

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-06>

## Факторы риска инфекции мочевыводящих путей при нефролитиазе

**Э.Ф. Баринов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Х.В. Григорян**, кандидат медицинских наук,  
**Ю.Ю. Малинин**, кандидат медицинских наук  
 Донецкий национальный медицинский университет  
 им. М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика /  
 Украина  
**E-mail:** barinov.ef@gmail.com

**Цель.** Изучить влияние инфицирования слизистой оболочки лоханки и мочеточника на выраженность гематурии и воспаления у пациентов с нефролитиазом (НЛТ), установить факторы риска (ФР) и разработать адекватную модель прогнозирования инфекции мочевыводящих путей (ИМП).

**Материал и методы.** Проанализированы клинико-инструментальные и лабораторные данные 196 пациентов с НЛТ. Для прогнозирования риска ИМП при НЛТ использованы методы парного корреляционного анализа и построения моделей многофакторной линейной регрессии с использованием пакета EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Япония). Адекватность регрессионной модели оценивали по скорректированному показателю детерминации ( $R^2_{\text{adjusted}}$ ).

**Результаты.** Установлено, что при наличии ИМП возраст пациентов оказывает существенное влияние на выраженность микрогематурии при НЛТ. У пациентов с коморбидностью НЛТ и сахарного диабета типа 2 ИМП встречается чаще ( $p=0,027$ ), увеличивается количество эритроцитов в моче (на 66,3%;  $p=0,014$ ) и чаще проявляется макрогематурия ( $p=0,034$ ). Приведены доказательства, что размер и локализация конкрементов в лоханке и мочеточнике являются ФР возникновения ИМП у пациентов с НЛТ. При наличии конкрементов в лоханке  $\geq 50$  мм и в мочеточнике  $>10$  мм возникновение ИМП сопровождается увеличением выраженности микрогематурии. Построенная на основе исследованных факторных признаков диагностическая модель продемонстрировала высокую эффективность прогноза ИМП при НЛТ: площадь под кривой операционных характеристик  $AUC=0,892$  (95% доверительный интервал – ДИ – 0,768–0,963), чувствительность – 88,9% (95% ДИ 65,3–98,6) и специфичность – 90,0% (95% ДИ 73,5–97,9).

**Ключевые слова:** нефрология, урология, инфекционные заболевания, нефролитиаз, гематурия, инфекция мочевыводящих путей, прогнозирование рисков.

**Для цитирования:** Баринов Э.Ф., Григорян Х.В., Малинин Ю.Ю. Факторы риска инфекции мочевыводящих путей при нефролитиазе. Врач. 2021; 32 (10): 36–41. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-06>

Прогнозирование возникновения инфекции мочевыводящих путей (ИМП) при нефролитиазе (НЛТ) является актуальной задачей нефрологии

и урологии, учитывая связь ИМП с развитием и выраженностью гематурии [1]. Если микробиологическое исследование ИМП открывает возможность проведения эффективной антибиотикотерапии, то прогнозирование риска ИМП позволит осуществлять раннюю профилактику осложнений, связанных с НЛТ [2]. При таком подходе можно ожидать снижение тяжести пиелонефрита после уретероскопии и выраженности гематурии после проведения эндоскопического лечения [3]. К факторам риска (ФР) развития ИМП при НЛТ относят локализацию и размер камня [4], лейкопению [5], гидронефроз и сахарный диабет (СД) [6], женский пол [7]. Однако до настоящего времени нет ясности, какие ФР ИМП являются наиболее информативными для построения математических моделей, позволяющих выявлять лиц с высокой вероятностью развития инфекции в лоханке и мочеточнике при НЛТ, и, что не менее важно, оправдана ли необходимость такого моделирования, имея в виду значимость ИМП в развитии гематурии и воспаления?

Цель исследования – изучить влияние инфицирования слизистой оболочки лоханки и мочеточника на выраженность гематурии у пациентов с НЛТ, установить ФР и разработать адекватную модель прогнозирования ИМП.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании проанализированы клинико-инструментальные и лабораторные данные 196 пациентов с НЛТ: 92 мужчины (средний возраст –  $57,5 \pm 1,5$  года) и 104 женщины (средний возраст –  $57,2 \pm 1,4$  года). У 48 (24,5%) пациентов с НЛТ имела место коморбидность НЛТ и СД типа 2 (СД2). Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики НЛТ (сбор анамнеза, жалоб; физикальный осмотр; клинико-инструментальные исследования; УЗИ и компьютерная томография почек; микробиологический посев мочи; лабораторные исследования крови и мочи), что позволяло диагностировать фазу ремиссии и рецидива хронического обструктивного пиелонефрита (ХОПН). Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике ГОУ ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Для микробиологического исследования мочи использовали автоматический бактериологический анализатор VITEK 2XL. Для посева использовали 1 мкл мочи; оценка результатов проводилась через 48 ч инкубации. Количество бактерий  $\geq 10^5$  КОЕ/мл в утренней средней порции мочи рассматривалось как наличие ИМП. При анализе гемограммы определяли количество форменных элементов, лейкоцитарную формулу и абсолютное количество лейкоцитов.

Анализ крови выполнялся на гемоанализаторе ABX Pentra XL 80 HORIBA (Франция). Индикатором лейкоцитурии было увеличение количества лейкоцитов в моче  $>10$  на 100 клеток в поле зрения (п.з.), которое учитывалось при микроскопии осадка. Микрогематурию определяли при наличии  $\geq 3$  эритроцитов в поле зрения (э/п.з.) при микроскопии осадка мочи; при этом выделяли: легкую степень микрогематурии — 3–10 э/п.з., среднюю — 11–49 э/п.з. и тяжелую — 50–100 э/п.з. Макрогематурия диагностировалась, если количество эритроцитов составляло  $\geq 1/2$  поля зрения при микроскопии мочи. Концентрацию глюкозы оценивали глюкозооксидантным методом на спектрофотометре SPECORD-200 (Германия). У больных СД уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови определяли на аппарате BECKMAN COULTER AU 480.

Для статистического анализа использовали пакет программ EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Япония). Прогнозирование риска развития гематурии при НЛТ осуществлялось по сравнению с НЛТ без гематурии. Адекватность регрессионной модели оценивали по скорректированному показателю детерминации ( $R^2_{\text{adjusted}}$ ). Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака ( $\bar{X}$ ) или ее медианы (Me) и соответствующей стандартной погрешности (m). При анализе межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Уилкоксона (в случае отклонения закона распределения от нормального). Для выявления связи между признаками применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (R) или показатель ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 196 обследованных пациентов ИМП выявлена у 108 (55,1%). Основными патогенами, обнаруженными в моче, были *Enterococcus faecalis* (36,4%), *Klebsiella pneumoniae* (27,3%) и *Escherichia coli* (18,2%). Средний возраст пациентов с ИМП —  $55,9 \pm 1,7$  года (95% доверительный интервал — ДИ — 53,1–58,7 года), из них 32 пациента старше 65 лет ( $71,9 \pm 1,1$  года; 95% ДИ — 69,8–74,1 года). У 65 (60,2%) пациентов диагностирована фаза рецидива ХОПН, для которой характерна острая воспалительная реакция в мочевыводящих путях (МВП); у 43 (39,8%) — фаза ремиссии ХОПН, при которой в МВП имеет место хроническое воспаление. Ассоциация ИМП с гематурией обнаружена у 98 (90,7%) пациентов, из которых 29 (29,6%) были старше 65 лет. Микрогематурия ( $28,2 \pm 2,6\%$ ; 95% ДИ — 22,8–33,6%) выявлена у 68 (69,4%) больных, макрогематурия — у 30 (30,6%).

**Влияет ли наличие ИМП на выраженность гематурии?** Для ответа на этот вопрос необходимо проанализировать характеристики гематурии у пациентов с НЛТ при отсутствии ИМП, т.е. в тех случаях, когда моча стерильна по результатам микробиологического исследования. Данная когорта представлена 88 (44,9%) пациентами. Микрогематурия ( $16,6 \pm 1,6\%$ ; 95% ДИ — 13,3–19,9%) диагностирована у 77 (87,5%) пациентов, макрогематурия — у 11 (12,5%). Сопоставительный анализ показал, что при ассоциации НЛТ с ИМП: уровень микрогематурии выше на 69,9% ( $p=0,04$ ), чем при НЛТ, не осложненном ИМП; макрогематурия проявлялась чаще ( $p=0,015$ ). В исследовании [8] указывают на связь ИМП с гематурией. Причины этого явления следует искать в активации матричных металлопротеиназ (ММП) (в частности, ММП-9), участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса и стенки сосудов.

**Является ли возраст пациентов с НЛТ ФР развития ИМП?** В обследованной когорте было 125 пациентов моложе 65 лет ( $50,1 \pm 1,0$  года; 95% ДИ — 48,1–52,0 года), при этом у 77 (61,6%) выявлена ИМП, у 48 (38,4%) — инфекция в МВП отсутствовала. Контингент лиц пожилого возраста (старше 65 лет) представлен 71 пациентом (средний возраст  $71,7 \pm 1,0$  года; 95% ДИ — 69,5–73,8 года), из которых у 55 (77,5%) выявлена ИМП, у 16 (22,5%) — инфекция в МВП отсутствовала. Проведенный анализ показал, что у лиц пожилого возраста чаще ( $p=0,034$ ) выявлялась ИМП. Данный феномен связывают с возрастными изменениями иммунной системы, контактом с внутрибольничными патогенами, наличием множественных сопутствующих заболеваний и наличием ИМП в анамнезе [9].

**Отличается ли выраженность гематурии у пациентов с ИМП разных возрастных категорий?** Установлено, что у лиц старше 65 лет значения микрогематурии ( $23,3 \pm 3,7$  э/п.з. [95% ДИ — 15,8–30,7 э/п.з.] и  $47,0 \pm 7,6\%$  [95% ДИ — 21,3–62,9%]) примерно в 2 раза выше ( $p=0,009$ ), чем у пациентов моложе 65 лет. Частота макрогематурии не отличалась ( $p=0,111$ ): из 77 пациентов моложе 65 лет макрогематурия выявлена у 20 (26,0%); тогда как из 71 пациента старше 65 лет таковая выявлена у 10 (14,1%). Таким образом, при сочетании НЛТ с ИМП пожилой возраст пациентов является ФР усиления микрогематурии. В то же время у лиц пожилого возраста ФР повышенной гематурии является ИМП. Так, при отсутствии ИМП у лиц старше 65 лет с НЛТ выраженность гематурии была на 80,5% меньше ( $p=0,005$ ), чем у лиц такого же возрастного диапазона при наличии ИМП. У лиц старше 65 лет с НЛТ и ИМП частота макрогематурии была выше, чем у лиц пожилого возраста при отсутствии ИМП ( $p=0,038$ ). В этом контексте наличие ИМП является ФР повышенной гематурии у лиц пожилого возраста. На данный факт обращают внимание и в исследовании [10].

**Является ли СД2 ФР развития ИМП у пациентов с НЛТ?** У 121 (61,7%) пациента с НЛТ не был выявлен СД; средний возраст больных составил 55,7±3,1 года; уровень глюкозы в крови натощак – 5,2±0,2 ммоль/л. ИМП выявлена у 64 (52,9%) пациентов без СД; микрогематурия (27,2±3,0%; 95% ДИ 21,2–33,3%) – у 90 (74,4%); макрогематурия – у 31 (25,6%).

У 48 пациентов диагностирована коморбидная патология НЛТ и СД2: у 37 (77,1%) – легкая степень тяжести течения СД, уровень глюкозы крови натощак – 7,3±0,2 ммоль/л (95% ДИ – 7,0–7,6 ммоль/л); у 10 (20,8%) – средняя степень тяжести – 8,5±0,2 ммоль/л (95% ДИ 7,9–9,1 ммоль/л); у 1 (2,1%) – тяжелая. Ассоциация ИМП с СД2 обнаружена у 35 (74,5%) пациентов с НЛТ; у 13 (27,7%) пациентов с коморбидностью НЛТ и СД2 инфекция в МВП не выявлена. Проведенный анализ свидетельствует, что при СД2 чаще ( $p=0,027$ ) выявлялась ИМП. Сходной точки зрения придерживаются авторы [11], причем оказалось, что частота ИМП у женщин с СД выше, чем у мужчин с СД, и риск инфицирования МВП возрастает при недостаточно эффективном гликемическом контроле. Основной причиной частой ассоциации СД и ИМП считается ослабление иммунореактивности организма при неконтролируемой гипергликемии [12].

Микрогематурия диагностирована у 27 (56,2%) пациентов, макрогематурия – у 21 (43,8%). У пациентов с коморбидностью НЛТ и СД2 в анализе мочи выявлено большее количество эритроцитов (на 66,3%;  $p=0,014$ ), а также чаще встречалась макрогематурия ( $p=0,034$ ) по сравнению с пациентами с НЛТ без СД2, уровень глюкозы находился в диапазоне референсных значений. Таким образом, СД2 является ФР гематурии у лиц с НЛТ. Значимость данного ФР ранее обсуждалось [13] при создании моделей, позволяющих оценивать риски развития заболеваний почек, не связанных с СД.

**Влияет ли размер и локализация конкремента на выраженность микрогематурии и частоту развития ИМП?** У обследованных пациентов конкременты располагались в лоханке в 65 (33,2%) случаях и в мочеточнике – в 131 (66,8%). ИМП присутствовала у 37 (56,9%) пациентов с конкрементами в лоханке и у 71 (54,2%) больного с конкрементами в мочеточнике. ИМП отсутствовала у 28 (43,1%) пациентов с конкрементами в лоханке и у 60 (45,8%) пациентов с конкрементами в мочеточнике. При наличии ИМП размер конкрементов в лоханке был в 4,5 раза больше ( $p<0,001$ ), чем у пациентов без ИМП, соответственно 137,3±17,0 мм (95% ДИ – 70,4–204,2 мм) и 30,6±5,3 мм (95% ДИ – 19,8–41,5 мм). У 25 (76,6%) пациентов с ИМП размер конкрементов составлял 6–49 мм (27,2±2,2 мм; 95% ДИ – 22,7–31,7 мм), у 12 (32,4%) – ≥50 мм (212,4±48,4 мм; 95% ДИ – 110,3–314,6 мм). Обращают на себя внимание более высокие значения микрогематурии у пациентов с конкрементами в лоханке

при ИМП (на 98,5%;  $p=0,021$ ), чем при отсутствии таковой, соответственно 38,2±6,9% (95% ДИ – 23,8–82,5%) и 19,2±4,4% (95% ДИ – 10,1–28,4%). Частота макрогематурии не отличалась ( $p>0,05$ ): из 37 пациентов с конкрементами в лоханке и наличием ИМП макрогематурия выявлена у 15 (40,5%); из 28 больных с конкрементами в лоханке без ИМП макрогематурия выявлена у 9 (32,1%).

При наличии ИМП размер конкрементов в мочеточнике был в 2,7 раза больше ( $p<0,001$ ), чем у пациентов без ИМП, соответственно 40,9±5,5 мм (95% ДИ – 29,9–52,1 мм) и 14,9±1,8 мм (95% ДИ – 11,3–18,5 мм). У 25 (76,6%) пациентов с ИМП размер конкрементов составлял <10 мм (8,6±0,5 мм; 95% ДИ – 7,5–9,6 мм), у 46 (32,4%) – ≥10 мм (51,7±7,7 мм; 95% ДИ – 36,4–67,1 мм). Частота макрогематурии статистически значимо отличалась ( $p<0,001$ ): из 71 пациента с ИМП и конкрементами в мочеточнике макрогематурия выявлена у 22 (31,0%); из 60 пациентов без ИМП с конкрементами в мочеточнике макрогематурия выявлена у 8 (13,3%). Таким образом, размер и локализация конкрементов в лоханке и мочеточнике являются ФР возникновения ИМП у пациентов с НЛТ. Увеличение выраженности микрогематурии в лоханке при наличии конкрементов ≥50 мм и в мочеточнике >10 мм у пациентов с ИМП, вероятно, связано с большей площадью повреждения многослойного переходного эпителия слизистой оболочки МВП, который выполняет защитную функцию. Как следствие, возрастает микробная инвазия и усиливается местная воспалительная реакция, направленная на элиминацию микробов. При этом повреждение стенки сосудов и усиление выраженности гематурии, вероятно, является побочным эффектом компенсаторной реакции, сопровождающейся ремоделированием стенки сосудов при активации лейкоцитов в рыхлой волокнистой соединительной ткани. Подтверждением данной концепции могут быть следующие факты:

- белки плотного соединения (*zonula occludens* – ZO) имеют решающее значение для предотвращения бактериальной инвазии эпителиального барьера [14];
- при инфицировании МВП происходит снижение экспрессии белков межклеточного контакта ZO-1 в уротелии, а также молекул CD34, цитокератинов (СК20) и мускаринового рецептора типа 3 (M3). При устранении этих дефектов в эпителии слизистой оболочки пациентов путем инъекций плазмы богатой тромбоцитами (PRP) стало возможным предотвращать рецидивы ИМП;
- важным механизмом инвазии патогенов в стенку МВП является снижение миграции макрофагов в уротелий [15]. Причины этого явления связаны со снижением экспрессии ИМП и хемокинов, таких как CX3CL1;



- ремоделирование стенки сосудов связано с воспалением, при этом в эндотелии возрастает активность киназы, связанной с рецептором (IRAK-1) интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ) и повышается синтез цитокин-индуцированного хемоаттрактанта нейтрофилов (CINC-1) [16]. На связь проницаемости стенки капилляров с продукцией провоспалительных цитокинов обращают внимание в исследовании [17]. Установлено, что ИЛ1 $\beta$  усиливает связывание  $\alpha 5\beta 1$  интегрина с его лигандом фибронектином, при этом изменяется локализация белка плотного соединения клавина-5 в межклеточных контактах эндотелия. Блокада интегрина  $\alpha 5\beta 1$  снижает ИЛ1 $\beta$ -индуцированную трансэндотелиальную миграцию моноцитов периферической крови. Эти данные свидетельствуют, что ИЛ1 $\beta$ -индуцированное воспаление дестабилизирует плотные соединения между эндотелием, как следствие повышается проницаемость стенки сосудов, возрастает миграция клеток крови и происходит их накопление в периваскулярном пространстве. Белки внеклеточного матрикса обеспечивают структурную поддержку миграции лейкоцитов и воспроизводят множество сигналов, помогающих выполнять разнообразные функции лейкоцитов во время воспалительной реакции [18]. Так, активация лейкоцитов может быть связана с виментином, коллагеном IV типа и фибриногеном. В свою очередь, секреция лейкоцитами коллагеназы, ММП и фосфатаз приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса.

Исходя из сказанного, необходимо обсудить важный вопрос – **может ли лейкоцитурия быть индикатором ИМП?** Постановка такого вопроса связана с необходимостью увязать наличие ИМП с альтерацией слизистой оболочки, вызванной рекрутированными в ткань активированными лейкоцитами. При таком подходе можно оценить влияние инфекции на тяжесть воспалительной реакции, основными эффекторными клетками которой являются фагоциты (нейтрофилы и моноциты). В этой связи увеличение количества лейкоцитов в моче (>10 в п.з.) связано с двумя этапами:

- усиление проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла (нарушение гистогематического барьера) под влиянием активированных лейкоцитов. При этом возможно увеличение количества лейкоцитов в циркулирующей крови (лейкоцитоз – как отражение системной воспалительной реакции);
- деградация тканевых барьеров (межклеточного матрикса и многослойного переходного эпителия МВП) при миграции лейкоцитов из ткани в просвет лоханки и мочеточника.

В качестве *гипотезы* можно предположить, что развитие инфекции в слизистой оболочке при наличии конкрементов в МВП, как следствие нарушения барьерной функции многослойного эпителия при механическом воздействии конкрементов, провоцирует более выраженную системную защитную реакцию организма (лейкоцитоз) и местную реакцию (лейкоцитурию), по сравнению со случаями НЛТ, когда моча остается «стерильной».

У 135 (68,9%) пациентов с НЛТ количество лейкоцитов крови было  $\leq 10 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $7,3 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ; 95% ДИ –  $7,0-7,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ), из них у 50 (37%) больных подтверждена ИМП. У 61 (31,1%) пациента выявлен лейкоцитоз  $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $13,2 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ; 95% ДИ –  $12,2-14,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ), из них у 54 пациентов подтверждена ИМП. Таким образом, частота возникновения лейкоцитоза при наличии ИМП статистически значимо повышалась ( $p < 0,001$ ). Лейкоцитурия выявлена у 111 (56,6%) пациентов с НЛТ и ИМП: у 41 (36,9%) – легкая степень лейкоцитурии (11–15 лейкоцитов на 100 клеток) – в среднем  $13,8 \pm 0,2\%$  (95% ДИ –  $13,4-14,1\%$ ); у 45 (40,6%) – средняя (16–24 лейкоцитов на 100 клеток) –  $18,0 \pm 0,4\%$  (95% ДИ –  $17,1-18,9\%$ ); у 25 (22,5%) – выраженная ( $\geq 25$  лейкоцитов на 100 клеток) –  $42,8 \pm 4,6\%$  (95% ДИ –  $33,3-52,2\%$ ). Количество лейкоцитов в моче  $\leq 15$  в п.з. ( $10,2 \pm 0,7\%$ ; 95% – ДИ  $8,8-11,6\%$ ) выявлено у 41 пациента, из них у 12 (29,3%) подтверждена ИМП;  $> 16$  лейкоцитов в п.з. ( $29,5 \pm 2,5\%$ ; 95% – ДИ  $24,4-34,6\%$ ) – у 56 (80%) пациентов. Следовательно, частота выявления средней и выраженной степени тяжести лейкоцитурии при наличии ИМП статистически значимо возрастала ( $p < 0,001$ ). Таким образом, лейкоцитоз и лейкоцитурия отражают наличие инфекции в МВП.

С прикладной точки зрения представляется целесообразным создать модель риска развития ИМП. Для этих целей нами использовался метод построения и анализа многофакторных логистических моделей регрессии. В качестве ФР проанализированы исследованные факторные признаки. Для отбора значимых признаков использовался метод пошагового добавления/отбрасывания (Stepwise; при пороге включения признака –  $p < 0,1$ ; при пороге исключения признака –  $p > 0,2$ ). В результате анализа выявлены 3 признака, сильно связанных с возникновением ИМП при мочекаменной болезни – возраст, размер конкремента в мочеточнике и уровень гипергликемии. Логистическая модель регрессии, построенная на выделенных признаках – адекватная ( $\chi^2 = 101,4$  при 3-х степенях свободы;  $p < 0,001$ ). Кривая операционных характеристик этой модели изображена на рисунке. Площадь под кривой операционных характеристик модели  $AUC = 0,892$  (95% ДИ –  $0,768-0,963$ ) свидетельствует о сильной связи риска развития ИМП при НЛТ с указанными факторными признаками. Установлено, что риск ИМП у пациентов с НЛТ повышается ( $p = 0,019$ )

при увеличении возраста пациентов – отношение шансов (ОШ)=2,12 (95% ДИ – 1,65–6,22) на каждые 10 лет возраста (при стандартизации по размеру конкремента в мочеточнике и уровню гипергликемии). Выявлено возрастание ( $p=0,004$ ) риска ИМП у пациентов с НЛТ при увеличении размера конкремента в мочеточнике – ОШ=1,6 (95% ДИ – 1,19–2,15) на каждые 10 мм конкремента (при стандартизации по возрасту и уровню гипергликемии). Также обнаружено повышение ( $p<0,001$ ) риска ИМП у пациентов с НЛТ при увеличении гипергликемии – ОШ=1,23 (95% ДИ – 1,02–2,22) на каждую единицу роста данного показателя (при стандартизации возраста пациентов и размера конкрементов в мочеточнике). При выборе оптимального порога ( $Y_{crit}=0,789$ ) чувствительность построенной модели составляет 88,9% (95% ДИ – 65,3–98,6%), специфичность – 90,0% (95% ДИ 73,5–97,9%). Таким образом, разработанная модель риска развития ИМП при НЛТ продемонстрировала высокий процент эффективности прогноза при условии учета влияния основных факторов патогенеза НЛТ.

Сопоставить точность прогноза разработанной модели риска развития ИМП при НЛТ не представляется возможным в связи с отсутствием в литературе соответствующих моделей прогнозирования. Однако значимость AUC для модели на уровне 0,993 (0,750–0,920) указывает на отличную прогностическую силу. Тем не менее, имеет смысл обсудить возможные ФР, которые могут быть использованы для прогнозирования

ИМП. Так, в работе [3] для прогнозирования развития инфекции у пациентов с камнями мочеточника после уретероскопии использовали соотношение Th1/Th2-хелперов, а также содержание в крови ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ15; диагностическая чувствительность такой модели составила 97,4%. Т. Yang и соавт. [19] утверждают, что размер камня (ОШ=1,644;  $p=0,024$ ), содержание лейкоцитов в моче (ОШ=1,001;  $p=0,002$ ) и уровень сывороточного альбумина (ОШ=0,807;  $p=0,021$ ) связаны с развитием ИМП после литотрипсии. J.V. Southern и соавт. [7] для прогнозирования возникновения синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), сопровождающегося инфицированием МВП после литотрипсии, использовали следующие факторы: женский пол (ОШ=1,6), время оперативного вмешательства (ОШ=1,01) и положительный предоперационный посев мочи (ОШ=1,53). Проведенный [20] многофакторный логистический анализ показал, что нитрит мочи до операции (ОШ=10,570;  $p=0,025$ ), размер камня (ОШ=11,512;  $p=0,009$ ) и послеоперационная лейкопения крови (ОШ=0,009;  $p<0,001$ ) являются независимыми факторами уросептического шока. Таким образом, данные литературы подтверждают диагностическую значимость изученных нами ФР ИМП и обосновывают актуальность дальнейшего поиска информативных факторных признаков, связанных с возникновением ИМП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени причины и механизмы инфицирования слизистой оболочки МВП при НЛТ остаются мало изученными. Анализ возможных ФР микробной инвазии лоханки и мочеточника преследует конечную цель – разработку адекватной модели прогнозирования возникновения ИМП, позволяющей осуществлять раннюю профилактику осложнений связанных с НЛТ. Проведенное исследование показало:

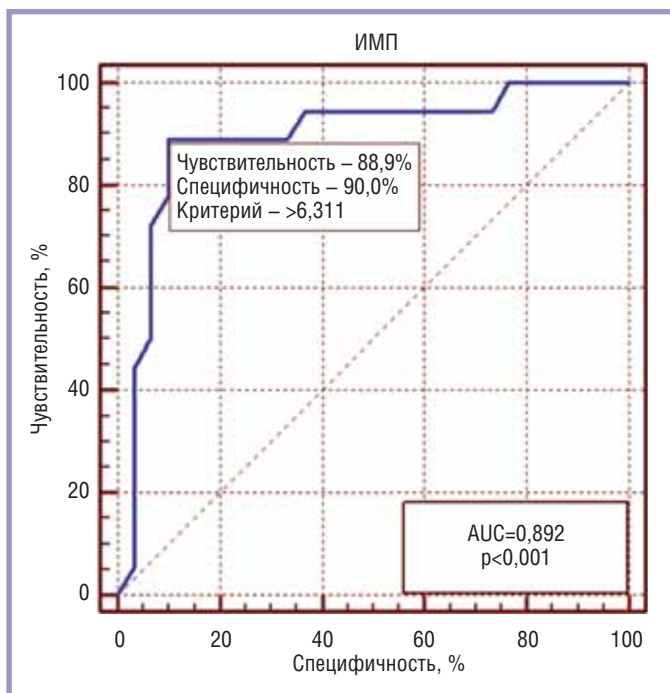
- при НЛТ, осложненном ИМП, возрастает выраженность микрогематурии и частота макрогематурии;
- возраст пациента, уровень гипергликемии и размер конкремента в мочеточнике являются значимыми ФР инфицирования МВП при НЛТ.

Построенная на основе исследованных факторных признаков диагностическая модель продемонстрировала высокий процент эффективности прогноза инфицирования МВП при НЛТ: площадь под кривой операционных характеристик  $AUC=0,892$  (95% ДИ – 0,768–0,963), чувствительность – 88,9% (95% ДИ – 65,3–98,6%) и специфичность – 90,0% (95% ДИ – 73,5–97,9%).

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Работа не имела спонсорской поддержки.*



ROC-кривая 3-факторной модели логистической регрессии прогнозирования риска развития ИМП при НЛТ  
The ROC curve of a triple logistic regression model for predicting the risk of UTI in NLT

## Литература/Reference

1. Wolfman D.J., Marko J., Nikolaidis P. et al. ACR Appropriateness Criteria® Hematuria. *J Am Coll Radiol.* 2020; 17 (5S): S138–S147. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.01.028
2. Chen D., Jiang Ch., Liang X. et al. Early and rapid prediction of postoperative infections following percutaneous nephrolithotomy in patients with complex kidney stones. *BJU Int.* 2019; 123 (6): 1041–7. DOI: 10.1111/bju.14484
3. Li Zh., Wang K.-Er., Zhou X.-L. et al. Preoperative Th1/Th2 and related cytokines: Prediction value in postoperative febrile UTI after ureteroscopy in patients with ureteral calculi. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28 (1): 125–32. DOI: 10.17219/acem/94157
4. MacCraith E., O’Kelly J., Ryan J. et al. Predictors of emergency department attendance following ureterorenoscopy for urolithiasis. *Ir J Med Sci.* 2020; 189 (4): 1445–9. DOI: 10.1007/s11845-020-02221-7
5. Yu-Jang Su, Hsiu-Wu Yang. Risk factors of mortality in patients with purple urine bag syndrome. *J Drug Assess.* 2019; 8 (1): 21–4. DOI: 10.1080/21556660.2019.1579727
6. López-de-Andrés A., Albaladejo-Vicente R., Palacios-Ceña D. et al. Time Trends in Spain from 2001 to 2018 in the Incidence and Outcomes of Hospitalization for Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (24): 9427. DOI: 10.3390/ijerph17249427
7. Southern J.B., Higgins A.M., Young A.J. et al. Risk Factors for Postoperative Fever and Systemic Inflammatory Response Syndrome After Ureteroscopy for Stone Disease. *J Endourol.* 2019; 33 (7): 516–22. DOI: 10.1089/end.2018.0789
8. Dune T.J., Kliethermes S., Mueller E.R. et al. Screening for Microscopic Hematuria in a Urogynecologic Population. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020; 26 (6): 382–6. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000733
9. Rodriguez-Mañas L. Urinary tract infections in the elderly: a review of disease characteristics and current treatment options. *Drugs Context.* 2020; 9: 2020-4-13. DOI: 10.7573/dic.2020-4-13
10. Ozgur B.C., Ekici M., Baykam M.M. et al. Efficiency and Safety of The Retrograde Intrarenal Surgery in Younger Compared to Elderly Patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020; 30 (5): 508–11. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.05.508
11. Ahmad Sh., Hussain A., Ali Khan M. et al. Diabetes mellitus and urinary tract infection: Causative uropathogens, their antibiotic susceptibility pattern and the effects of glycemic status. *Pak J Med Sci.* 2020; 36 (7): 1550–7. DOI: 10.12669/pjms.36.7.2881
12. Akash M.S.H., Rehman K., Fiayyaz F. et al. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol.* 2020; 202 (5): 953–65. DOI: 10.1007/s00203-020-01818-x
13. Jiang Sh., Wang Y., Zhang Zh. Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 143: 288–300. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.07.027
14. Mohanty S., Kamolvit W., Hertting O. Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during E. coli urinary tract infection. *Cell Tissue Res.* 2020; 380 (3): 669–73. DOI: 10.1007/s00441-019-03162-z
15. Yuan-Hong J., Jia-Fong J., Yung-Hsiang H. et al. Urothelial health after platelet-rich plasma injection in intractable recurrent urinary tract infection: Improved cell proliferation, cytoskeleton, and barrier function protein expression. *Low Urin Tract Symptoms.* 2020; 13 (2): 271–8. DOI: 10.1111/luts.12364

16. Summers L., Kangwants K., Rodriguez-Grande B. Activation of brain endothelial cells by interleukin-1 is regulated by the extracellular matrix after acute brain injury. *Mol Cell Neurosci.* 2013; 57: 93–103. DOI: 10.1016/j.mcn.2013.10.007
17. Labus J., Wöltje K., Stolte K.N. et al. IL-1 $\beta$  promotes transendothelial migration of PBMCs by upregulation of the FN/ $\alpha$ 5 $\beta$ 1 signalling pathway in immortalised human brain microvascular endothelial cells. *Exp Cell Res.* 2018; 373 (1–2): 99–111. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.10.002
18. Bhan C., Dash S.P., Dipankar P. et al. Investigation of Extracellular Matrix Protein Expression Dynamics Using Murine Models of Systemic Inflammation. *Inflammation.* 2019; 42 (6): 2020–31. DOI: 10.1007/s10753-019-01063-5
19. Yang T., Liu Sh., Hu J. et al. The Evaluation of Risk Factors for Postoperative Infectious Complications after Percutaneous Nephrolithotomy. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 4832051. DOI: 10.1155/2017/4832051
20. Fan J., Wan Sh., Liu L. et al. Predictors for uroseptic shock in patients who undergo minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2017; 45 (6): 573–8. DOI: 10.1007/s00240-017-0963-4

## RISK FACTORS FOR URINARY TRACT INFECTION IN NEPHROLITHIASIS

Professor **E. Barinov**, MD; **Kh. Grigoryan**, Candidate of Medical Sciences;

**Yu. Malinin**, Candidate of Medical Sciences

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic / Ukraine

**Objective:** to investigate the impact of renal pelvic and ureteral mucosal infection on the severity of hematuria and inflammation in patients with nephrolithiasis (NLT), to establish risk factors (RFs), and to develop an adequate model for predicting urinary tract infection (UTI).

**Subjects and methods.** The clinical, instrumental, and laboratory data were analyzed in 196 patients with NLT. Methods for pair correlation analysis and for construction of multivariate linear regression models using the EZR v package 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) were applied to predict the risk of UTI in NLT. The adequacy of the regression model was assessed using the adjusted coefficient of determination (adjusted R-squared value ( $R^2_{adjusted}$ )).

**Results.** In the presence of UTI, the age of patients was established to have a significant impact on the severity of microhematuria in NLT. In patients with comorbidity of NLT and type 2 diabetes mellitus, UTI was found more frequently ( $p=0.027$ ), the count of red blood cells in urine increased by 66.3% ( $p=0.014$ ), and gross hematuria was more common ( $p=0.034$ ). There was evidence that the size and localization of calculi in the renal pelvis and ureter were RFs for UTI in patients with NLT. The occurrence of UTI in the presence of renal pelvic (>50-mm) and ureteral (>10-mm) calculi was accompanied by the increasing severity of microhematuria. The diagnostic model based on the studied factorial signs demonstrated the high effectiveness of UTI prediction in NLT: the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) was 0.892 (95% confidence interval (CI), 0.768–0.963); the sensitivity was 88.9% (95% CI, 65.3–98.6), and the specificity was 90.0% (95% CI, 73.5–97.9).

**Key words:** nephrology, infectious diseases, nephrolithiasis, hematuria, urinary tract infection, risk prediction.

**For citation:** Barinov E., Grigoryan Kh., Malinin Yu. Risk factors for urinary tract infection in nephrolithiasis. *Vrach.* 2021; 32 (10): 36–41. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-06>

**Об авторях/About the authors:** Barinov E.F. ORCID: 0000-0002-8070-2242