 | 11      | 1,6 | 2       | **<br>0,8 | 22          | *<br>9,0 | 13         | **<br>5,3 | 84      | *<br>34,4 | 3-4    | 1-2        | 5-1<br>5-2<br>5-3<br>5-4           |
| Мужчины с ВИЧ а ИМТ                                   | 262 | 4       | 1,5 | 1       | 0,4       | 15          | 5,7      | 6          | 2,2       | 50      | 19,1      | -      | 1-2<br>3-4 | 5-1<br>5-2<br>5-3<br>5-4           |
| Общая популяция ВИЧ-населения ≥ 20-59 лет с ВИЧ а ИМТ | 507 | 15      | 3,0 | 3       | 0,6       | 37          | 7,3      | 19         | 3,7       | 134     | 26,4      | 2-4    | 2-1        | 1-2<br>3-2<br>4-2<br>5-<br>1,2,3,4 |

Примечание: ( ВИЧ а ИМТ) а- ассоциированных.

Как следует из таблицы, имеются некоторые особенности «эпидемиологического портрета» ИМТ у ВИЧ-населения. Так, наиболее часто в структуре ВИЧ ассоциированных ИМТ прослеживаются уретриты – 26,4% (P<0,001); по сравнению с ними, с меньшей в 3,6 раза распространенностью, определяются пиелиты (P<0,001); с еще меньшей частотой наблюдаются циститы (3,7%; P<0,001), острые пиелонефриты (3,0% P<0,001) и мочекаменная болезнь (0,6%, P<0,001). Все формы ИМТ с

достоверно большей частотой (кроме ОПН – по 1,6% и 1,5%,  $P < 0,05$ ) обнаруживаются у женщин в сравнении с мужчинами, соответственно: МКБ – 0,8% и 0,4% ( $P < 0,01$ ) пиелиты – 9,0% и 5,7% ( $P < 0,05$ ) циститы – 5,3% и 2,2% ( $P < 0,01$ ) и уретриты – 34,4% и 19,1% ( $P < 0,05$ ).

Итак, ведущие места в структуре заболеваемости ВИЧ ассоциированных ИМТ занимали инфекции нижних отделов мочевыводящих путей – уретриты, пиелиты и циститы, очень редко выявляется нефролитиаз.

Так, согласно нашим данным за 2010 год в общей популяции частота «первичного», то есть не связанного с инвазивными вмешательствами, острого простатита в 2,7 раза превышает частоту «первичного» острого эпидидимита и орхоэпидидимита вместе взятых, в исследуемой группе же их частота составляет 13,8% и 37,3%, соответственно 11 43,6% 13,8% 37,3% 5,2% Пиелонефрит, Простатит, Эпидидимит, эпидидимоорхит, острый цистит.

При оценке полученных данных, нами была выявлена склонность ВИЧ-инфицированных больных к острым инфекционно-воспалительным заболеваниям органов мошонки. Также обращает на себя внимание сравнительно небольшой вклад острого цистита в структуру урологической заболеваемости на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ.

Характеристика клинических проявлений ИМТ у ВИЧ – положительной популяции представлена в таблице 3.

Таблица 3

Частота основных клинических симптомов ИМТ у ВИЧ популяции населения

| № | Основные клинические симптомы ИМТ | N   | Виды ВИЧ ассоциированных ИМТ |      |         |     |             |      |             |      |              |      | Всего |      | P          |            |                          |
|---|-----------------------------------|-----|------------------------------|------|---------|-----|-------------|------|-------------|------|--------------|------|-------|------|------------|------------|--------------------------|
|   |                                   |     | ОПН (1)                      |      | МКБ (2) |     | Пиелиты (3) |      | Циститы (4) |      | Уретриты (5) |      |       |      |            |            |                          |
|   |                                   |     | N                            | %    | n       | %   | n           | %    | n           | %    | n            | %    | n     | %    | n          | %          | n                        |
| 1 | Боли и тяжесть в пояснице         | 208 | 29                           | 13,9 | 2       | 0,9 | 42          | 20,1 | 16+         | 7,6  | 33           | 15,8 | 122   | 58,6 | 3-1<br>1-2 | 3-4        | 2-1<br>2-4               |
| 2 | Связь болей с инфекцией           | 208 | 12                           | 5,7  | 1       | 0,5 | 31          | 14,9 | 16          | 7,7  | 10           | 50,4 | 165   | 79,3 | -          | 3-1<br>3-4 | 5-1<br>5-2<br>5-3<br>5-4 |
| 3 | Поллакиурия                       | 208 | 4                            | 1,9  | 0       | 0,0 | 6           | 2,8  | 82          | 39,4 | 18           | 8,6  | 110   | 52,8 | 3-1        | -          | 4-1<br>4-3<br>4-4        |
| 4 | Мутная моча                       | 208 | 94                           | 45,2 | 2       | 0,9 | 82          | 39,4 | 12          | 5,7  | 16           | 7,6  | 206   | 99,0 | -          | -          | 1-2<br>1-4<br>1-5<br>5-2 |
| 5 | Головная боль                     | 208 | 44                           | 21,2 | 1       | 0,5 | 20          | 9,6  | 11          | 5,3  | 6            | 2,8  | 82    | 39,4 | 3-4        | 1-3        | 1-2<br>1-4               |

|    |  |     |     |      |   |     |     |      |    |      |    |       |     |      |     |            |                          |
|----|--|-----|-----|------|---|-----|-----|------|----|------|----|-------|-----|------|-----|------------|--------------------------|
|    |  |     |     |      |   |     |     |      |    |      |    |       |     |      |     |            | 1-5                      |
| 6  | Постозность, отеки<br>лица                                     | 208 | 132 | 63,4 | 1 | 0,5 | 13  | 6,2  | 1  | 0,5  | 5  | 2,4   | 152 | 73,0 | -   | 3-5        | 1-2<br>1-3<br>1-4<br>1-5 |
| 7  | Повышение<br>температуры тела                                  | 208 | 18  | 8,6  | 2 | 0,9 | 59+ | 28,3 | 70 | 33,6 | 29 | 123,9 | 178 | 85,5 | 5-1 | 4-5<br>3-5 | 4-1<br>4-2               |
| 8  | Симптом<br>Пастернацкого (+)                                   | 208 | 28  | 13,5 | 2 | 0,9 | 21  | 10,1 | 19 | 9,1  | 8  | 3,89  | 78  | 37,5 | -   | 1-5<br>3-5 | 1-2<br>3-2               |
| 9  | Симптомы острой<br>интоксикации<br>(ознобы,<br>познабливание ) | 208 | 101 | 48,5 | 1 | 0,5 | 28  | 13,4 | 13 | 6,3  | 7  | 3,3   | 150 | 72,1 | -   | 4-5<br>3-4 | 1-2<br>1-3<br>1-4<br>1-5 |
| 10 | Бледность,<br>похудание  | 208 | 109 | 52,4 | 2 | 0,9 | 60  | 28,8 | 5  | 2,4  | 11 | 5,2   | 187 | 89,9 | 1-3 | 5-4        | 1-2<br>1-4<br>1-5        |

Результаты исследования показали, что все основные клинические проявления ИМТ на фоне ВИЧ инфекции характеризуются высокой выявляемостью. У пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ, с высокой степенью частоты наблюдаются следующие симптомы: боли и тяжесть в пояснице – 58,6%, повышенная мутность мочи – 99,0%, бледность и похудание – 89,9% и повышение температуры тела – 85,5%. С меньшей, но достоверной частотой выявляются такие симптомы как – поллакиурия (52,8%,  $P<0,05$ ), головная боль (39,4%,  $P<0,01$ ), постозность и отеки лица (73,0%,  $P<0,05$ ), положительный симптом Пастернацкого (37,5%,  $P<0,05$ ) и симптомы острой интоксикации (72,1%,  $P<0,05$ ).

При ОП со сравнительно высокой частотой наблюдается постозность и отеки лица (63,4%), бледность и похудание (52,4%,  $P<0,05$ ), озноб и познабливание (48,5%,  $P<0,05$ ) и повышенная мутность мочи (45,2%,  $P<0,05$ ). Меньшей, но также достоверной выраженностью характеризуются другие симптомы ВИЧ ассоциированных ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции: боли и тяжесть в пояснице – 13,9% ( $P<0,001$ ), связь болей с инфекцией – 5,7% ( $P<0,001$ ), поллакиурия – 1,9% ( $P<0,0001$ ), головная боль – 21,2% ( $P<0,01$ ), повышение температуры тела – 8,6% ( $P<0,001$ ) и положительный симптом Пастернацкого – 13,5% ( $P<0,01$ ).

Частота выявляемости основных клинических симптомов пиелитов при ВИЧ ассоциированных ИМТ различается более чем в 14,1 раз ( $P<0,0001$ ), то есть от 39,4% (повышение мутности мочи) до 2,8% (поллакиурия). С более высокой частотой отмечаются повышение температуры тела – 28,3% бледность и похудание – 28,8%, связь болей с инфекцией – 14,9% и симптомы острой интоксикации – 13,4%. Значительно меньшей распространенностью характеризуются другие симптомы: головная боль – 9,6%, постозность и отеки лица – 6,2%, положительный симптом Пастернацкого.

При циститах, у ВИЧ-инфицированных больных, выраженность «специфических» клинических симптомов обнаруживаются на уровнях от

0,5% (постозность и отеки лица) до 39,4% (поллакиурия), то есть разнятся более чем в 78 раз ( $P < 0,0001$ ). Частота других симптомов составляет: боли и тяжесть в пояснице – 7,6% ( $P < 0,001$ ), связь болей с инфекцией – 7,7% ( $P < 0,001$ ) повышенная мутность мочи – 5,7% ( $P < 0,001$ ), головная боль – 5,3% ( $P < 0,001$ ), повышение температуры тела – 33,6% ( $P < 0,05$ ), симптом Пастернацкого – 9,1% ( $P < 0,001$ ), симптомы острой интоксикации – 6,3%, бледность и похудание – 2,4% ( $P < 0,001$ ).

У пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ, как уже было отмечено выше, довольно с высокой частотой выявляются уретриты. Для них более характерными были симптомы, которые также встречались с большой разницей частоты: боли и тяжесть в пояснице - 15,8% ( $P < 0,001$ ); связь болей с инфекцией - 50,4%, поллакиурия - 8,6% ( $P < 0,001$ ); повышение мутности мочи - 7,6% ( $P < 0,001$ ); головная боль - 2,8% ( $P < 0,001$ ); постозность и отеки лица - 2,4% ( $P < 0,0001$ ); повышение температуры тела – 13,9% ( $P < 0,001$ ), симптом Пастернацкого – 3,8% ( $P < 0,001$ ), ознобы и познабливание - 3,3% ( $P < 0,001$ ); бледность и похудание - 5,2% ( $P < 0,001$ ).

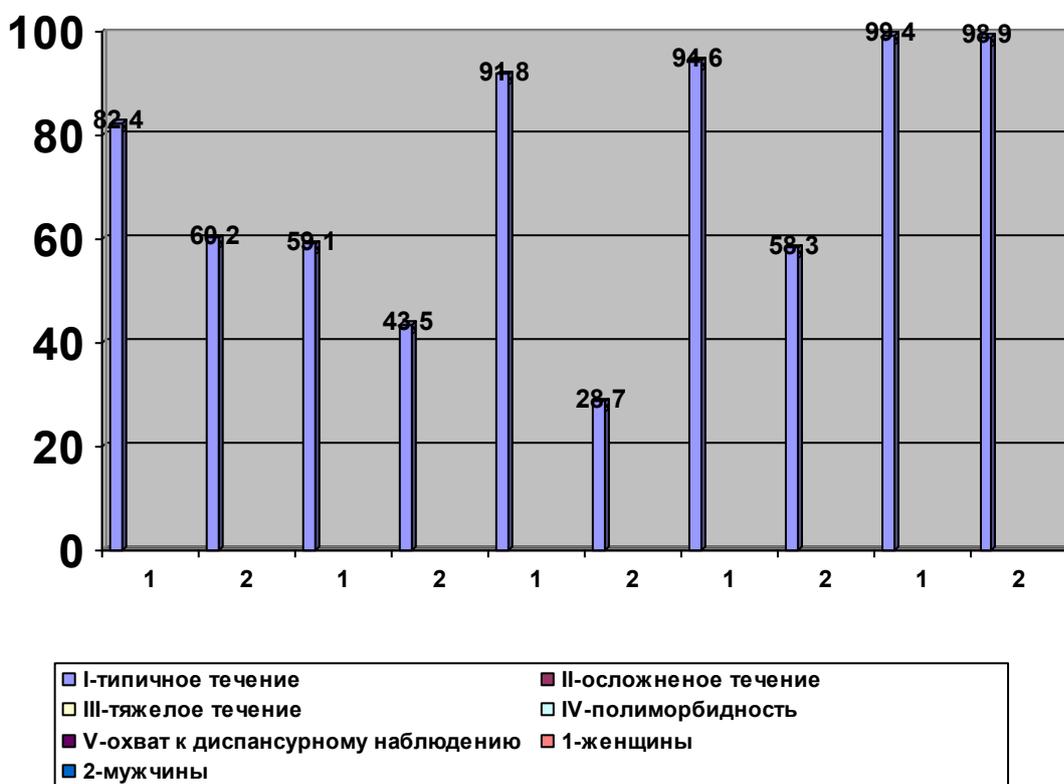


Рис.4. Течение ВИЧ ассоциированных ИМТ у женщин и мужчин (n-70)

Как оказалось, среди ВИЧ позитивных женщин в сравнении с ВИЧ-позитивными мужчинами имеет место ситуация способствующая риску развития урологического континуума при ИМТ.

Классическая симптоматика течения ИМТ, по данным рис.15, у женщин составляет 82,4%, а у мужчин – 60,2% ( $P < 0,05$ ). Осложненное течение ВИЧ ассоциированных ИМТ наблюдается у женщин в 1,7 раз чаще (59,1%) чем у ВИЧ – позитивных мужчин (43,5%) ( $P < 0,05$ ).

Наши результаты свидетельствуют, что ВИЧ ИМТ среди ВИЧ—популяции населения характеризуется только тяжелым и среднетяжелым течением, легкие случаи заболевания не отмечены. Так, тяжелое течение ВИЧ ассоциированных ИМТ было отмечено у 91,8% женщин и 28,7% мужчин ( $P < 0,001$ ), а ВИЧ ассоциированных ИМТ средней тяжести – лишь у 8,2% и 71,3% обследованных соответственно ( $P \leq 0,0001$ ).

Следует также констатировать, что ВИЧ ассоциированных ИМТ у 76,5% пациентов протекает и прогрессирует на фоне синдрома полиморбидности. Такая тенденция статистики при ВИЧ а ИМТ значимо больше выражена у женщин (94,6%), чем у – мужчин (58,3%) ( $P < 0,05$ ).

Изучая вопросы диспансеризации пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ нами выявлено, что её объем составляет 99,1% (у женщин -99,4%, у мужчин – 98,9,  $P < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о наличие выраженной степени патологических изменений у пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ и необходимости скринингового контроля больных с подозрением на ВИЧ, что будет способствовать профилактике осложнений.

В таблице 4 приводим средние значения показателей состава и суточного количества мочи у пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ.

## Состав и суточное количество мочи у пациентов с ВИЧ а ИМТ

| №                                    | Показатели                     | Средние значение показателей (M±m) |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 1                                    | Удельный вес                   | 1026±34,5                          |
| 2                                    | Лейкоциты (проба Нечипоренко)  | 5452±49,07                         |
| 3                                    | Эритроциты (проба Нечипоренко) | 2461±62,31                         |
| 4                                    | Цилиндры                       | 17,0±2,8                           |
| 5                                    | Степень бактериурии            | до 10 <sup>6</sup> в 1 мл          |
| 6                                    | Суточное количество мочи       | 749±26,8 мл                        |
| Статистика различия по критериям (P) | P<0,05                         | 5-1,1,2,3                          |
|                                      | P<0,01                         | 3-1                                |
|                                      | P<0,002                        | 2-1                                |

Полученные результаты свидетельствуют о наличие выраженной степени патологических изменений у пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ и необходимости скринингового контроля больных с подозрением на ВИЧ, что будет способствовать профилактике осложнений.

### **3.2. Фармакоэпидемиология, фармакоэкономика и алгоритмы оптимизации лечебно-профилактических мероприятий при ВИЧ-ассоциированных инфекциях мочевого тракта**

Одной из задач исследования явилось изучение возможности повышения эффективности терапии ВИЧ ассоциированных ИМТ. Для решения этой задачи проведены фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

В ходе исследования выполнен фармакоэпидемиологический анализ групп антибактериальных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ ассоциированных ИМТ (табл.28).

Обнаружено, что 60,1% пациентов с неосложненной ВИЧ ассоциированных ИМТ на фоне антиретровирусной терапии получали один антибактериальный препарат (АБП), 36,4% - два и 5,7% - три и более, т.е. монотерапия антибиотиками применялась в 1,6 раза чаще ( $P < 0,05$ ). Уверенным лидером является «Рациональная комбинация АБП» (82,5%); по сравнению с ними в 6,5 раз реже используется «менее предпочтительная комбинация АБП» (13,1%,  $P < 0,001$ ) и в 18,3 раз реже применяется «нерациональная комбинация» (4,5%,  $P < 0,0001$ ).

В группе ВИЧ – популяции с осложненной ИМТ (нозокомиальными инфекциями вызванными полирезистентной флорой) 18,9% больных получали один АБП, 56,7% - два, 24,3% - три и более. По частоте использования лидировала «Рациональная комбинация АБП» - 89,2%. Частота применения «Менее предпочтительной комбинации АБП» составила 8,1% и «Нерациональной комбинации АБП» - 2,7% ( $P < 0,101$ ).

Если проанализировать частоту назначения различных групп АБП, то она выглядит следующим образом: препараты выбора – амоксициллин /клавуланат, цефалоспорины II-III поколения, цефалоспорин III поколения + аминогликозид, фторхинолоны, карбапенемы; альтернативные препараты – котримоксазол, ампициллин/сульбактам, канефрон Н®.

Обращает на себя внимание тот факт, что длительность антибактериальной терапии, проводимой под наблюдением врача, для основных групп АБП колеблется от 14 суток до 12 месяцев.

В целом, анализ представленных данных позволил выявить ряд общих закономерностей. Во-первых, практически врачами продолжает использоваться монотерапия АБП, назначение которых в этой клинической ситуации представляется малообоснованным. Во-вторых, недостаточно широко используется рациональная комбинация антибактериальных

препаратов. В – третьих, реальная практика лечения ВИЧ ассоциированных ИМТ существенно отличается от лечения ИМТ у ВИЧ негативного населения.

Полученные данные показали, что приемлемую эффективность демонстрируют лишь препараты и схемы, имеющие максимально широкий спектр антибактериальной активности. Фармако-экономический анализ лечения урологических больных на фоне ВИЧ-инфекции В условиях современной рыночной экономики одним из важных вопросов организации здравоохранения является контроль за распределением денежных средств на оказание специализированной медицинской помощи.

Поэтому, наряду с результатами клинических исследований, все большее значение приобретает фармако-экономический анализ, результаты которого становятся весомым, а иногда и решающим аргументом в выборе тактики лечения. Мы изучили экономический аспект лечения ВИЧ-инфицированных больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы.

Ещё одной негативной тенденцией является использование нежелательных комбинаций АБП и особую настороженность вызывает недостаточное применение двухкомпонентной АБТ, Следовательно, логично предположить, что при отсутствии адекватности лечения, последнее будет малоэффективным, а уровень подобных расхождений фармакоэпидемиологического мониторинга у пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ будет ещё выше.

Таблица 5

Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальных препаратов  
применяемых для лечения ВИЧ ИМТ

| Применение<br>антибактериальных<br>препаратов                                  | Неосложненная ВИЧ<br>ассоциированных ИМТ<br>(n=52) |                     | Осложненная ВИЧ<br>ассоциированных ИМТ<br>(n=18) |      |
|--|--|---------------------|--|------|
|  | n  | %                   | N  | %    |
| Один<br>антибактериальный<br>препарат (1)                                      | 10   | 5,2                 | 3  | 0,54 |
| Два антибактериальных<br>препарата (2)   | 8  | 4,16                | 4  | 0,72 |
| Три антибактериальных<br>препарата и более (3)                                 | 5  | 2,6                 | 2  | 0,36 |
| Рациональная<br>комбинация<br>антибактериальных<br>препаратов (4)              | 23   | 11,9                | 7  | 1,26 |
| Менее<br>предпочтительная<br>комбинация<br>антибактериальных<br>препаратов (5) | 3  | 1,56                | 1  | 0,18 |
| Нерациональная<br>комбинация<br>антибактериальных<br>препаратов (6)            | 3  | 1,56                | 2  | 0,36 |
| Статистика<br>различия по<br>t – критерию<br>(P)                               | P<0,05   | 1 - 2, 4-1          | 4 - 2, 3 – 1                                     |      |
|  | P<0,01   | 5 - 6, 5 - 3, 4 - 2 | 2 - 3, 3 – 5                                     |      |
|  | P<0,001  | 4 - 3, 4 - 5, 4 - 6 | 2 - 1, 4 - 1, 4 - 3, 4 - 5, 4 - 6, 5 –<br>6      |      |

Примечание: Антибактериальные препараты применялись на фоне антиретровирусной терапии.

Поэтому, можно считать, что современная формула успеха в лечении ВИЧ ассоциированных ИМТ это сочетание результатов периодических фармакоэпидемиологических исследований и современных клинических рекомендаций.

Далее, в ходе нашего исследования был проведен фармакоэкономический анализ АБТ в популяции ВИЧ ассоциированных ИМТ (табл. 6).

Таблица 6

Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии  
у пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ

| №                                     | Показатели фармакоэкономического анализа | Частота использования антибиотиков (n=208) |      |
|---------------------------------------|--|--|------|
|                                       |  | N  | %    |
| 1.                                    | Wital (жизненно важные) антибиотики (1)  | 166  | 79,8 |
| 2.                                    | Essential (необходимые) антибиотики (2)  | 29   | 13,9 |
| 3.                                    | Non-essential (второстепенные) (3)       | 13   | 6,3  |
| Статистика развития по t-критерию (P) | P<0,05                                   | -  |      |
|                                       | P<0,01                                   | 2 – 3                                      |      |
|                                       | P<0,001                                  | 1 – 2, 1 – 3                               |      |

Из анализа данных табл. 6 следует, что пациентами с ВИЧ ассоциированных ИМТ Vital антибиотики используются в 79,8%, случаев, Essential– антибиотики в 13,9% и Non-essential- антибиотики в 6,3% случаев.

Если сравнить эти результаты с литературными данными то, очевидно, что обследованным нами больным с ВИЧ ассоциированных ИМТ на 0,2%

меньше назначаются жизненноважные антибиотики (антибиотики I-линии при ИМТ), на 1,1% меньше применяются необходимые антибиотики (антибиотики II-линии) и на 1,3% больше применяются менее эффективные антибиотики (Non-essential).

Отметим, что VEN-анализ (Vital-, Essential– и Non-essential-антибиотики) не требует больших финансовых затрат и позволяет в каждом конкретном регионе или центрах по борьбе со СПИДом рационально использовать имеющиеся антимикробные или другие средства при ВИЧ ассоциированных ИМТ. Кроме того, по результатам ФЭ анализа станет возможным определение стратегии закупок АБП или других лекарственных средств с целью достижения лечебного, экономического и социального эффектов .

Исходя из результатов исследования, мы разработали и рекомендовали для практического применения «Алгоритмы использования антибиотиков при ВИЧ ассоциированных ИМТ по степени жизненной важности ».

Алгоритм использования антибиотиков при ВИЧ ассоциированных ИМТ по степени жизненной важности -VEN-анализ

- Vital:
  - Цефалоспорин III поколения
  - Аминогликозид
  - Фторхинолоны
  - Цефалоспорины VI поколения
  - Карбапенемы
  - Ампициллин+аминогликозид
  - АРВТ
  - Эндоурологические процедуры (при развитии острых неотложных урологических состояниях): а) при катетеризации – местное

применение лидокаина б) для профилактики инфекционных осложнений –комбинированные препараты лидокаина и антисептика.

- Essential:

- Амоксициллин клавуланат
- Ампициллин сульбактам
- Цефоперазон сульбактам
- Средства для изменения рН мочи
- Доксициклин
- Катримоксазол
- Ингибиторзащищенные бета - лактамные антибиотики
- Средства для внутрипузырных инстилляций

- Non-Essential

- Цефалоспорин I-поколения
- Цефалоспорин II-поколения

Считаем, что использование приведенного алгоритма, обеспечивающего рациональную фармакотерапию, во-первых, уменьшит частоту побочных эффектов АБТ и, во-вторых, снизит уровень урологического континуума у больных с ВИЧ а ИМТ.

Алгоритм регулярного эпидемиологического, фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического мониторинга и определение приоритетов недопущения континуума при ВИЧ а ИМТ представлен в виде схемы на рис.5

Рис.5

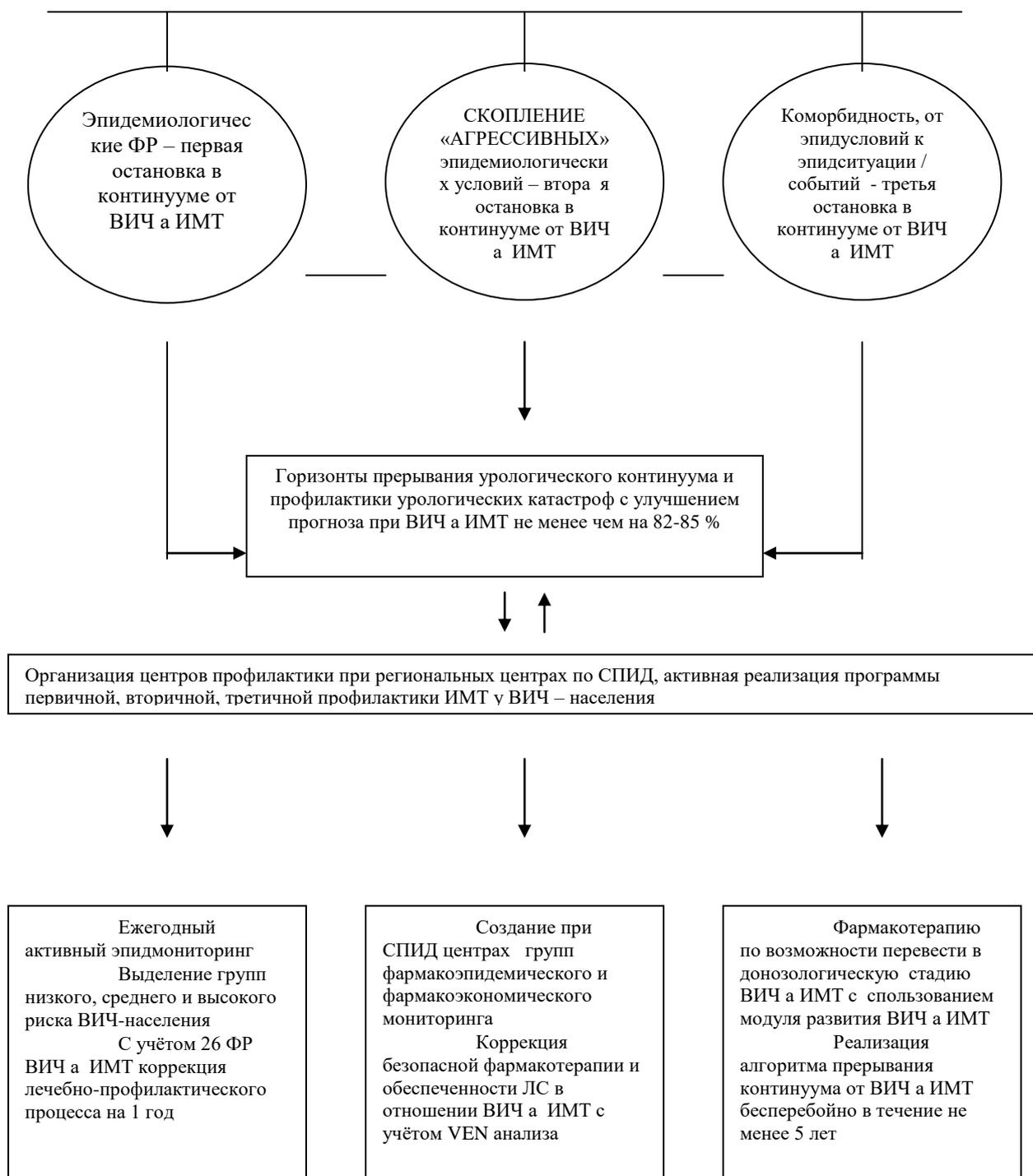


Рис 5. Алгоритм мер профилактики и прерывания урологического континуума ИМТ на фоне ВИЧ-инфекции.

Итак, нам удалось «сконструировать» процесс формирования, течения и прогрессирования ИМТ у ВИЧ-позитивного населения в различных периодах их континуума - на этапе молчаливого роста неблагоприятных

эпидемиологических условий, на этапе «айсберга верхушки ВИЧ а ИМТ» и на этапе «разрыва эпидемиологических и клинических твердых «конечных точек».

Как показали наши данные, которые совпадают с мнениями других исследователей (173-184), существующие методы лекарственной терапии не способны изменить сценарий событий при ВИЧ ассоциированных ИМТ .

Следовательно, требуется только «спасительная профилактика» с целью прерывания и раннего устранения континуума при ВИЧ а ИМТ.

Поэтому, конечным результатом нашего исследования явилась не только разработка, но и внедрение в урологическую практику «Алгоритма оптимизации лечебно-профилактического процесса ВИЧ- ассоциированных инфекций мочевого тракта» (рис.17).

Реализация его принципов, по нашим прогнозам, логично и потенциально способна сдерживать и прерывать формирование урологического континуума при ВИЧ ассоциированных ИМТ, а именно:

- 1) В 80-85% случаев улучшается прогноз заболевания;
- 2) способствует и раннему выявлению истинной частоты ВИЧ ассоциированных ИМТ ещё в донозологической стадии;
- 3) определяет эффективные пути предупреждения формирования континуума при ВИЧ ассоциированных ИМТ;
- 4) уменьшает социальноэкономические и клинические последствия ВИЧ ассоциированных ИМТ,
- 5) обеспечивает уровень безопасной и эффективной фармакотерапии в клинической практике соответственно современным международным стандартам,
- 6) в условиях центров по СПИД резко снизится риск «печальной мелодии смертельного квартета от ВИЧ ассоциированных ИМТ путём эффективного разрешения проблемы четырех (врач+ВИЧ пациент+ВИЧ а ИМТ +лекарство) и трех «П» (приверженность+переносимость +полипрагмазия).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Урологическая наука на рубеже XX-XXI века, безусловно, достигла больших успехов и перспектив развития. Нет сомнений в том, что интервенционная урология привнесла огромное количество ценной информации, без которой не было бы ни современной профилактики и фармакотерапии, ни новейших технологий донозологической диагностики заболеваний мочевой системы, в том числе ИМТ (20, 25, 28, 117, 133).

Оценивая эволюцию проблемы развития ИМТ, мы невольно сталкиваемся с другой, крайне важной проблемой. Почему, до сих пор, бурно развивался такой нефизиологичный способ лечения, как хирургическая урология? Подобное однонаправленное развитие урологии, несомненно, нелогично и малоперспективно. Это объясняется прежде всего тем, что во-первых, оно никогда не приведет к массовым позитивным результатам с максимальным социально-экономическим и медицинским эффектами; во-вторых, в современной науке существует точка зрения, в соответствии с которой расцвет хирургии - признак несовершенства медицины (44, 56, 89).

Поэтому, многие современные исследователи считают, что будущее урологии – не только в развитии фундаментальной и прикладной хирургии, но и в профилактике на основе эпидемиологии, или, быть может, генетики.

В связи с этим, одной из главных задач нашего исследования явилось изучение вопросов пути оптимизации лечения ИМТ.

В этом аспекте следует констатировать, что ВИЧ играет существенную роль в развитии ИМТ и естественно, остро стоит вопрос об организации системы медицинской помощи, разработке новых и эффективных лечебно-профилактических технологий ИМТ у ВИЧ-позитивного населения (34, 227).

Проведенные в различных регионах мира исследования свидетельствуют, что истинная распространенность ВИЧ – ассоциированных

ИМТ, по сей день, неизвестна и в этом направлении практически нет комплексных, стандартизованных и унифицированных эпидемиологических исследований (136, 140, 154, 179, 246).

Мы убедились в том что, к популяционно-клиническим и профилактическим аспектам ВИЧ ассоциированных ИМТ, в зависимости от состояния иммунологической защиты организма и степени нарушения клеточного иммунитета, с совершенствованием оказания превентивной урологической помощи, в условиях Узбекистана практически не уделялось должного внимания. Таких работ нет.

По данным современной литературы очевидна и другая проблема. В реальной клинической практике наблюдается отклонение от международных стандартов и использование неэффективных схем эмпирической антибактериальной терапии ИМТ

У ВИЧ инфицированных больных, получающих АБТ на фоне антиретровирусной терапии (АРТВ), данный вопрос, в специальных фармакоэпидемиологических исследованиях, у пациентов с ВИЧ ассоциированных ИМТ в Узбекистане не изучен.

С учётом изучения вышеизложенных, крайне важных научно практических вопросов диагностики, лечения и профилактики ИМТ у ВИЧ – позитивного населения запланирована и осуществлена настоящая работа.

В работе изучены и оценены распространенность, клиническое течение и фармакоэпидемиологические аспекты ВИЧ ассоциированных ИМТ, высказаны предложения по оптимизации существующих методов лечения.

Разработаны и внедрены в практику следующие научные положения:

1) ВИЧ ассоциированных ИМТ являются широко распространенными заболеваниями, имеются эпидемиологические закономерности формирования ИМТ у популяции ВИЧ инфицированного населения;

2) Распространенность факторов риска ИМТ у ВИЧ-популяции населения характеризуются специфическими особенностями. Эпидемиологические подходы создают доказательную научную базу для

реализации масштабных и эффективных профилактических программ, которые помогут улучшить исходы ИМТ на фоне ВИЧ инфекции;

3) Имеются особенности клинического течения ИМТ у ВИЧ инфицированного населения, требующие совершенствования методов их диагностики и лечения.

4) Фармакоэпидемиологические исследования необходимы для оптимизации лечебных подходов ИМТ у ВИЧ позитивной популяции населения. Результаты проведенного нами исследования выявили ряд особенностей подходов к лечению, их недостатки, степень соответствия практической деятельности и существующих рекомендаций у больных с ВИЧ- ассоциированными ИМТ.

Доказательные научные данные в отношении ВИЧ ассоциированных ИМТ в литературе крайне малочисленны и, в основном, представлены разработками по диагностике, лечению и профилактике ИМТ среди ВИЧ негативного населения или в клинических исследованиях (11, 38, 52, 200, 220).

В основу диссертационной работы положены результаты обследования репрезентативной группы ВИЧ популяции населения женского и мужского пола в возрасте от 20 до 69 лет. Исследование проведено в Андижанском региональном центре по борьбе со СПИДом (107 человек -63 женщины и 44 мужчин).

Использовались стандартизированные эпидемиологические, биохимические, клинические, функциональные и лабораторные методы. Факторы риска оценивались по критериям ВОЗ (1997). Диагностика ВИЧ – инфекции осуществлялась в СПИД центре в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2001).

Диагноз ВИЧ ассоциированных ИМТ формулировался по общепринятым критериям, верификация диагноза у каждого пациента базировалась на анализе клинических проявлений, данных анамнеза и

комплексных исследований. ФЭ и ABC/VEN- анализ проводились согласно современным рекомендациям (Омельяновский В.В. и др., 2005).

Статистическая обработка материалов осуществлена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel-2007, использовались методы многомерного статистического анализа, а также ранговый корреляционный анализ.

В нашей работе анализировалась частота ИМТ у ВИЧ-популяции населения Андижана. Установлено, что распространенность ВИЧ ассоциированных ИМТ в обследованной популяции составляет 41,2%. У женщин частота ВИЧ а ИМТ, в сравнении с мужчинами, была в 3 раза выше и составила 60,131%.

По нашим данным, особенно часто, ВИЧ ассоциированных ИМТ встречаются у лиц молодого (20-29 лет) возраста (66,08%), в группе 30-39 лет они выявлены у 31,45% и в возрасте 40-59 лет их распространенность составила 19,31%.

В доступной литературе подобных эпидемиологических данных для сравнения практически нет.

Нами проведено специальное исследование по сравнительной оценке степени связи инфекции мочевого тракта с факторами риска среди обследованной ВИЧ –популяции. Исходя из обзримых данных современных исследований, утверждаем, что такие исследования у ВИЧ – популяции до сих пор отсутствовали. Как известно, в современных эпидемиологических исследованиях особенно значимы поиски в направлении утверждения значимости или вклада факторов риска при определенных заболеваниях. Такой подход способствует оптимизации «превентивных подходов» в современной науке и практике. Следуя «эпидемиологическим правилам» мы изучили сравнительную характеристику относительной вероятности наличия инфекции мочевого тракта у ВИЧ– популяции в связи с изученными факторами риска-эпидемиологическими, специфическими и социально-экономическими.

Выявлено, что в наибольшей степени выраженная распространенность ВИЧ ассоциированных ИМТ имеет место при наличии таких общих ФР как ПМТ, ИзМТ, АГ, ДЛП, ИУА, МТОЗов, НЗОЖ, гиподинамии и НТГ.

Результаты нашего исследования также показали, что частота ВИЧ ИМТ существенно колеблется при различном семейном статусе. Наиболее высокие показатели заболеваемости ВИЧ ассоциированных ИМТ регистрируются среди женатых, замужних, разведенных и холостых.

Данные исследования также показали, что пациенты с ВИЧ ассоциированных ИМТ в 89,33% случаев не обращаются своевременно к врачам, то есть наблюдается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по обращаемости в ЛПУ ВИЧ инфицированных пациентов, страдающих ИМТ.

Также было отмечено, что при различном образовательном статусе отличия в частоте ВИЧ ассоциированных ИМТ составляют более 50% и самая высокая их частота их наблюдается у ВИЧ позитивного населения имеющего высшее образование.

Эти результаты представляют интерес для практикующих врачей, обеспечивая возможность раннего выявления факторов риска ИМТ у ВИЧ пациентов и оптимизации лечебно-диагностического процесса.

Из данных, полученных в ходе эпидемиологического исследования также следует, что в обследованной ВИЧ –популяции имеют место статистически достоверные различия ИМТ в различных социальных группах обследованных.

Так, ВИЧ ассоциированных ИМТ, со сравнительно высокой частотой, встречаются у служащих и безработных (27,94% и 52,92% соответственно) и наоборот, меньшей, в 10,4 раза, распространенностью среди ВИЧ популяции рабочих.

Далее, по полученным нами данным, ИМТ встречались в 7 раз чаще среди ВИЧ населения, занятого физическим трудом (63,42%), чем у лиц, умственного труда (9,20%).

В литературе обращают на себя внимание немногочисленные работы, в которых изучаются эпидемиологические закономерности развития и течения отдельных заболеваний в зависимости от жилищно-бытовых условий. Однако, следует указать, что эти сведения касаются только нозологий, распространенных среди популяции ВИЧ- негативного населения (44, 75).

При изучении оценки частоты распространенности ВИЧ ассоциированных ИМТ в зависимости от жилищно-бытовых условий установлено, что она находится в прямой зависимости от жилищно-бытового статуса, увеличиваясь при его ухудшении более чем в 9,7 раз. При отсутствии адекватной профилактики у ВИЧ пациентов с неблагоприятным социальным статусом выявляемость ВИЧ ассоциированных ИМТ увеличивается до 89,3%.

В исследовании также установлено, что имеют место крайне неблагоприятные эпидемиологические условия или тенденции в отношении ВИЧ ИМТ. Общая распространенность факторов риска у обследованной ВИЧ популяции составляет от 4,1 % (ИЗМТ) до 90,1 % (НЗОЖ), то есть на фоне ВИЧ инфекции ФР определяются с увеличением более чем в 22,5 раза.

Кроме того, установлено, что выявляемость ИМТ у ВИЧ инфицированных также, статистически значимо, увеличивается в связи с потреблением наркотических веществ, курением, стрессовыми факторами, инфекционными и диетическими факторами. Аналогичная закономерность развития ВИЧ ассоциированных ИМТ отмечается в связи с такими социально-экономическими факторами как НПОИФ, НОС, НБСС, ФСНБ и ПЖБУ.

Такое заключение подтверждается и при сравнительной оценке степени связи ВИЧ ассоциированных ИМТ по величинам «С<sup>++</sup>» и «Х<sup>Г</sup>» с анализируемыми ФР.

Наиболее распространенными ФР являются: ПМТ (83,0%), ДЛП (88,6%), МТОЗы (72,2%), гиподинамия (88,6%) и . Сравнительно меньшей частотой выявлены такие ФР как артериальная гипертензия (19,7%),

избыточное употребление алкоголя (31,6) и нарушенная толерантность к глюкозе (27,0 %).

У женщин и мужчин частота ФР существенно колеблется на уровне от 1,2 до 22,9 раза. В группах ВИЧ женщин и мужчин они определялись со следующей частотой соответственно:

ПМТ-72,9 % и 93,8 %, ИзМТ-42,8 % и 57,1 %, АГ-15,3 % и 24,5 %, Д ЛП-56,1 % и 71,0%, ИУА-56,1% и 71,0%, МТОЗы-65,6 % и 79,2%, НЗОЖ-82,4 % и 98,3 %.

Все эти ФР, как у женщин, так и у мужчин, в ВИЧ популяции увеличиваются с возрастом.

Наши данные в целом согласуются с результатами других исследователей (138, 206) и указывают на то, что активное профилактическое вмешательство в этом направлении может улучшить эпидситуацию на фоне ВИЧ – инфекции.

Результаты нашего анализа доказательно подтверждают, что среди обследованной ВИЧ популяции с самой высокой степенью распространенности выявляются диетические факторы (89,3 %) и недостаточное потребление овощей и фруктов (71,8 %). Со сравнительно меньшей частотой выявляются низкий образовательный статус (57, 0 %), плохие жилищно- бытовые условия (53,6 %) и инфекционные факторы (52,4 %); со значительно меньшей частотой отмечаются потребление наркотических веществ (28,4 %), курение (30,6 %), стрессовые факторы (33,5 %) и фактор семейного неблагополучия (41,6 %).

Таким образом можно считать доказанным, что риск развития неблагоприятных эпидемиологических ситуаций в отношении ИМТ у ВИЧ позитивного населения наблюдается при наличии следующих ФР: ПМТ, ИУА, ПНВ, множественных факторов риска и курения; в умеренно выраженной степени такая тенденция развития ИМТ или скопления неблагоприятных эпидусловий наблюдается при наличии трех ФР – НТГ, ИзМТ и ПЖБУ. Медленное развитие ИМТ было связано с 15- 20 факторами

риска: НПОФ, ИФ, СФ, ДФ, МТОЗами, НЗОЖ, гиподинамией, ДЛП, АГ, с возрастом и полом, а также монофакторами.

Следовательно, все выделенные в работе 22 ФР должны стать «главными объектами» в планировании и осуществлении лечебно-профилактического процесса у ВИЧ – позитивного населения с ИМТ.

Установлено, что классическая симптоматика течения ИМТ у ВИЧ женщин составляет 82,4 %, а у ВИЧ мужчин -60,2 %. Все случаи ВИЧ ассоциированных ИМТ характеризовались только тяжелыми и среднетяжелыми течениями, случаев легкого течения не наблюдалось. В 75,5 % случаев ВИЧ ассоциированных ИМТ формируются и прогрессируют на фоне полиморбидности и такая значимость больше выражена у женщин с ВИЧ а ИМТ (94,6 %), чем у ВИЧ мужчин с ИМТ.

Одной из задач исследования явилось изучение возможности повышения эффективности терапии ВИЧ ассоциированных ИМТ на основе фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа. При этом обнаружено, что часто для лечения используются моно АБТ, назначение которых в такой клинической ситуации представляется малообоснованным. Кроме того, на практике недостаточно широко используются, рациональная комбинация антибактериальных препаратов. Фармакоэпидемиологический анализ также показал, что реальная практика лечения ВИЧ ассоциированных ИМТ существенно отличается от лечения ИМТ у ВИЧ – негативного населения. Выявлена ещё одна негативная тенденция в лечении ВИЧ ассоциированных ИМТ – использование нежелательных комбинаций АБП в 2,7 % случаев и недостаточное применение двухкомпонентной АБТ.

Проведенный VEN – анализ подтвердил, что в лечении ВИЧ ассоциированных ИМТ Vital антибиотики используются в 79,8% случаев, Essential – антибиотики только в 13,9% случаев и Non-essential антибиотики – в 6,3% случаев.

В целом, по результатам нашего исследования совершенно доказательно можно будет утверждать, что современная формула успеха в

лечении ИМТ у ВИЧ инфицированных – это сочетание результатов периодических эпидемиологических, фармакоэпидемиологических, фармакоэкономических исследований и современных клинических рекомендаций.

Все эти факторы, включая инфекционные, существенно увеличиваются с возрастом. В целом, если проанализировать вышеотмеченное с позиций сегодняшней превентивной урологии, можно утверждать, что в исследовании, проведенном нами, практически впервые, представлена доказательная научная информация о современных особенностях эпидемиологических условий протекания ИМТ на фоне ВИЧа, которая может стать основой для планирования и осуществления региональных государственных программ по профилактике ИМТ у ВИЧ населения.

## ВЫВОДЫ

1. В ВИЧ позитивной популяции населения обнаружен высокий уровень распространенности ИМТ (41,2%). У женщин ВИЧ ассоциированных ИМТ наблюдаются в 3 раза чаще по сравнению с мужчинами (60,31% и 20,40% соответственно).

2. Все симптомы ВИЧ ассоциированных ИМТ характеризуются высокой степенью выявляемости. При этом, частота классических клинических проявлений ВИЧ ассоциированных ИМТ составляет 71,3%. У 100% ВИЧ – инфицированных пациентов наблюдается тяжелая и средне-тяжелая степень ИМТ, подтверждающиеся значительными изменениями показателей состава мочи и коморбидностью (76,5%).

3. Группа препаратов выбора для лечения ИМТ у ВИЧ инфицированных представлена «Рациональной комбинацией антибактериальных препаратов», применяемой на фоне АРВТ. Частота применения «Менее предпочтительной комбинации антибактериальных препаратов» составляет 8,1 % а «Нерациональной комбинации АБП» - 2,7 %. В условиях Ферганской долины, частота использования Vital антибиотиков составляет – 79,8%, Essential – антибиотиков-13,6 % и Non-essential антибиотиков – 6,3%.

4. Эпидемиологические, фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования оптимизируют систему лечебно-профилактических мероприятий в отношении ИМТ у ВИЧ позитивного населения.

5. Разработанный и приспособленный к условиям Ферганского региона «Алгоритм использования антибиотиков при ВИЧ ассоциированных ИМТ по степени жизненной важности» и «Алгоритм профилактирования и прерывания урологического континуума при ВИЧ ассоциированных ИМТ потенциально способны обеспечить раннюю диагностику заболевания и предупредить урологический континуум у пациентов данной популяции населения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью ранней диагностики и оптимизации лечения ИМТ у ВИЧ инфицированных, необходимо, периодически, обследовать ВИЧ-популяцию населения с применением эпидемиологических и фармакоэпидемиологических методов.

Для оптимизации раннего выявления, профилактики и безопасного лечения ВИЧ ассоциированных ИМТ необходимо довести применение групп препаратов АБТ «Vital», «Essential» и «Non-essential» до уровня не менее 80,0%, 15,0% и 5,0% соответственно.

Внедрение в лечебную практику «Алгоритма профилактирования и прерывания урологического континуума при ИМТ на фоне ВИЧ- инфекции », уменьшает частоту ранних осложнений ВИЧ ассоциированных ИМТ и, в 80-85,0% случаев улучшает прогнозы заболевания.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абу Айда А.Ш. Направленный транспорт антибиотиков в комплексном лечении больных острым пиелонефритом // Автореф. дисс.канд.мед.наук. - Санкт-Петербург. - 2008. - С.20
2. Аляев Ю.Г., Мухин Н.А., Кочетков Д.В. Проблемы урологии в нефрологии // Нефрология и диализ. - 2003. - Т.5. - №2. - С.69-75.
3. Асланова И.Ж. Особенности клинического течения и лечения хронического пиелонефрита у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе // Дисс. канд.мед.наук. – Бухара, 2010.- с. 41-42.
4. Березняков И.Г. Инфекции мочевых путей: диагностика, лечение, профилактика.// Лекции для врачей. Харьков: ГП ХМЗ ФЭД. – 2002.
5. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатогенные факторы риска развития нефропатий) // Росс.вестн.перинатол и педиатр.: прил.61. – 1996.
- 6.Вербицкий В.И. и др. Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста // Педиатрия. - 2002. - №2. - С.4-9.
7. Герасимович Г.И. Пиелонефрит беременных // Здоровоохранение. - 2000. - №4.-С.30-34
8. Гордиенко Л.М. Клинико-микробиологические подходы к ранней диагностике пиелонефрита у детей // Дисс...канд.мед.наук. - Оренбург. - 1996.-26 с.
9. Грэхам-Смит Д.Г., Дж.К.Аронсон. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. - М.: Медицина. - 2000. - 740с.
10. Григорьева К.М. Особенности пиелонефрита у женщин с хроническими генитальными инфекциями // Дисс...канд.мед.наук. - Москва. - 2004. -С.143

11. Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Пустотина О.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц // Трудный пациент. - 2005. - №9. - С.25-29.
12. Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., Ибрагимов И.А. Коррекция иммуномодулином нарушений иммунитета у женщин фертильного возраста, больных хроническим пиелонефритом // Нефрология. - 2000. - том.4. - №3. - С.58-61.
13. Дворецкий А.Л., Лазебник Л.Б., Яковлев С.В. Диагностика и лечение бактериальных инфекций у пожилых // М.: Уриверсум паблишинг. - 1997 .
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия // М.: Уриверсум паблишинг. - 2000. - 239с.
15. Дементьева Т.Г., Грязнов В.Н., Петухова В.М. и др. Организация нефрологической службы в условиях детской городской больницы. IX ежегодный нефрологический семинар // Сборник научных трудов. СПб. -. 2001. - С.139-41.
16. Довлатян А.А. Острый пиелонефрит беременных. - М. - 2004. - С.58-70
17. Забиров К.И., Максимов В.А., Борисик В.И., Яровой С.К., Прохоров А.В., Балыков И.С. Оказание урологической помощи ВИЧ-инфицированным больным // Урология. - 2010. - №2. - С.6-10.
18. Забиров К.И., Максимов В.А., Яровой С.К., Карева Е.Н., Мусаков В.Ю., Прохоров А.В. Урологические заболевания у ВИЧ-инфицированных больных // Инфекционные болезни. - 2009. - Т.7. - №4. - С.54-56.
19. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Универсальный подход к профилактике и лечению различных видов инфекции мочевыводящих путей // Урология. - 2008. - том. 10. - №4. - С.34-39.
20. Зиборова И.В., Лопаткин Н.А., Сивков А.В. Социально-экономические аспекты федеральной целевой программы «урология» // Экономика здравоохранения. - 1999. - №4. - С.12-15.
21. Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Миленин К.Н. Пиелонефрит: клиника, диагностика и лечение // Лечащий доктор. - 2002. - №11. - С.44-49.

- 22.Козлова В.В. Клинико-этиопатогенетические особенности пиелонефрита у детей и пути повышения эффективности лечения // Автореф.дисс... канд.мед.наук. - Пермь. - 2007. – 25 с.
- 23.Косцова Е.А. Анализ ближайших и отдаленных исходов пиелонефрита у детей с учетом тактики противорецидивного лечения // Вестник СамГУ. — 2007. - №9/1(59). - С.329-335.
- 24.Ли И.И. Клинико-морфологическая характеристика канальцевого аппарата почек при различных формах сепсиса // Автореф. дисс.канд.мед.наук. - Алматы. - 2010. - С.24
- 25.Лопаткин Н.А.. Урология. Нац. руководство. // М.: ГЭОТАР-Медиа. -2009.
26. Лопаткин Н. А., Мартов А.Г. Отчет на X Российском съезде урологов. - М. - 2002
- 27.Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Рациональная фармакотерапия в урологии. // М.: Литтерра. - 2006.
- 28.Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Нефедова Л.А. Этиологическая структура и лечение инфекционно-воспалительных осложнений в урологической практике // Российское общество урологов. Правление. Пленум: Материалы. - Киров. - 2000. - С.5-29.
- 29.Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия не осложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых // Пособие для врачей. КМАХ. - 2000. - Т.2. - №1.
- 30.Лоран О.Б., Синякова Л.А., Кососва И.В. Современные подходы к диагностике и лечению острого необструктивного пиелонефрита у женщин // Медицинский совет. - 2008. - №1-2. - С.56-73.
- 31.Ляшенко И.Э. Факторы персистенции E.Coli // Автореф.дисс...канд.мед. наук. - Оренбург. - 1995. - 25с.
- 32.Мазо Е.Б., Попов С.В. Хронический простатит у ВИЧ-инфицированных. // Фарматека. - 2008. 19: 18-22.

- 33.Маковецкая Г.А. Медико-организационные аспекты патологии почек у детей и подростков. IX ежегодный нефрологический семинар // Сборник научных трудов. СПб. - 2001. - С.200-201.
- 34.Максимов В., Яровой С. Урологические заболевания на фоне ВИЧ-инфекции - важная медико-социальная проблема // Врач. -2010. - №12. - С.57-60,
- 35.Медведь В.И., Быкова Л.М., Данылкив О.Е., Шкабаровская Е.Н. Пиелонефрит у беременных с сахарным диабетом: особенности течения и лечения // Здоров'я України. - №6(67). - 2003. - С.22-23.
- 36.Москалец О.В. Патогенез синдрома вторичной иммунной недостаточности и подход к его лечению // Клин.мед. - 2002. - Том.80. - №11.-С.18-23.
- 37.Пак Л.Г., Лурье Л.А. Уро-Ваксом в профилактике и лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы) // Русский мед.журнал. - 2004. - Том. 12. - №8. - С.541-547.
- 38.Папаян А.В., Эрман М.В., Аничкова И.В. Инфекция органов мочевой системы у детей. Роль органической и функциональной обструкции // Лекции. - С.Петербург. - 2001. - 39с
- 39.Перепанова Т.С. Комментарии к докладу К.Набера «Европейские стандарты лечения НИМП» // Эффективн.фармакотер. в урол. — 2007. — №2.- С.2-3.
40. Петрова С.Б., Соколова М.Ю. Беременность и пиелонефрит единственной почки // Гинекология. - 2003. - Т.5. - №2. - С.81-82.
- 41.Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ инфекции. // М.: Медицина для Вас. - 2003.
- 42.Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекции мочевой системы внебольничного происхождения у детей // Пособие для врачей под ред. Л.С.Страчунского, Н.А.Коровиной. - М. - 2002. - 21с
- 43.Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Лоран О.Б. Эффективность левофлоксацина при рецидивах цистита у женщин / Урология. - 2006. - № 2.- С 54-57.

- 44.Пыриг Л. Нефрологическая помощь в Украине // Doctor. - 2001. - №6. - С.9-11
- 45.Рафальский Б. В. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек. // Consilium Medicum. - 2006. - 8(4)
- 46.Рафальский В. В. Особенности выбора антимикробной терапии при осложненных инфекциях мочевыводящих путей. //Consilium Medicum. — 2004. - 6(7): 466-472.
- 47.Рафальский В. В. Острые инфекции почек, вопросы фармакотерапии. //Фарматека. - 2008. -18:31-37.
- 48.Рафальский В.В., Рохликов И.М., Малеев И.В. Резистентность возбудителей острого цистита в России и ее влияние на выбор антибактериальной терапии. // Рус. мед. журн. - 2006. -№ 14(2).- С. 95-99.
- 49.Рафальский В. В., Страчунский Л. С., Бабкин П. А. Резистентность W возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. Рус. мед. журн. 2006.-№ 14 (4).- С. 341—343.
- 50.Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей // Дисс.д.м.н. - Смоленск. - 2004
- 51.Рациональная фармакотерапия в урологии / под общей ред. Н.А.Лопаткина, Т.С.Перепановой. - М.: Литтерра. - 2006. - 819с.
- 52.Рекомендации по противомикробной терапии неосложненного бактериального цистита и острого пиелонефрита у женщин // Американское общество инфекционных болезней // Клини фармакол и тер.-2000.-№2. С. 10-13.
- 53.Румянцев А.Ш., Гончарова Н.С. Этиология и патогенез пиелонефрита // Нефрология. - 2000. - Т.4. - №3. - С.40-52
- 54.Сатторов Г., Ходжибекова Н.А. Медико-социальные аспекты болезней мочевой системы у детей в Таджикистане // Автореф.дисс.-.док.мед. наук. - Душанбе. - 2007. - С.36
- 55.Синякова Л.А. Антибактериальная терапия острого пиелонефрита //

Урология. - 2009. - №3. - С.81-88

56.Синякова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение) // Дисс.. докт.мед.наук. - М. – 2002.

57.Сластникова Е.Б. Комбинированная лазеротерапия в комплексном лечении больных острым сальпингоофоритом в сочетании с острым ^пиелонефритом // Дисс..докт.мед.наук. - РГМУ.М. - 1994. - 141с

58. Современные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей / Н.А.Коровина, И.Н.Захарова, Э.Б.Мумладзе // Consilium Medicum. -2004 Т.6.-№3.-

59.Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007.

60. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. -М.: Боргес. - 2002

61. Страчунский Л.С., Шевелев А.Н. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у детей // Детский доктор. - 2000. - №5. С. 32-33.

62. Тареева И.Е. Нефрология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.

63. Тиктинский О. Л., Александров В. П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер; 2000.

64.Ушкалова Е.А. Фторхинолоны в лечении инфекций мочевыводящих путей: современное состояние вопроса // Фарматека. - 2007. - №16(111). - С.71-78

65.Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)// Выпуск X / под ред. А.Г.Чучалина, Ю.Б.Белоусова, В.В.Яснецова. - М.: Человек и лекарство. - 2009. - 890с

66. Шашкова Г. В., Перепанова Т. С., Бешлиев Д. А. Лекарственные средства, применяемые в урологии. // М.: РЦ "ФАР- МЕДИНФО". - 2002.

67.Шерматов Ш.Э., Матчанов А.А., Агзамова Л., Усманова А.С. Наркомания и иммунитет // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2002. - №6.-С.117-118.

68. Яковлев В.П. Рациональная антимикробная фармакотерапия. // Рус. мед. журн. М.: Литтера. — 2003.
69. Яровой С.К., Максимов В.А., Шимановский Н.Л., Карева Е.Н. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита // Урология. - 2010. - №2. - С.21-26.
70. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? // Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008 Sep;(218):- P.79-84.
71. Acar A., Onciil O., KuUkardali Y., Ozyurt M., Haznedaroglu T., Cavulu S. Epidemiological features of Candida infections detected in intensive care units and risk factors affecting mortality // Mikrobiyol Bui. 2008 Jul;42(3): -P.451-61.
72. Akagi S., Sugiyama H., Makino H. Infection and chronic kidney disease // Nippon Rinsho. 2008 Sep;66(9):- P.1794-8.
73. Akkoyun S., Kuloglu F., Toku B. Etiologic agents and risk factors in nosocomial urinary tract infections // Mikrobiyol Bui. 2008 Apr;42(2):P.245-54.
74. Alanis M.C., Lucidi R.S. Neonatal circumcision: a review of the world's oldest and most controversial operation. // Obstet Gynecol Surv. 2004 May;59(5): P.379-95.
75. Al-Hasan M.N., Wilson J.W., Lahr B.D., Eckel-Passow J.E., Baddour L.M. Incidence of Pseudomonas aeruginosa bacteremia: a population-based study. // Am J Med. 2008 Aug;121(8): P.702-8.
76. Alfano M., Venissac N., Chevallier D., Mouroux J. Nephrobronchial fistula secondary to xantogranulomatous pyelonephritis. // Ann Thorac Surg. 1999 Nov;68(5): P.1836-7.
77. Almendral-Doncel R., Cuesta-Vizcaino E., Dias-Torres M.C. Antibiotic in urinary tract infections: a problem of choice // Aten Prim. - 2000. - 25: P.196-7
78. Alp S., Skrygan M., Schlottmann R., Kreuter A., Otte J.M., Schmidt W.E., Brockmeyer NH, Bastian A. Expression of beta-defensin 1 and 2 in nasal epithelial cells and alveolar macrophages from HIV-infected patients. // Eur J Med Res. 2005 Jan 28; 10(1): P.1-6.
79. Anderson V.R., Perry C.M. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose,

- short-course treatment for bacterial infection // *Drugs*. - 2008. - 68(4): 535-65
80. Asharam K., Bhimma R., Adhikari M. Human immunodeficiency virus and urinary tract infections in children. // *Ann Trop Paediatr*. 2003 Dec;23(4): P.273-7.
81. Awolude O.A., Adesina O.A., Oladokun A., Mutiu W.B., Adewole IF. Asymptomatic bacteriuria among HIV positive pregnant women. // *Virulence*. 2010May-Jun;l(3): P.130-3.
82. Bachou H., Tylleskar T., Downing R., Tumwine J.K.. Severe malnutrition with and without HIV-1 infection in hospitalised children in Kampala, Uganda: differences in clinical features, haematological findings and CD4+ cell counts. // *NutrJ*. 2006Oct16; P.5:27.
83. Baraboutis I.G., Tsagalou E.P., Lepinski J.L., Papakonstantinou I., Papastamopoulos V., Skoutelis A.T., Johnson S. Primary *Staphylococcus aureus* urinary tract infection: the role of undetected hematogenous seeding of the urinary tract. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Sep;29(9):P.1095-101.
84. Barford J.M., Hu Y., Anson K., Coates A.R. A biphasic response from bladder epithelial cells induced by catheter material and bacteria: an in vitro study of the pathophysiology of catheter related urinary tract infection. // *J Urol*. 2008 Oct; 180(4): 1522-6. Epub 2008 Aug 16.
85. Beilke M.A., Theall K.P., O'Brien M., Clayton J.L., Benjamin S.M., Winsor EL, Kissinger P.J. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. // *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2): P.256-63.
86. Een K.L., Xu J.C., Lu L., Lti N.Q., Cheng Y., Tao J., Liu D.K., Min X.D., Cao X.M., Li P.S. Male circumcision is an effective "surgical vaccine" for HIV prevention and reproductive health // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2009 May;15(5):P.395-402.
87. Benatar M., Benatar D. Between prophylaxis and child abuse: the ethics of neonatal male circumcision. // *Am J Bioeth*. 2003 Spring;3(2): P.35-48.

88. Bergogne-Berezin E. Lower urinary tract infections: bacterial epidemiology and recommendations // *Prog Urol*. 2008 Feb;18(1 Suppl FMC):F11-4.
89. Berk B., Ozgu A., Semih T., Tarkan S. Circumcision: Pros and cons. // *Indian J Urol*. 2010 Jan;26(1): P.12-5.
90. Bevan V.M., Bullock D.G., Haeney M., Dhell J. The application of near patient testing to microbiology. // *Commun Dis Public Health*. 1999 Jan;2(1): P.14-21.
91. Bhagat S.K., Kekre N.S., Gopalakrishnan G., Balaji V., Mathews M.S. Changing profile of prostatic abscess. // *Int Braz J Urol*. 2008 Mar-Apr;34(2): 164-70.
92. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Montori V.M. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. // *J. Clin Endocrinol Metab*. 2010.- Jun;95(6): P.2536-59.
93. Boldorini R., Veggiani C., Barco D., Monga G. Kidney and urinary tract polyomavirus infection and distribution: molecular biology investigation of 10 consecutive autopsies. // *Arch Pathol Lab Med*. 2005.- Jan; 129(1 ): P.69-73.
94. Boyd M.A., Siangphoe U., Ruxrungtham K., Reiss P., Mahanontharit A., Lange J.M., Phanuphak P., Cooper D.A., Burger D.M. The use of pharmacokinetically guided indinavir dose reductions in the management of indinavir-associated renal toxicity. // *J Antimicrob Chemother*. 2006.- Jun;57(6): P.1 161-7.
95. Briggs W. A. HIV nephropathy: to treat or not to treat? — Baltimore: Hopkins HIV Report, 1996; 8 (2): 4
96. British National Formulary // Urinary tract infection. - 2002. - C.233 97/.British National Formulary. №33. London // The Pharmaceutical Press. - 1997. - Mar; 253
98. Bundrick W., Heron S.P., Ray P et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. // *Urology*.- 2003; 62(3): P.537-41
99. Byam P.R, Pierre R.B., Christie C.D., Andiman W.A., Pettigrew M. Antibiotic

resistance among pathogens causing disease in Jamaican children with HIV/AIDS // *West Indian Med J.*- 2010.- Jul;59(4): P.386-92.

100. Calza L., Manfredi R., Chiodo F. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10-year surveillance study. // *Infection.*-2003- Jun;31(3): P. 155-61.

101. Campinha-Bacote J.A Culturally competent model of care for African Americans. // *Urol Nurs.*- 2009.- Jan-Feb;29(1): P.49-54.

102. Carson C., Naber K.G. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. // *Drugs.*- 2004.- 64(12): P. 1359-73

103. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, De La Red G., Gil V., Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M., Ingelmo M., Font J. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. // *Ann Rheum Dis.*- 2004 Oct-63(10): P.1312-7.

104. Clayton J., Fardell B., Hutton-Potts J., Webb D., Chye R. Parenteral antibiotics in a palliative care unit: prospective analysis of current practice. // *Palliat Med.* -2003.- Jan.-17(1): P44-8.

105. Corbett E.L., Churchyard G.J., Charalambos S., Samb B., Moloji V., Clayton T.C., Grant A.D., Murray J., Hayes R.J., De Cock K.M. Morbidity and mortality in South African gold miners: impact of untreated disease due to human immunodeficiency virus. // *Clin Infect Dis.* -2002.- May.- 1;34(9): P.1251-8.

106. Cox C.E., Marbury T.C., Pittmann W.G., et al. A randomized double-blind multicenter comparison of gatifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection and acute uncomplicated pyelonephritis. // *Clin Ther.* -2002.-24: P.223-36

107. Czaia C.A., Sholes D., Hooton T.M. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis // *Clin infect Dis.* - 2007; - 45: 273-80

108. Cuellar L.E., Fernandez-Maldonado E., Rosenmal V.D., Castaneda-Sabogal A., Resales R., Mayorga-Espichan M.J., Camacho-Cosavalente L.A., Castillo-Bravo L.I. Device-associated infection rates and mortality in intensive care units

- of Peruvian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. // *Rev Panam Salud Publica.* -2008.- Jul.-;24(1): P.16-24.
109. Chenault C., Hoang M.P. An unusual cervical finding. Female genital schistosomiasis with associated cervical severe squamous dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia grade III) // *Arch Pathol Lab Med.*- 2006.- Mar;130(3): P.37-8.
110. Cheong H.S., Kang C.I., Wi Y.M., Kim E.S., Lee J.S., Ko K.S., Chung D.R., Lee N.Y., Song J.H., Peck K.R. Clinical significance and predictors of community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. // *Am J Med.*- 2008.- Aug.-121(8): P.709-14.
111. Chersich M.F., Kley N., Luchters S.M., Njeru C., Yard E., Othigo M.J., Temmerman M. Maternal morbidity in the first year after childbirth in Mombasa Kenya; a needs assessment. // *BMC Pregnancy Childbirth.*- 2009.- Nov.- 5; P.9:51.
112. Chiarinotti D., Ruva C.E., David P., Capurro F., Brustia M., Omodeo Zorini E., Benigni E., Turello E., De Leo M., Verzetti G. Polyomavirus infection in an immunocompetent patient and literature overview // *G Ital Nefrol.*- 2002.- Jan-Feb;19(1): P.74-8.
113. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? // *Int. J. Antimicrob. Agents.*- 2001.- 17.- (4): P. 283-285
114. Christensen L.S., Madsen T.V., Barfod T. Persistent erythrovirus B19 urinary tract infection in an HIV-positive patient. // *Clin Microbiol Infect.*- 2001.- Sep;7(9): P.507-9.
115. de Gaetano Donati K., Tumbarello M., Tacconelli E., Bertagnolio S., Rabagliati R., Scoppettuolo G., Citton R., Cataldo M., Rastrelli E., Fadda G., Cauda R. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of bacterial infections in HIV-infected subjects. // *J Chemother.*- 2003.- Feb.- ;15(1): P.60-5.

116. Dekkers W. Routine (non-religious) neonatal circumcision and bodily integrity: a transatlantic dialogue. // *Kennedy Inst Ethics J.* 2009 Jun;19(2): P.125-46.
117. Dembry L.M., Andriole V. T. Renal and perirenal abscesses. *Infect. Dis. Clin. N. Am.*- 1997. 11: P.663-680.
118. Dieleman J.P., van Rossum A.M., Strieker B.C., Sturkenboom M.C., de Groot R., Telgt D., Blok W.L., Burger D.M., Blijenberg B.G., Zietse R., Gyssens IC. Persistent leukocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir. // *J Acquir Immune Defic Syndr.*- 2003.- Feb.- 1;32(2): P.135-42.
119. Diez Dorado R., Tagarro Garcia A., Baquero-Artigao F., Garcia-Miguel M.J., Una Gonzalez M.J., Pena Garcia P., del Castillo Martin F. Non-typhi Salmonella bacteremia in children: an 11-year review // *An Pediatr (Bare).*- 2004.- Apr;60(4): P.344-8.
120. Dolap I., Tekeli A., Koyuncu E., Sain Guven G., Unal S. Screening for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in human immunodeficiency virus positive men without urethritis symptoms // *Mikrobiyol Bui.*- 2006.- Jan-Apr;40(1-2): P.63-7.
121. Drusano G.L, Preston S.L, Van Guilder M et al. A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. // *Antimicrob Agents Chemother.* -2000.- 44(8): P.2046-51
122. Duhamel P., Game X., Berlizot P., Manaouil D., Baranger B., Houlgatte A. Urologic presentation of acute appendicitis: a frequent cause of delayed diagnosis, including in FttV infected patients // *Prog Urol.* -2003.- Apr.-13(2): P.326-8.
123. Dzeing-Ella A., Mechai F., Consigny P.H., Zerat L., Viard J.P., Lecuit M., Lortholary O. Cervical schistosomiasis as a risk factor of cervical uterine dysplasia in a traveler. // *Am J Trop Med Hyg.* -2009.- Oct.-81(4): P.549-50.
124. Eckert L.O., Watts D.H., Thwin S.S., Kiviat N., Agnew K.J., Eschenbach D.A. Histologic endometritis in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected women: characterization and effect of antimicrobial therapy. // *Obstet*

Gynecol.- 2003.- Nov; 102(5 Pt 1): P.962-9.

125. Effect of cerivastatin on proteinuria and urinary podocytes in patients with chronic glomerulonephritis./Nakamura T., Ushiyama C., Hirokawa K., Osada S., Inoue T., Shimada N., Koide H.//Nephrol Dial Transplant 2002 May;17(5): P.798-802

126. Elena Levtchenko N., Lahy Cecile., Levy Jack et al. Role of Tc-99m DMSA scintigraphy in the diagnosis of culture negative pyelonephritis. //Pediatr Nephrol.-2001.- 16:P.503-6

127. Esposito S., Noviello S. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology and prevention // Infez Med. -2008.- Sep.- 1;16(3): P.130-143.

128. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 11 Paediatrics (specific problems). // Nephrol Dial Transplant.- 2002;17 Suppl 4: P.55-8.

129. Fabian J., Naicker S., Venter W.D., Baker L., Naidoo S., Paget G., Wade S. Urinary screening abnormalities in antiretroviral-naive HIV-infected outpatients and implications for management—a single-center study in South Africa. // Ethn Dis.- 2009.- Spring;19(1 Suppl 1):S1- P.80-5.

130. Falagas M.E., Kastoris A.C., Vouloumanou E.K., Dimopoulos G. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis.- 2009.- Jul;28(7): P.719-30.

131. Famularo G., Di Toro S., Moretti S., De Simone C. Symptomatic crystalluria associated with indinavir. Ann Pharmacother.- 2000.- Dec;34(12): P. 1414-8.

132. Feicke A., Rentsch K.M., Oertle D., Strebel R.T. Same patient, new stone composition: amprenavir urinary stone. // Antivir Ther.- 2008;-13(5): P.733-4.

133. Feliciano J., Teper E., Ferrandino M. et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy - are fluoroquinolones still effective prophylaxis? //J Urol.- 2008; 179(3): P.952-5

134. Ferrero S., Bentivoglio G. Post-operative complications after caesarean section in HIV-infected women. // Arch Gynecol Obstet.- 2003.- Oct;268(4): P.268-73

135. Field V., Gautret P., Schlagenhaut P., Burchard G.D., Caumes E., Jensenius M., Castelli F., Gkrania-Klotsas E. Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008. // BMC Infect Dis.- 2010.- Nov 17; P.10:330.
136. Flanigan T.P., Hogan J.W., Smith D., Schoenbaum E., Vlahov D., Schuman P., Mayer K. Self-reported bacterial infections among women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. // Clin Infect Dis. - 1999 Sep;-29(3): P.608-12.
137. Flynn T., Liberman E. Инфекции мочевых путей и везикоуретральный рефлюкс // Калифорния. - 2002 - 6 с.
138. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. //Dis Mon.- 2003; 49(2): P.53-70.
139. Francum B.S., Savdie E. HIV and Renal Disease. Managing HIV. //Ed. G. Stewar.- 1997;P. 94.
140. Frodsham L.C., Boag F., Barton S., Gilling-Smith C. Human immunodeficiency virus infection and fertility care in the United Kingdom: demand and supply. // Fertil Steril.- 2006.- Feb;85(2): P.285-9.
141. Geerlings S.E., Brouwer E.C., Van Kessel K.C., Gastra W., Stolk R.P., Hoepelman A.I. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. // Eur J Clin Invest.- 2000.- Nov;30(11): P.995-1001.
142. Ghez D., Oksenhendler E., Scieux C., Lassoued K. Haemorrhagic cystitis associated with adenovirus in a patient with AIDS treated for a non-Hodgkin's lymphoma. // Am J Hematol.- 2000.- Jan;63(1): P.32-4.
143. Gibson L.R., Li B., Remold S.K. Treating cofactors can reverse the expansion of a primary disease epidemic. // BMC Infect Dis.- 2010.- Aug.- 23;10:P.248.
144. Goldman M., Bistrizter T., Home T. The etiology of renal scars in infants with pielonephritis and vesicoureteral reflux. //Pediatr Nephrol.- 2000.- May; 14 (5): P.358-8
145. Gonzalez de Chaves E., Gomez de Segura C., Segarra J., Villavicencio Mavrich H. Prostatic abscess: report of a case // Arch Esp Urol.- 2003.- Sep;56(7): P.840-5.

146. Gross P.A., Pujat D. Implementing practice guidelines for appropriate antimicrobial usage: a systematic review. // *Med Care.*- 2001.- Aug;39(8 Suppl 2):P.I55-69.
147. Guardia J.A., Bourgoignie J., Diego J.. Renal mucormycosis in the HIV patient. // *Am J Kidney Dis.*- 2000.- May;35(5):P.24.
148. Guzm an Martinez-Vails P.L., Ferrero Doria R., Morga Egea J.P, Navas Pastor J., Garcia Ligeró J., Tomas Ros M., Rico Galiano J.L., Sempere Gutierrez A., Fontana Compiano L.O. AIDS and HIV infections in urologic practice // *Actas Urol Esp.*- 1998.- Apr;22(4): P.343-9.
149. Habibi S., Wig N., Agarwal S., Sharma S.K., Lodha R., Pandey R.M., Kapil A. Epidemiology of nosocomial infections in medicine intensive care unit at a tertiary care hospital in northern India. // *Trop Doct.*- 2008.- Oct;38(4):P.233-5.
150. Harrington R.D., Hooton T.M. Urinary tract infection risk factors and gender. // *J Gend Specif Med.* 2000.- Nov-Dec;3(8):P.27-34.
151. Hawkes S., Morison L., Chakraborty J., Gausia K., Ahmed F., Islam S.S., Alam N., Brown D., Mabey D. Reproductive tract infections: prevalence and risk factors in rural Bangladesh. // *Bull World Health Organ.* -2002-80(3): P.180-8.
152. Head K.A.. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. // *Altern Med Rev.* -2008.- Sep;13(3):P.227-44.
153. Heussel C.P., Kauczor H.U., Heussel G., Thelen M., Jahn B. Multiple renal aspergillus abscesses in an AIDS patient: contrast-enhanced helical CT and MRI findings. // *Eur Radiol.* -1999.-9(4): P.6-9.
154. Heyns C.F., Fisher M. The urological management of the patient with acquired immunodeficiency syndrome. // *BJU Int.*- 2005.- Apr;95(5):P.709-16.
155. Hochreiter W.W., Bushman W. Urinary tract infection: a moving target. // *World J Urol.* 1999 Dec;17(6):364-71.
156. Holmes B., Brogden R.N., Richards D.M. Norfloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use.// *Drugs* 1985.-30(6): P.482-513
157. Hooton T.M., Scholes D., Hughes J. et al. A prospective study of risk factors

- for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.*- 1996; 335:P.468. [PMID 8672152]
158. Hrbacek J., Konopasek P., Eis V., Hamsikova E., Tachezy R., Pokorny J., El-Balouly K., Urban M., Heracek J. Urologic complications of HIV infection // *Cas Lek Cesk.*- 2010.- 149(3): P.115-9.
159. Huang J. J., Tseng C. C. Emphysematous pyelonephritis: clinico- radiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. // *Arch. Intern. Med.*- 2000.- 160:P. 797-805
160. Huang S.S., Lee S.C., Lee N. Comparison of in vitro activities of levofloxacin, ciprofloxacin, ceftazidime, cefepime, imipenem, and piperacillin-tazobactam against aerobic bacterial pathogens from patients with nosocomial infections. // *J Microbiol Immunol Infect.*- 2007.- 40(2): P.134-40
161. Huang W.G., Yao L.S., Yang R. The results of surgery on HIV carriers with urinary system disease // *Zhonghua Nan Ke Xue.* -2005.- Oct;11(10):P.767-9.
162. Hurst M., Lamb H.M., Scott L.J., Figgitt D.P. Levofloxacin. An updated review of its use in the treatment of bacterial infections. // *Drugs.*- 2002.- 62:P. 2127- 67
163. Hussar D.A. New drugs OS, part 2. // *Nursing.* -2008.- Jul;38(7): P.41-8
164. Hutan M., Mihalik J., Hutan M. Jr., Kutarna J. Current issues related to nosocomial infections in general surgery // *Klin Mikrobiol Infekc Lek.*-2008.- Jun; 14(3): P.100-3.
165. Hyun G., Lowe F.C. AIDS and the urologist. // PubMed - indexed for MEDLINE
166. Itani S., Bartlett J.A. Strategies of antiretroviral therapy in adults. // *Urol Clin North Am.*- 1999.- Nov.-26(4):P.809-20.
167. Johansen T.E. Nosocomially acquired urinary tract infections in urology departments. Why an international prevalence study is needed in urology.// *Int J Antimicrob Agents.*- 2004.- 23 (Suppl. 1): P.30-4
168. Johnson L., Sabel A., Burman W.J., Everhart R.M., Rome M., MacKenzie T.D., Rozwadowski J., Mehler P.S., Price C.S.. Emergence of fluoroquinolone

resistance in outpatient urinary Escherichia coli isolates. // Am J Med. -2008.- Oct;121(10): P.876-84.

169. Jombo G.T., Egah D.Z., Ayeni J.A. Bacteriology of urinary tract infection among patients with acquired immunodeficiency syndrome in Jos, Nigeria. // Niger J Med.- 2005.- Oct-Dec;14(4):P.422-4.

170. Jones L. A multicenter comparison of diabetes mellitus of nephritis.//Endocrinology. - 2004.- №2.- P.365-373

171. Kahlmeter G. An international survey of antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. // J Antimicrob Chemother .-2003.- 51: P. 69-76

172. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C. et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from female outpatients in the United States. //Antimicrob Agents Chemother.- 2002.-8: P.2540- 45

173. Kass E.H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. //Ann Int Med.- 1962; 56:P.46-53

174. Keam S.J. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. // Drugs. -2008.-68(14):2021-57.

175. Kelesidis T., Fleisher J., Tsiodras S. Anaphylactoid reaction considered ciprofloxacin related: a case report and literature review. // Clin Ther. – 2010.- Mar.-32(3):P.515-26.

176. Kempker R., DiFrancesco L., Martin-Gorgojo A., Franco-Paredes C. Expanding spectrum of illness due to community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a case report. // Cases J.- 2009.- Aug. 17;2:7. P.437.

177. Kennedy D.A., Hart J., Seely D. Cost Effectiveness of Natural Health Products: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. // Evid Based Complement Alternat Med.- 2007 Dec.-P .5.

178. Ki M., Park T., Choi B. The epidemiology of acute pyelonephritis in south Korea, 1997-1999 // Am J Epidemiol.- 2004.- 160:P. 985-93

179. Kjetland E.F., Ndhlovu P.D., Gomo E., Mduluzi T., Midzi N., Gwanzura L.,

- Mason P.R., Sandvik L., Friis H., Gundersen S.G. Association between genital schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwean women. // AIDS. 2006- Feb 28;20(4): P.593-600.
180. Klein N., Hartmann M., Helmbold P., Enk A. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with recurrent urinary tract infections // Hautarzt. -2008.- Sep.- P. 6.
181. Koch C.R., Ribeiro J.C., Schnor O.H., Zimmermann B.S., Miiller F.M., D<sup>1</sup> Agostin J., Machado V., Zhang L. Antimicrobial resistance of uropathogens among outpatients, 2000-2004 // Rev Soc Bras Med Trop. -2008 May-Jun.- 41(3):P.277-81.
182. Krag L., Hancock V., Aalbask B., Klemm P. Genotypic and phenotypic characterisation of Escherichia coli strains associated with porcine pyelonephritis. Vet Microbiol. 2008.- Aug. P. 29.
183. Krcmery S., Naber K.G. Ciprofloxacin once versus twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections: German Ciprofloxacin UTI Study Group. /Tint J Antimicrob Agents.- 1999; 11: P.133-38
184. Krcmery S., Hromec J., Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. //Int. J. Antimicrob. Agents.- 2001.- 17 (4): P.279-282
185. Kunin C.M. Urinary tract infections in females. //Clin Infect Dis.- 1994.-; 18:1-P.10
186. Kusanovic J.P., Romero R., Esoinoza J., Gotsch F., Edwin S., Chaiworapongsa T., Mittal P., Soto E., Erez O., Mazaki-Tovi S., Than N.G., Friel L.A., Yoon B.H. Mazor M., Hassan S.S. Maternal serum soluble CD30 is increased in pregnancies complicated with acute pyelonephritis. // J Matern Fetal Neonatal Med.- 2007.-Nov.-20(11): P.803-11.
187. Laupland K.B., Zygun D.A., Davies H.D. et al. Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill.// Crit Care.-2002.- 17: P.50-57
188. Lawal C.O., Soyibo A.K., Frankson A., Barton E.N.. Characteristics, complications and outcome of patients treated with automated peritoneal dialysis at

the Peritoneal Dialysis Unit, University Hospital of the West Indies // *West Indian Med J.*- 2010.- Jun;59(3):P.312-8.

189. Lebovitch S, Mydlo JH. HIV-AIDS: urologic considerations. // *Urol Clin North Am.*- 2008.- Feb;35(1): P.59-68.

190. Lecci A., Maggi C.A. Peripheral tachykinin receptors as potential therapeutic targets in visceral diseases. // *Expert Opin Ther Targets.*- 2003.- Jun;7(3): P.343-

62. 191. Lerma M., Cebrian L., Gimenez M., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L., Garcia de Lomas J. Beta-lactam susceptibility of *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections exhibiting different resistance phenotypes // *Rev Esp Quimioter.* -2008.- Sep;21(3): P. 149-52.

192. Leutscher P., Ramarokoto C.E., Reimert C., Feldmeier H., Esterre P., Vennervald B.J. Community-based study of genital schistosomiasis in men from Madagascar. // *Lancet.*- 2000.-Jan 8;355(9198):P.117-8.

193. Leutscher P.D., Pedersen M., Raharisolo C., Jensen J.S., Hoffmann S., Lisse I., Ostrowski S.R., Reimert C.M., Mauclere P., Ullum H. Increased prevalence of leukocytes and elevated cytokine levels in semen from *Schistosoma haematobium*-infected individuals. // *J Infect Dis.*- 2005.- May.- 15;191(10): P.1639-47.

194. Leutscher P.D., van Dam G.T., Reimert C.M., Ramarakoto C.E., Decider A.M., Ornbjerg N. Eosinophil cationic protein, soluble egg antigen, circulating anodic antigen, and egg excretion in male urogenital schistosomiasis. // *Am J Trop Med Hyg.*- 2008.- Sep;79(3):P.422-6.

195. Liang S.Y., Overton E.T.. Renal and urologic emergencies in the HIV-infected patient. // *Emerg Med Clin North Am.*- 2010.- May;28(2):P.343-54

196. Lichtenberger P., Hooton T.M. Complicated urinary tract infections. // *Clin Infect Dis Rep.*- 2008.- Nov;10(6): P.499-504.

197. Lillerud L.E., Stuestoel V.M., Hoel R.E., Rukeba Z., Kjetland E.F.. Exploring the feasibility and possible efficacy of mass treatment and education of young females as schistosomiasis influences the HIV epidemic. // *Arch Gynecol Obstet.*- 2010 -Mar;281(3):P.455-60

198. Ligerio I., Thomas Ros M., Rico Caliano I.L. et al. AIDS and HIV infections in urologic practical // *Actas urol Esp.* 1998.- Apr; 22(4): P.343-9.
199. Lito P., Pantanowitz L., Marotti J., Aboulafia D.M., Campbell V., Bower M., Dezube B.J. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in patients with HIV infection: a trans-Atlantic series. // *Am J Med Sci.*- 2009.- Jan;337(1): P.1-4.
200. Longhi C., Cossu A., Iebba V., Massaro M.R., Cipriani D., Chiarini F., Conte M.P., Seganti L., Osborn J., Schippa S. Virulence traits in *Escherichia coli* strains isolated from outpatients with urinary tract infections. *Int J Immunopathol Pharmacol.*- 2008.- Jul-Sep;21(3): P.715-23.
201. Lourenco T., Pickard R., Vale L., Grant A., Fraser C., MacLerman G., N'Dow J; Minimally invasive treatments for benign prostatic enlargement: systematic review of randomised controlled trials. // *BMJ.*- 2008.- Oct 9;337:al662. doi: 10.1136/bmj.al 662.
202. Luyckx V.A., Steenkamp V., Stewart M.J.. Acute renal failure associated with the use of traditional folk remedies in South Africa. // *Ren Fail.*- 2005.-27(1): P.35-43.
203. Lyratzopoulos G., Ellis M., Nerringer R., Denning D.W. Invasive infection due to penicillium species other than *P. marneffeii*. // *J Infect.*- 2002.- Oct;45(3): P.184-95.
204. Macgowan AP; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. // *J Antimicrob Chemother.*- 2008.- Nov;62 Suppl 2: P.5-14.
205. MacLean A.B. Infection and pre-term labour. // *Curr Obstet Gynaecol.*- 1991; 1: P.67-71
206. MacLean A.B. Urinary tract infection and pregnancy. In: Cattel W.R., editor. *Infections of the Kidney and Urinary Tract.* Oxford: //Oxford University Press.- 1996.-
207. MacPhee R.A., Hummelen R., Bisanz J.E., Miller W.L., Reid G. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis. // *Expert Opin Pharmacother.*- 2010.- Dec.-11(18): P.2985-95.

208. Magnason S., Kristinsson K.G., Stefansson T., Erlendsdottir H., Jonsdottir K., Kristjansson M., Jonmundsson E., Baldursdottir L., Sigvaldason H., Gudmundsson S. Risk factors and outcome in ICU-acquired infections. // *Acta Anaesthesiol Scand.*- 2008.- Oct;52(9): P.1238-45.
209. Maloney N., Britt R.C., Rushing G.D., Reed S.F., Cole F.C., Collins J.N., Weireter L.J., Britt L.D.. Insulin requirements in the intensive care unit in response to infection. // *Am Surg.* -2008.- Sep;74(9):P.845-8.
210. Mandell J. Principles and Practice of Infectious Diseases / Mandell J., Carbonare V.G., Haremans G.E. // 5th ed. Churchill Livingstone Inc. - 2000
211. Manfredi R., Fulgaro C., Sabbatani S., Dentale N., Legnani G. Disseminated, lethal prostate cancer during human immunodeficiency virus infection presenting with non-specific features. Open questions for urologists, oncologists, and infectious disease specialists. // *Cancer Detect Prev.* -2006;30(1): P.20-3
212. Manfredi R., Nanetti A., Ferri M., Chiodo F. Enterobacter spp. infections complicating the course of HIV disease. // *J Chemother.* -2001.- Apr; 13(2):P. 195-201.
213. Manfredi R., Nanetti A., Ferri M., Chiodo F.. Pseudomonas spp. complications in patients with FHV disease: an eight-year clinical and microbiological survey. // *Eur J Epidemiol.*- 2000.- Feb;16(2):1 P.11-8.
214. Manfredi R., Nanetti A., Valentini R., Calza L., Chiodo F. Frequency, epidemiology, risk factors, clinical and bacteriological features of enterococcal disease in patients with HIV infection in a decade survey. // *New Microbiol.*- 2002. Apr;25(2): P.179-86.
215. Manfredi R., Nanetti A., Valentini R., Chiodo F. Pathogenic role of Acinetobacter spp during HIV infection // *Infez Med.* -2001.- Mar;9(1): P.43-51.
216. Manges A.R., Tabor H., Tellis P., Vincent C., Tellier P.P. Endemic and epidemic lineages of Escherichia coli that cause urinary tract infections. // *Emerg Infect Dis.*- 2008.-Oct;14(10):P.1575-83.
217. Matthew E., Gorbach S.L.. Practice guidelines: urinary tract infections. // *IDCP.*-1995;4:P.241-54

218. Maynard M., Lievre L., Sow P.S., Kony S., Gueye N.F., Bassene E., Metro A., Ndoye I., Ba D.S., Coulaud J.P., Costagliola D. Primary prevention with cotrimoxazole for HIV-1 -infected adults: results of the pilot study in Dakar, Senegal. // *J Acquir Immune Defic Syndr.*- 2001.- Feb 1;26(2): P.130-6.
219. McLean A. B. Urinary tract infection in pregnancy.// *Int. J. Antimicrob. Agents* 2001; 17 (4):P. 273-277
220. McMurdo Met. Urinary tract infection in old age. // *Age Ageing* 2000;29:P.297-98
221. Melekos M.D., Naber K.G.. Complicated urinary tract infections, // *Int J Antimicrob Agents* .-2000; 15:P.247-56
222. Milan P.B., Ivan I.M.. Catheter-associated and nosocomial urinary tract infections: antibiotic resistance and influence on commonly used antimicrobial therapy. // *Int Urol Nephrol.*- 2008.- Sep.-P. 12.
223. Minta D.K., Dembele M., Diarra A.S, Sidibe A.T., Cisse I.A., Aldiouma H., Fongoro S., Maiga II., Pichard E., Traore F.L.A. Association of urinary tract infections and FHV infection in an internal medicine ward of Hospital of Point G-Bamako-Mali // *Mali Med.*- 2007;22(2):P.23-7.
224. Mittal R., Sharma S., Chhibber S., Harjai K. Iron dictates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in urinary tract infections. // *J Biomed Sci.*- 2008.- Aug 9.
225. Mocchegiani E., Muzzioli M., Gaetti R., Veccia S., Viticchi C., Scalise G. Contribution of zinc to reduce CD4+ risk factor for 'severe<sup>1</sup> infection relapse in aging: parallelism with HIV. // *Int J Immunopharmacol.*- 1999.- Apr;21(4):P.271-81.
226. Mombelli G., Pezzoli R., Pinoja-Lutz G., et al. Oral vs Intravenous Ciprofloxacin in the Initial Empirical Management of Severe Pyelonephritis or Complicated Urinary Tract Infections - A Prospective Randomized Clinical Trial. // *Arch Intern Med.*- 1999;159:P.53-58

227. Monga G., Mazzucco G., Boldorini R., Cristina S., Giacalone A., Fortunato M., Motta M., Campobasso O. Renal changes in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a post-mortem study on an unselected population in northwestern Italy. // *Mod Pathol.*- 1997.- Mar; 10(3): P. 159-67.
228. Montini G. Antibiotic treatment of pyelonephritis in children. Recent advances // *Recenti Prog Med.*- 2008.- Jul-Aug;99(7-8): P.343-6.
229. Moroni M. Monuril in lower uncomplicated urinary tract infections in adults.//*EurUrol* .-1987; 13(Suppl. 1):P.101-4
230. Morris B.J., Bailis S.A., Castellsague X, Wiswell T.E., Halperin D.T. RACP's policy statement on infant male circumcision is ill-conceived. // *Aust N Z J Public Health.* -2006.- Feb;30(1): P. 16-22; discussion P, 22-5.
231. Murphy E.L., Wang B., Sacher R.A., Fridey J., Smith J.W., Nass C.C., Newman B., Ownby H.E., Garratty G., Hutching S.T., Schreiber G.B.. Respiratory and urinary tract infections, arthritis, and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. // *Emerg Infect Dis.*- 2004.- Jan; 10(1): P.109-16.
232. Mwachari C.W., Shepherd B.E., Cleopa O., Odhiambo J.A., Cohen C.R. Mortality and burden of disease in a cohort of HIV-seropositive adults in Nairobi, Kenya. // *Int J STD AIDS.*- 2004 .-Feb; 15(2): P.120-6.
233. Naber K. Recommendation for antimicrobial therapy in urology // *Chemother J.*-2003.-Vol. 9.-P. 165-170
234. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. - //*Adv. Clin. Exp.Med.* - 1998. - Vol. 7. - P. 41-46
235. Naber K.G., Bergmann B., Bishop M.C. et al. The Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines for management of urinary and male genital tract infections. //*Eur Urol* .-2001; 40:.-P. 576-88
236. Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J.. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. // *Int J Antimicrob Agents.*- 2008.- Oct .-P.27.

237. Nabi Z., Almuqdad H., Alnassri A., Adli K., Adie E. Gas-forming urinary tract infection. // *J Coll Physicians Surg Pak.* -2008.- Oct;18(10) :P.652-4.
238. Nahar A., Akom M., Hanes D., Briglia A., Drachenberg C.B., Weinman E.J. Pyelonephritis and acute renal failure. // *Am J Med Sci.*- 2004.- Aug;328(2):P.121-3.
239. Navarro Lopez V., Ramos J.M., Meseguer V., Perez Arellano J.L., Serrano R., Garcia Ordonez M.A., Peralta G., Boix V., Pardo J., Conde A., Salgado F., Gutierrez F. Microbiology and outcome of iliopsoas abscess in 124 patients. // *Medicine (Baltimore).*- 2009.- Mar;88(2):P.120-30.
240. Navarro-Vilasaro M., Font B., Sala M., Prera A., Malet A., Mariscal D., Segura F. Genitourinary mycobacteriosis: retrospective study of 45 cases in a general hospital. // *Enferm Infecc Microbiol Clin.*- 2008.- Nov;26(9):P.540-5.
241. Ndhlovu P.D., Mduluza T., Kjetland E.F., Midzi N., Nyanga L., Gundersen S.G., Friis H., Gomo E. Prevalence of urinary schistosomiasis and HIV in females living in a rural community of Zimbabwe: does age matter? // *Trans R Soc Trop Med Hyg.*- 2007.- May;101(5): P.433-8
242. Newell A., Sullivan A., Halai R., Boag F. Sexually transmitted diseases, cervical cytology and contraception in immigrants and refugees from the former Yugoslavia. // *Venereology.*- 1998;11 (1): P.25-7.
243. Nicolle L.E., Friesen D., Hardin G.K. Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada, during the period from 1989 to 1992: impact of diabetes, pregnancy, and aboriginal origin // *Clin infect Dis.* - 1996; 22: P. 1051-56
244. Nicolle LE. Urinary tract infection and in geriatric and institutionalized patients// *Curr Opin.*- 2002;12: P.51-55
245. Nosocomial infections in HIV – infected patients :preliminary resnetta from a multicenter surveillance system (1989-1995) // *infection control and hospital epydemiology* (c) 1997 the University of Chicago Press.
246. Omoregie R., Eghafona N.O.. Urinary tract infection among asymptomatic HIV patients in Benin City, Nigeria. // *Br J Biomed Sci.* -2009.-66(4):P. 190-3.

247. Onder A.M., Espinoza V., Berho M.E., Chandar J., Zilleruelo G., Abitbol C. Acute renal failure due to phenazopyridine (Pyridium) overdose: case report and review of the literature. // *Pediatr Nephrol.*- 2006.- Nov.-21(11): P.1760-4.
248. Padoveze M.C., Trabasso P., Branchini M.L.. Nosocomial infections among HIV-positive and HIV-negative patients in a Brazilian infectious diseases unit. // *Am J Infect Control.*- 2002.- Oct.-30(6):P.346-50.
249. Park J.C., Buono D., Smith D.K., Peipert J.F., Sobel J., Rompalo A., Klein R.S..Urinary tract infections in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. // *Am J Obstet Gynecol.*- 2002.- Sep.-187(3): P.581-8.
250. Parsons J.K., Wright E.J.. Extraction of UroLume endoprostheses with one-stage urethral reconstruction. // *Urology.* -2004.- Sep.-64(3):P.582-4.
251. Pastore L.M., Savitz D.A., Thorp J.M. Jr., Koch G.G., Hertz-Picciotto I., Irwin D.E.. Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks' gestation. // *J Perinatol.*- 1999.- Oct-Nov.-19(7): P.488-93.
252. Penders J., Delanghe J.R.. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. // *Clin Chim Acta.*- 2004.- Aug.- 16;346(2): P.107-18.
253. Perera C.L., Bridgewater F.H., Thavaneswaran P., Maddern G.J.. Safety and efficacy of nontherapeutic male circumcision: a systematic review. // *Ann Fam Med.*- 2010.- Jan-Feb.-8(1):P.64-72.
254. Petrosillo N., Pagani L., Ippolito G. Nosocomial infections in HIV-positive patients: an overview. // *Infection.*- 2003.- Dec.-31.- Suppl 2:P.28-34.
255. Petrosillo N., Pugliese G., Girardi E., Pallavicini F., Carosi G., Moro M.L., Ippolito G.. Nosocomial infections in HIV infected patients. Gruppo HIV e Infezioni Ospedaliere. // *AIDS.*- 1999.- Apr.- 1;13(5): P.599-605.
256. Piatt R., Polk B., Murdock B., et al. Mortality associated with nosocomial urinary tract infection. // *N Engl J Med.*- 1982.-307: .637-42
257. Pierre R., Steel-Duncan J.C., Evans-Gilbert T., Rodriguez B., Palmer P., Smikle M.F., Whorms S., Hambleton I., Figueroa J.P., Christie C.D. CDC-defmed diseases and opportunistic infections in Jamaican children with HIV/AIDS. // *West*

Indian Med J.- 2004.- Oct.-53(5): P.15-21.

258. Poggensee G., Feldmeier H., Krantz I. Schistosomiasis of the female genital tract: public health aspects. // Parasitol Today.- 1999.- Sep.-15(9):P.378-81.

259. Poggensee G., Feldmeier H. Female genital schistosomiasis: facts and hypotheses. // Acta Trop. -2001.- Jun.- 22;79(3): P.93-210.

260. Poggensee G., Krantz I., Kiwelu I., Feldmeier H. Screening of Tanzanian women of childbearing age for urinary schistosomiasis: validity of urine reagent strip readings and self-reported symptoms. // Bull World Health Organ.-2000.- 78(4): P.542-8.

261. Posada-Vergara M.P., Montanheiro P., Fukumori L.M., Bonasser F., Duarte A.J., Penalva de Oliveira A.C., Casseb J. Clinical and epidemiological aspects of HTLV-II infection in Sao Paulo, Brazil: presence of tropical spastic paraparesis/HTLV-associated myelopathy (TSP/HAM) simile diagnosis in HIV-1-co-infected subjects. // Rev Inst Med Trop San- Paulo.- 2006.- Jul-Aug.-48(4): P.207-10.

262. Prajapati B.S., Prajapati R.B., Patel P.S.. Advances in management of urinary tract infections.// Indian J Pediatr.- 2008.- Aug.-75(8):809-14. Epub.- 2008.- Sep 4.

263. Puig Sola C., Garcia-Algar O., Vail Combelles O. Childhood circumcision: review of the evidence // An Pediatr (Bare). -2003.- Nov.-59(5):P.448-53.

264. Ragni N., Piretta C., Paccagnella F., Fogila G., Del Bono G., Fontam P. Urinary tract infections in pregnancy. Fosfomycin trometamol single-dose treatment versus conventional therapy. A multicenter study. In Neu H.C., Williams J.D., editors. //New Trends in Urinary Tract Infections. Basel: Karger 1988:P.197-206

265. Rahn D.D. Urinary tract infections: contemporary management. // Urol Nurs.- 2008- Oct.-28(5): P.333-41

266. Ramakrishnan K., Scheid D. C. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. Am. Fam. Physician .-2005; 71 (5):P. 933— 942.

267. Read J.S., Newell M.K.. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. // *Cochrane Database Syst Rev.* -2005.- Oct.- 19;(4):CD005479.
268. Read J.S., Tuomala R., Kpamegan E., Zorrilla C., Landesman S., Brown G., Vajaranant M., Hammill H., Thompson B. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the women and infants transmission study. // *J Acquir Immune Defic Syndr.*- 2001.- Mar.- 1;26(3):P.236-45.
269. Reid G. The potential role of probiotics in pediatric urology. // *J Urol.*- 2002.- Oct.-168(4Pt1):P.1512-7.
270. Risk factors for urinary tract infection in the postpartum period / M.A. Schwartz, C.C. Wang, L.O. Eckert, C.W. Critchlow // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1999.-Vol. 181, №3.-P. 547-553
271. Roca B. Adverse drug reactions to antiretroviral medication. // *Front Biosci.*- 2009.- Jan 1.- 14:P.1785-92.
272. Rodriguez-Bano J., Alcala J.C., Cisneros J.M., Grill F., Oliver A., Horcajada J.P., Tortola T., Mirelis B., Navarro G., Cuenca M., Esteve M., Репп С., Llanos A.C., Canton R., Pascual A.. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. // *Arch Intern Med.*- 2008.- Sep.- 22; 168(17): P.1897-902.
273. Roelofs J.J., Rouschop K.M., Teske G.J., Wagenaar G.T., Claessen N., Weening J.J., van der Poll T., Florquin S. Endogenous tissue-type plasminogen activator is protective during ascending urinary tract infection. // *Nephrol Dial Transplant.*- 2008- Oct 8.
274. Rollinson D. A wake up call for urinary schistosomiasis: reconciling research effort with public health importance. // *Parasitology.*- 2009.- Oct;136(12):P.1593-610. Epub 2009.- Jul.- P. 23.
275. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. // *Am J Med.*- 2002.- 113(Suppl. 1A): P.14S-19S
276. Ronald A., Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. // *Int. J. Antimicrob. Agents.*- 2001.- 17 (4): P. 287-292

277. Rosenthal V.D., Maki D.G., Mehta A., Alvarez Moreno C., Leblebicioglu H., Higuera F., Cuellar L.E., Madani N., Mitrev Z., Duenas L., Ng J.A., Garcell H.G., Raka L. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002-2007, issued January 2008. *Am J Infect Control.*- 2008.- Jun 7.
278. Russell D.B., Roth N.J.. Urinary tract infections in men in a primary care population. // *Aust Fam Physician.*- 2001.- Feb.-30(2): P.177-9.
279. Saag M.S., Graybill R.J., Larsen R.A., Pappas P.G., Perfect J.R., Powderly W.G., Sobel J.D., Dismukes W.E. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. // *Clin Infect Dis.*- 2000.- Apr.-30(4):P.710-8.
280. Sabbatani S., Baldi E., Manfredi R., Chiodo F. Admission of foreign citizens to the general teaching hospital of Bologna, northeastern Italy: an epidemiological and clinical survey. // *Braz J Infect Dis.*- 2006,- Apr.-10(2):P.66-77.
281. Saint S., Lipsky B. A. Preventing catheter related bacteriuria: Should we? Can we? How? // *Arch Intern Med.*- 1999.- P. 159:800
282. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter related bacteriuria. // *AM J Infect Control.*- 2000.-28:P.68-75
283. Saint S., Scholes D., Fihn S.D. The effectiveness of a clinical practice guideline for the management of presumed uncomplicated urinary tract infection in women.// *American Journal of Medicine.*- 1999.- Vol. 106.- № 6. – P..636
284. Saldano D.D. Urinary tract infection: finding an answer when conventional testing is not helpful. // *Urol Nurs.*- 2008.- Aug.-28(4):P.267-8.
285. Santillo V. M., Lowe F. C. The management of chronic prostatitis in men PPwith HIV. *Curr. Urol. Rep.* -2006.- 4: P.313—319.