

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ВЫБОРЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Ф.М. Аюпова, Ф.Б. Миродилова, У.Х. Солиева
Ташкентская медицинская академия

Каждая третья беременная переносит эпизод инфекции мочевыводящих путей. Оптимизации лечения неосложненного цистита и бессимптомной бактериурии неразрывно связана с проблемой роста резистентности микрофлоры к антимикробным препаратам. Фосфомицина трометамол является идеальным препаратом первой линии в лечении бессимптомной бактериурии и острого цистита беременных.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – одни из самых распространенных инфекционных заболеваний, которые встречаются в амбулаторной и внутрибольничной урологической практике. Причиной до 90% случаев всех ИМП являются бактерии семейства Enterobacteriaceae, а также *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*. В свою очередь *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.*, дифтероиды, лактобациллы, анаэробы практически не вызывают ИМП, хотя также колонизируют кожу, слизистую оболочку прямой кишки и влагалища. Необходимо отметить, что в настоящее время редко регистрируется моноинфекция ИМП. Возникают также трудности с идентификацией организмов, которые во многом обусловлены распространением протопластов и L-форм микроорганизмов, более устойчивых к антибактериальной терапии и не растущих на обычных питательных средах [11].

В результате преобладания вирулентности этиологического инфекционного фактора над защитными механизмами мочевыводящей системы развивается ИМП. Для возникновения ИМП кроме присутствия инфекционного возбудителя, также необходимо наличие структурных, морфологических и функциональных изменений в органах мочевыводящей системы.

Так, слизистая оболочка мочевого пузыря имеет множество механизмов, защищающих ее от проникновения инфекции. К ним относятся фагоцитарная активность слизистой мочевого пузыря, гидродинамическая защита, ночное концентрирование мочи, антиадгезивное действие мукополисахаридного слоя уротелия, выработка слизи периуретральными железами с бактерицидными свойствами, высокая осмолярность мочи, смывание эпителиальных клеток мочевого пузыря, антибактериальная активность некоторых ингредиентов мочи. Очищение мочевой системы происходит методом поверхностного тока сверху вниз. Мочевой пузырь очищается от микрофлоры путем регулярного ее смывания и удаления с мочой. При нарушениях мочеиспускания (прерывистое, неполное опорожнение, произвольная задержка) наблюдается недостаточное «вымывание» микробов из мочевого пузыря. Естественным барьером для проникновения микроорганизмов из мочеиспускательного канала в мочевой пузырь является регулярное достаточно интенсивное его опорожнение при скорости движения мочевого потока по уретре, равной 180-310 см/сек., чем достигается быстрое механическое очищение уретры от бактериальной флоры (В. С. Рябинский, В. Ф. Садин, 1976). Считается, что при несостоятельности этих защитных механизмов возникает цистит. Во время беременности развиваются физиологически обоснованные препятствия для нормального опорожнения мочевого пузыря за счет механического препятствия в виде увеличенной в размере беременной матки, что при определенных условиях может также приводить к активации ИМП. При неповрежденном эпителии с нормальной функцией детрузора

проникшие в мочевой пузырь микроорганизмы не приводят к возникновению цистита и выделяются в течение 3 дней

Поскольку женская уретра значительно короче и шире мужской (длина от 3 до 5 см, ширина около 1 см), у женщин чаще возникают острые и хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря и вышележащих отделов мочевых путей. Наружное отверстие уретры открывается в преддверии влагалища, где присутствует микробная флора, что способствует попаданию бактерий из влагалища. Частому инфицированию мочевого пузыря и развитию цистита способствует турбулентность уродинамики в мочевом пузыре и уретре при мочеиспускании. Обратное давление, возникающее при переходе мочи из более широкой начальной части уретры в более узкую - конечную, приводит к возврату первых порций мочи в мочевой пузырь и, тем самым, к его инфицированию бактериальной флорой уретры. Затем процесс становится восходящим, в развитии чего важную роль играет пузырно-мочеточниковый рефлюкс [1].

Персистенции бактериурии способствуют также особенности происходящих в организме женщины при беременности изменений: дефекты местных защитных механизмов (недостаточная выработка нейтрализующих антител) и глюкозурия, способствующая ускорению бактериального роста. Следует учитывать и свойства микроорганизмов с определенной вирулентностью (адгезины, гемолизин и др.).

По данным последних международных мультицентровых исследований, среди всей микрофлоры, выявляющейся при бактериологическом исследовании пациентов с ИМП, кишечная палочка в клинически значимых концентрациях регистрируется в 75-90% случаев [8].

Escherichia coli – это наиболее представленная часть нормофлоры, которая в норме способствует стимуляции иммунореактивности организма за счет постоянного раздражения системы локального иммунитета [10]. Однако при снижении популяции и ослаблении протекторных свойств облигатных сахаролитических микробов концентрация клеток *Escherichia coli* может резко увеличиваться, проявляя целый ряд патогенных свойств [5].

Уропатогенные штаммы *E. coli* способны формировать биопленки (микроколонии) на слизистой оболочке мочевого пузыря и внутри эпителиальных клеток. Бактерии, формирующие биопленку, значительно отличаются от планктонных (свободно плавающих) микробных клеток, они более устойчивы к факторам окружающей среды, антибиотикам. Биопленки при электронной микроскопии имеют вид гладких коконообразных выпячиваний на поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря, внутри которых располагаются встроенные в цитоплазматический матрикс бактерии. Микроорганизмы, образующие биопленку, обладают устойчивостью (рефрактерностью) к 3-10-дневным курсам антимикробной терапии [4].

К ИМП беременных относятся:

1. Бессимптомная бактериурия (ББ).
2. Острый цистит (у беременных не разделяют с уретритом).
3. Острый пиелонефрит.
4. Рецидивирующие ИМС (только во время беременности).

Каждая третья беременная переносит эпизод инфекции мочевыводящих путей. Кратко охарактеризуем несколько факторов риска, предрасполагающих к развитию инфекции мочевыводящих путей во время беременности [7].

Во-первых, анатомо-физиологические особенности женского организма (короткая и широкая уретра, близость уретры к естественным резервуарам инфекции – прямой кишке, влагалищу и «вагинализация» уретры). Во-вторых, нарушение уродинамики, обусловленное:

гипотонией и дискинезией/гипокинезией мочевыводящих путей вследствие нарастания концентрации эстрадиола, других эстрагенов и прогестерона, а также повышением концентрации глюкокортикоидов;
развитием пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса;
механическим сдавлением во второй половине беременности мочеточников увеличенной и ротированной вправо маткой и расширенными яичниковыми венами;
ослаблением в конце беременности сфинктера уретры.

В-третьих, изменение свойств мочи, проявляющееся щелочной реакцией вследствие бикарбонатурии на фоне свойственной беременности возрастания скорости клубочковой фильтрации. В-четвертых, различные гинекологические заболевания преимущественно инфекционного генеза и различные заболевания почек и мочевыводящих путей (врожденные аномалии развития, хронический гломерулонефрит, наследственные нефриты, диабетическая нефропатия, интерстициальный нефрит, трансплантированная почка, поражение почек при системных васкулитах и т.д.). Кроме того, ранее перенесенные эпизоды инфекции мочевыводящих путей. В-пятых, генетическая предрасположенность. Иммунная система человека распознает микробные или вирусные частицы с помощью специальных рецепторов, среди которых важнейшая роль принадлежит так называемым связывающим кишечную палочку Toll-like-рецепторам (TLRs), расположенным в различных отделах нефрона.

По определению Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA), ББ – это изолированная бактериурия в образце мочи, полученном в условиях, исключающих контаминацию, при отсутствии симптомов мочевого инфекции [12].

По данным IDSA, наиболее типичным микроорганизмом, выделяемым у женщин с ББ является *Escherichia coli*. Часто встречаемыми являются и другие энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*), стрептококк группы В и *Gardnerella vaginalis*. Лица с постоянными мочевыми устройствами имеют полимикробную бактериурию, часто включающую *Pseudomonas aeruginosa*, *P. mirabilis*, *Providencia stuartii* и *Morganella morganii* [3, 17, 18].

У беременных женщин антибактериальная терапия ББ в течение беременности снижает риск развития пиелонефрита на 20–35%, а также процент преждевременных родов и внутриутробной гипотрофии плода [12].

Актуальность данной проблемы заключается в высокой частоте рецидивов бессимптомной бактериурии после элиминации бактерий, что является основанием для поиска очагов инфекции, выработки новых подходов к лечению и разработки профилактических мероприятий.

Целью лечения является эрадикация возбудителя. При выборе антимикробного препарата следует учитывать его безопасность для плода (критерии FDA*), низкий уровень антибиотикорезистентности в отношении основных возбудителей в регионе, длительность сохранения концентрации антибиотика в моче, срок беременности. Лечение целесообразно проводить после 10–12 недель беременности (изза возможного тератогенного влияния препарата).

По данным литературы, острый цистит встречается у 1—2% беременных, составляя от 20 до 40% случаев в структуре инфекций нижних отделов мочевыводящих путей [23].

Острый цистит возникает обычно внезапно, через некоторое время после переохлаждения или воздействия другого провоцирующего фактора. Основные его симптомы — частые и болезненные мочеиспускания, дискомфорт и боль в надлобковой области, усиливающиеся при пальпации и наполнении мочевого пузыря, пиурия (лейкоцитурия). Помимо пиурии при остром цистите возможна макроскопическая и микроскопическая гематурия, которая, как правило, терминальная (в конце акта мочеиспускания), связана с травматизацией воспаленной слизистой оболочки шейки мочевого пузыря в конце акта мочеиспускания. Неосложненный цистит не оказывает существенного влияния на течение беременности, однако он может свидетельствовать о начальных проявлениях пиелонефрита, мочекаменной болезни, инфекционных поражений половых органов [2].

Вопрос об оптимизации лечения неосложненного цистита неразрывно связан с проблемой роста резистентности микрофлоры к антимикробным препаратам. Современные стандарты по лечению инфекционных заболеваний требуют обязательной идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам, по крайней мере, эмпирической терапии должен предшествовать забор материала для бактериологического исследования. При неосложненном цистите это правило нередко игнорируется по разным причинам, в том числе экономическим соображениям. Вместе с тем данные о чувствительности уропатогенов к антибиотикам необходимы в первую очередь для создания современных, оптимальных рекомендаций по лечению неосложненного цистита.

Адекватная терапия, назначаемая во втором триместре беременности с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам, уменьшает риск развития пиелонефрита в поздние сроки беременности, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода, рождения ребенка с низкой массой тела, а также неонатальной смертности.

Резистентность к антибактериальным препаратам является одной из главных проблем в лечении инфекции мочевых путей. В особенности это касается тех уропатогенов, антибиотикочувствительность которых постоянно изменяется [24]. В частности, появление уропатогенов, нечувствительных к фторхинолонам (чаще всего *E. Coli*), продуцирующих расширенный спектр бета-лактамаз, существенно сужает возможности лечения ИМП [19].

Получаемые данные в проспективных фармакоэпидемиологических исследованиях должны создавать основу для выбора эмпирической антимикробной терапии в случае острого цистита. Об увеличении резистентности кишечной палочки сообщалось во многих регионах по всему миру. Одним из главных факторов риска развития ИМП с резистентными микроорганизмами является недавнее применение антимикробного препарата широкого спектра действия [16].

В лечении ИМП важным аспектом являются фармакокинетические свойства антибиотиков, предпочтение отдается препаратам, обладающим высокой экскрецией с мочой. Это особенно актуально у больных неосложненным циститом, когда микроорганизмы находятся преимущественно в мочевом пузыре, а не в тканях организма.

В ситуации нарастающей резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам все большее значение приобретает поиск новых путей применения хорошо известных АБ.

Препаратом выбора при лечении бессимптомной бактериурии беременных и острого неосложненного цистита начиная со второго триместра беременности, является фосфомицина трометамол «Фосфомед» (WorldMedicinellaç San. veTic. A.Ş.", Turkey),

который представляет собой производное фосфоновой кислоты и является природным антибиотиком с широким спектром антибактериального действия. Фосфомед обладает бактерицидным эффектом за счет, во-первых, торможения начальных этапов синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий и, во-вторых, препятствия адгезии уропатогенных штаммов к клеткам эндотелия мочевыводящих путей. Для него характерно отсутствие перекрестной устойчивости с другими антибиотиками.

Фосфомицин — гидрофильный термостабильный АБ широкого спектра действия, с небольшой молекулярной массой, незначительным связыванием с белками крови и хорошим проникновением в ткани организма. Несмотря на то, что фосфомицин известен с 1969 года, он сохранил высокую антимикробную активность против проблемных патогенов, включая метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus spp.* [13] и грамотрицательные бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра [14].

Фосфомицин является надежным активным препаратом в лечении инфекций, вызванных Enterobacteriaceae, продуцирующих БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра), особенно *Escherichiacoli*. Эти данные могут быть полезны при выборе тактики терапии внебольничных инфекций мочевых путей, ассоциированных с БЛРС, в основном *Escherichia coli* [15]. Пероральный однократный прием фосфомицина трометамола является эффективным средством в лечении неосложненных инфекций мочевых путей [20]. Прочие традиционные эмпирические схемы с использованием фторхинолонов и котримоксазола могут быть неэффективны против патогенов, продуцирующих БЛРС [21].

Экспериментально [22] было установлено, что препарат ингибирует основной этап синтеза пептидогликана клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий, доказана способность фосфомицина трометамола угнетать адгезию патогенных микроорганизмов к эпителию мочевых путей. Фосфомицин оказывает эффективное бактерицидное действие на аэробные микроорганизмы, а также угнетает штаммы бактерий, продуцирующих β -лактамазу [6].

Цель исследования

Оценить эффективность фосфомицина в лечении ИМП у беременных женщин.

Материалы и методы

Исследование проводили на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ТМА: в родильном комплексе №9 г.Ташкента.

В исследованиях принимали участие 50 женщин в возрасте от 18 до 40 лет во II и III триместре беременности, из которых в I группу вошли женщины с бессимптомной бактериурией (n=25) и 25 женщин (n=25) с острым неосложненным циститом составили II группу.

Критериями включения в I группу были: беременность (2-3 триместр), выделение 10^5 и более бактерий в 1 мл мочи в двух пробах, отсутствие клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей. Критериями включения во II группу были: беременность (2-3 триместр), жалобы на дизурию, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию и надлобковые боли, лейкоцитурия в анализах мочи, при отсутствии системной воспалительной реакции организма по данным клинического анализа крови и выраженной протеинурии.

Всем женщинам проводилось общепринятое клиническое обследование, включая бактериологическое исследование мочи с помощью стандартных тест систем. Диагноз

бессимптомной бактериурии ставили при выделении из проб мочи возбудителя в клинически значимых концентрациях равных или более КОЕ/мл в образце средней порции мочи.

Острый неосложненный цистит устанавливали на основании жалоб (дизурии, учащенного мочеиспускания, императивных позывов к мочеиспусканию и надлобковой боли) и в лабораторных исследованиях, таких как тест на лейкоцитарную эстеразу / нитриты, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, отмечались лейкоцитурия ≥ 10 лейкоцитов/ мм^3 (100%), бактериурия — 10^4 КОЕ/мл (10^4 – 10^5 КОЕ/мл) бактерий в средней порции мочи (100%), эритроцитурия (84%) и нитриты в моче (48%) при отсутствии системной воспалительной реакции организма по данным клинического анализа крови и выраженной протеинурии.

Всем женщинам I и II назначалась монотерапия по 3,0 г Фосфомеда, разведенного в 100 мл воды, вечером перед сном однократно с предварительным опорожнением мочевого пузыря.

О клинической и микробиологической эффективности лечения судили по динамике симптомов заболевания, лабораторных показателей, состояния микрофлоры мочи, наличию рецидивов заболевания при месячном мониторинге. Оценка клинико-лабораторных показателей проводилась до начала терапии, через 7 дней после ее окончания и на 30-й день после окончания лечения.

Результаты и обсуждение

Основными жалобами у представительниц II группы, включенных в исследование, были дизурия и поллакиурия (100%), болезненность и тяжесть в нижних отделах живота (88%), резкие позывы к мочеиспусканию и недержание мочи (72%), макрогематурия (44%). При этом в лабораторных исследованиях (тест на лейкоцитарную эстеразу / нитриты, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко) отмечались лейкоцитурия ≥ 10 лейкоцитов/ мм^3 (100%), бактериурия — 10^4 КОЕ/мл (10^4 – 10^5 КОЕ/мл) бактерий в средней порции мочи (100%), эритроцитурия (84%) и нитриты в моче (48%),

Основным возбудителем гестационного цистита у обследованных беременных является *Escherichia coli*, она выявлена в посевах мочи у 17 (68%) пациенток, на втором месте по распространенности оказалась *Corynebacterium spp.*, которая высеялась у 4 беременных (16%), третьими по количеству выявляемых штаммов оказались *Enterococcus faecalis* у 2 беременных (8%) и *Staphylococcus epidermidis* выявлен в посевах мочи у 2 беременных (8%).

Микробиологическое исследование мочи в группах было проведено на 7-й и 30-й день после окончания терапии. Выявлено, что в I группе микробиологическая санация (стерильные посева мочи) выявлена у 100% беременных.

У беременных II группы, принимавших Фосфомед, клиническое излечение (исчезновение симптоматики острого цистита) зарегистрировано у 24 (96%) пациенток.

Количество лейкоцитов в анализах мочи в процессе терапии в II группе снизилось до нормальных значений у 96% беременных.

Аналогичная динамика лабораторных показателей прослеживалась для эритроцитов и нитритов. Нитритурия исчезла после терапии у всех беременных II группы.

Бактериологическое исследование после приема препарата Фосфомед показало его высокую эффективность в обеих группах, так в I группе обследованных не наблюдалось роста микробной флоры ни в одном из образцов мочи. Во II группе только у 1 женщины наблюдались невыраженные симптомы неосложненного цистита в виде дизурии и

лейкоцитурии в анализах мочи. При этом в обеих группах не отмечалось побочных эффектов.

Заключение

Проведенные клинические наблюдения позволяют сделать вывод об эффективности препарата Фосфомед в лечении острых инфекций нижних отделов мочевыводящих путей у беременных.

Фосфомицина трометамол является идеальным препаратом первой линии в лечении бессимптомной бактериурии и острого цистита беременных. Он обладает необходимым спектром антимикробной активности, минимальной резистентностью первичных уропатогенов, а также обладает бактерицидной активностью. Таким образом, Фосфомед может быть рекомендован в широкую клиническую практику для лечения беременных женщин с различными вариантами инфекций мочевого тракта во II и III триместрах беременности.

Литература:

1.Бут-Гусаим Л. С. Беременность и бессимптомная бактериурия / Л. С. Бут Гусаим, А. Н. Нечипоренко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5 (23). – С. 246-248.

Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / под ред. Г.Т. Сухих. М.: 2009. 432 с. [Beremennost' i rody pri zabolevaniyah mochevyvodjashhih organov / pod red. G.T. Suhih. M., 2009. 432 s. (in Russian)]

Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины. Инфекции и антимикробная терапия. 2003;5 (3):135–140.

Винник Ю.С., Перьянова О.В., Онзуль Е.В., Теплякова О.В. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы. Новости в хирургии. 2010; 18 (6): 115–25

Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія / за ред. акад. В. П. Широбокова. – Вид. 2-е. – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 952 с.

Мумладзе Э.Б., Захарова И.Н., Данилова И.Е., Калинина М.В., Хиндинская М.С. Микробиологическое обоснование применения Монурала при инфекциях мочевыводящих путей у детей. Тезисы докладов «Человек и лекарство», Москва, 2000

Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Панов В.О. и др. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / под ред. Г.Т. Сухих. М.: Пресс-меню, 2009.

8.Урологические инфекции / под. ред. N. Grabe. – Европейская ассоциация урологов, 2011.

9.Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (1): 51–8.

Широбоков В. П. Микробная экология человека / В. П. Широбоков, Д. С. Янковский, Г. С. Дымент. – К.: ООО «Червона Рута-Турс», 2010. – 336 с.

Яковлев С.В., Деревянко И.И. Какие антибиотики действительно нужны для лечения урогенитальных инфекций? // Consilium medicum. 2004. № 1. С. 40–45.

NicolleLE, BradleyS, ColganRetal. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. ClinInfectDis. 2005;40 (5):643–654.

Falagas M.E., Roussos N., Gkegkes I.G., Rafailidis P.I., Karageorgopoulos D.E. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug

resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18:921-44.

Falagas M.E., Kanellopoulou M.D., Karageorgo-poulos D.E., et al. Antimicrobial susceptibility of multi-drugresistant Gram-negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:439-43.

Rodríguez-Baño J., Navarro M.D. Extended-spectrum betalactamases in ambulatory care: a clinical perspective // *Clin. Microbiol. Infect.* 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 104–110.

Walker E, Lyman A, Gupta K et al. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *ClinInfectDis*, 2016, 63: 960.

Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis*, 2007, 45: 273.

McGready R., Wuthiekanun V., Ashley E.A. et al. Diagnostic and Treatment Difficulties of Pyelonephritis in Pregnancy in Resource-Limited Settings // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010. V.83, No.6. P.1322-1329.

Zahar JR, Lortholary O, Martin Cet al. Addressing the challenge of extended-spectrumblactamases. *CurrOpinInvestigDrugs*2009;10: 172 – 80.

Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology, 2008. // www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/The%20Management%20of%20Male%20Urinary%20and%20Genital%20Tract%20Infections.pdf.

Falagas M.E., Karageorgopoulos D.E. Extended-spectrum β -lactamaseproducing organisms // *J. Hosp. Infect.* 2009. Vol. 73. № 4. P. 345–354.

Minassian M.A., Williams J.D. The clinical pharmacology of fosfomycin trometamol. *Rev Contemp Pharmacother*, 1995, vol. 6, N2, p. 45–54.

Никонов А.П. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. *Гинекология*. 2003; 5 (1): 35.

Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am*2003;17: 243 – 59.