

Современные представления об антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций мочевых путей

О.Д. Никитин

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В статье приведены данные исследования клинической и бактериологической эффективности и безопасности препарата Браксон (тобрамицин) при лечении нозокомиальных инфекций мочевых путей (НИМП). В соответствии с полученными результатами продемонстрирована целесообразность назначения данного антибактериального препарата у больных, мочевые пути которых инфицированы *Pseudomonas aeruginosa*. Согласно показателям лабораторных исследований антимикробной активности препарата Браксон, его эффективность составляет 78,9%. Клинический эффект от проводимой терапии при высоком уровне безопасности отметили 94,7% больных, что позволяет рекомендовать Браксон при НИМП в качестве монотерапии.

Ключевые слова: нозокомиальная инфекция мочевых путей, синегнойная палочка, антибактериальная терапия.

По определению ВОЗ, нозокомиальная инфекция – это любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его обращения в больницу за лечебной помощью или пребывания в ней (лат. nosocomium – больница, греч. nosokomeo – ухаживать за больным).

В зависимости от различных факторов, число госпитализированных пациентов, у которых развиваются нозокомиальные инфекции, колеблется от 3% до 5%. Нозокомиальные инфекции являются четвертой по частоте причиной летальности в США (после заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсультов). Так, по данным специалистов Центра по контролю и профилактике заболеваний, у 2 млн пациентов, госпитализированных в стационары США в 1998 г., развились нозокомиальные инфекции [4].

Нозокомиальные инфекции мочевых путей (НИМП), на долю которых приходится примерно 40% всех нозокомиальных инфекций, занимают лидирующее положение. Примерно в 80% случаев их развитие связано с использованием мочевых катетеров и дренажей [6].

В настоящее время более 70% возбудителей всех НИМП приходится на долю грамотрицательных микроорганизмов, из которых доминирующим является *E.coli*. По данным многоцентрового исследования грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, на долю кишечной палочки приходилось 33,1% всех выделенных штаммов, *P.aeruginosa* – 18%, *K.pneumoniae* – 14,4%. Из других возбудителей следует отметить *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus sp.*, *Acinetobacter spp.* [9].

По результатам многоцентровых национальных и международных исследований, уже более 10 лет *Pseudomonas aeruginosa* выступает в качестве одного из наиболее частых возбудителей госпитальных инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии [3]. Частоту развития синегнойной инфекции во многом определяют нозологической структурой пациентов, тяжестью их исходного состояния, распространенностью инвазивных процедур, количеством больных, нуждающихся в длительной респираторной поддержке, катетеризации мочевого пузыря или проведении длительной инфузионной терапии.

По данным одного из исследований (С.П. Пасечников и соавторы, 2016), *P. aeruginosa* определяется у 5% больных урологического стационара (табл. 1) [1].

Необходимость обсуждения проблемы антибактериальной терапии инфекций, вызываемых данным микроорганизмом, наряду с их высокой распространенностью, связана также с ростом его резистентности практически ко всем из используемых в широкой практике антибиотикам, трудностями эрадикации из тканей и высокой летальностью.

В отличие от подавляющего большинства представителей своего рода синегнойная палочка обладает многочисленными факторами вирулентности. Патогенность синегнойной палочки детерминирована способностью к инвазии и персистенции в тканях, а также к цитотоксическому эффекту и стимуляции генерализованной воспалительной реакции. Факторами, непосредственно влияющими на формирование локального и системного воспаления, являются липополисахарид, экзотоксин S,

Таблица 1

Видовой спектр возбудителей, выделенных из мочи больных с инфекциями мочевых путей урологических отделений АГКБ г. Киева [1]

Микроорганизм	Количество выделенных возбудителей	
	Абс. число	%
<i>Esherichia coli</i>	148	46,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	5,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	52	16,4
<i>Enterococcus spp.</i>	30	9,5
<i>Enterobacterspp.</i>	18	5,7
<i>Klebsiella spp.</i>	24	7,5
<i>Citrobacter spp.</i>	2	0,6
<i>Proteus spp.</i>	28	8,8
Всего	318	100

флагеллин, нитратредуктаза, пиоцианин, фосфолипаза С. Большинство из них инициируют секрецию ключевого провоспалительного медиатора – фактора некроза опухоли (TNF), а фосфолипаза наряду с этим способствует либерации IL-1; IL-6; γ -интерферона из моноцитов, полиморфноядерных нейтрофилов и Т-лимфоцитов [2, 5]. У *P. aeruginosa*, как и у других грамотрицательных бактерий, описана система экскреции III типа (своеобразный «молекулярный шприц»), обеспечивающая выведение экзоэнзимов из внутренней среды бактериальной клетки, их транслокацию внутрь эукариотической клетки непосредственно к мишеням. К веществам, выделяемым данной системой у синегнойной палочки, относятся экзотоксины (ExoS; ExoT; ExoY; ExoU) [7].

Непосредственные внутриклеточные эффекты под действием экзотоксинов заключаются в ингибировании синтеза ДНК, стимуляции апоптоза, изменении клеточной формы, потере способности к локальной адгезии. Доказано, что секреция указанных экзотоксинов сопровождается снижением системного артериального давления и развитием септического шока. Популяции *P. aeruginosa* – гетерогенны с позиций способности к синтезу и секреции факторов токсичности (различные штаммы этого микроорганизма обладают разной токсичностью) [12]. По-видимому, на экспрессию факторов вирулентности оказывают влияние условия внешней среды и процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий, а также плотность популяции последних [3].

Одним из механизмов, диктующих экспрессию факторов вирулентности, служит присущий синегнойной палочке феномен кооперативной чувствительности («Quorum sensing»). Его суть заключается в модификации физиологических функций бактерий при изменении их численности в результате продукции внеклеточных сигнальных молекул (аутоиндукторов), их детекции и формирования ответной реакции нового качества. Под контролем данной системы находится синтез всех экзотоксинов, а также образование биопленки. Блокада механизмов реализации феномена кооперативной чувствительности у *P. aeruginosa* приводит к выраженному снижению вирулентности [8].

P. aeruginosa обладает способностью к неспецифической адгезии на имплантируемых устройствах (катетеры, эндотрахеальные трубки и др.). Наряду с этим присутствует и механизм специфической адгезии: молекулы, входящие в состав плазмённых белков, являются адгезинами для микроорганизмов. Адгезия возрастает при нарушениях мукоцилиарного транспорта, развивающегося у подавляющего большинства пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии в послеоперационный или посттравматический периоды, при острой сердечной и дыхательной недостаточности, при любой дегидратации и во всех случаях проведения искусственной вентиляции легких. В дальнейшем микроколонии бактерий объединяются в сплошную биопленку, которая представляет из себя несколько слоев микробных клеток, покрытых общим гликокаликсом (полимер полисахаридной природы). Подавляющее большинство клеток находится в состоянии покоя и характеризуется крайне низкой чувствительностью к воздействию антибиотиков. Периодически возникающие очаги спонтанного размножения служат источником выделения в окружающую среду свободных микробных клеток. Прежде всего данный процесс лежит в основе катетер-ассоциированных инфекций. Распространение по внеклеточным пространствам обеспечивают секретлируемые белки, обладающие ферментативной активностью: протеазы, эластаза, липаза. При любой локализации первичного очага инфекции возможно развитие бактериемии, существенно ухудшающей прогноз болезни [10].

Главной проблемой *P. aeruginosa* является высокий уровень резистентности к большинству доступных антибакте-

риальных препаратов. Добиться полного излечения без рецидивов инфекции обычно невозможно до тех пор, пока не будут полностью устранены предрасполагающие факторы. Культуральное исследование мочи следует проводить через 5–9 дней после завершения терапии и затем еще через 4–6 нед (степень рекомендаций В) [8].

Одним из препаратов, к которому чувствительна *P. aeruginosa*, является антибиотик группы аминогликозидов тобрамицин. Группа аминогликозидов объединяет родственные по химическому строению, антимикробному спектру, фармакокинетическим свойствам, характеру вызываемых ими побочных явлений антибиотика олигосахаридной (или псевдоолигосахаридной) природы. Общее название «аминогликозиды» обусловлено наличием в их молекуле аминсахаридов, соединенных гликозидной связью. Аминогликозиды характеризуются широким спектром антибактериального действия. Выделяют аминогликозиды I, II и III поколений. К аминогликозидам I поколения относят стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин. Внедрение в практику гентамицина (II поколение) связано с возникновением устойчивых штаммов микроорганизмов к аминогликозидам I поколения и высокой активностью этого препарата в отношении синегнойной палочки.

Аминогликозиды III поколения (тобрамицин, сисомицин, амикацин, дидезоксиканамицин В, нетилмицин и т.д.) созданы в то время, когда были раскрыты молекулярные механизмы резистентности, обнаружены и выделены специфические ферменты, инактивирующие данные антибиотики. Аминогликозиды II и III поколений отличаются более высокой антибактериальной активностью, более широким спектром антимикробного действия, и они постепенно вытесняют препараты I поколения из традиционных областей их применения.

Устойчивость к аминогликозидам у клинических штаммов микроорганизмов частично перекрестная. Стрептомициноустойчивые штаммы стафилококков и грамотрицательных микроорганизмов в большинстве случаев чувствительны ко всем другим аминогликозидам. Резистентные к канамицину возбудители чаще всего устойчивы к мономицину, но многие из них чувствительны к неомицину. Микроорганизмы, устойчивые к аминогликозидам I поколения, чувствительны к гентамицину и другим новым аминогликозидам. Однако гентамициноустойчивые штаммы в большинстве случаев резистентны к препаратам I поколения. Аминогликозиды III поколения активны в отношении микроорганизмов, устойчивых к гентамицину.

Резистентность к аминогликозидам у микроорганизмов обусловлена их способностью продуцировать специфические ферменты, инактивирующие антибиотики. В настоящее время детально изучены и описаны три механизма энзиматической инактивации аминогликозидов: ацетилирование NH₂-группы, аденилирование и фосфорилирование ОН-группы.

Тобрамицин по спектру антимикробного действия аналогичен гентамицину. По отношению к *P. aeruginosa* тобрамицин в 2–4 раза эффективнее гентамицина, но уступает ему в активности при воздействии на стафилококки, клебсиеллу, серрацию и протей [11].

Белками сыворотки крови тобрамицин не связывается. По основным фармакокинетическим характеристикам он похож на гентамицин. При внутримышечном введении хорошо всасывается. Пик концентрации тобрамицина в крови фиксируют через 30–60 мин, T_{1/2} равен 2–2,5 ч. При повторных введениях препарата через 8 ч в дозах 25 мг и 50 мг или по 100 мг через 12 ч кумуляцию его в организме не наблюдают. Дозу от 2 мг/кг до 4–5 мг/кг массы тела вводят 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней.

При внутривенном введении тобрамицина его T_{1/2} равен 1,5 ч. Пик концентрации при этом составляет не более

Характеристика пациентов с НИМП, которым проводили терапию Браксоном

Характеристика пациентов	Количество	
	Абс. число	%
Цистостомический дренаж, гиперплазия предстательной железы	6	31,6
Постоянный уретральный катетер, гиперплазия предстательной железы	8	42,1
Нефростомический дренаж, мочекаменная болезнь	5	26,3

Таблица 3

Чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам согласно данным бактериологического исследования, %

Микроорганизм	Антибактериальные препараты				
	Ампициллин	Амикацин	Гентамицин	Браксон	Цефтриаксон
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,4	82,1	52,9	64,7	31,6

Таблица 4

Клиническая эффективность лечения Браксоном больных с НИМП

Клинический результат	Количество больных	
	Абс. число	%
Хороший	14	73,7
Удовлетворительный	4	21
Неудовлетворительный	1	5,3
Всего	19	100,0

Таблица 5

Побочные эффекты применения Браксона в комплексной терапии пациентов с НИМП

Побочные реакции	Количество больных	
	Абс. число	%
Нефротоксический эффект	0	0
Ототоксический эффект	0	0
Аллергическая реакция	0	0
Тошнота	2	10,52
Рвота	1	5,3

12 мкг/мл. Внутривенно капельно вводят 100 мг препарата в течение 1 ч, при этом концентрация его в крови достигает 5 мкг/мл. Через 2 ч после окончания инфузии концентрация снижается до 3,6 мкг/мл.

При нарушении функции почек выведение препарата замедляется, а концентрация его в крови возрастает. При клиренсе креатинина менее 2 мл/мин $T_{1/2}$ может составлять 56 ч, при 5–10 мл/мин – 20–36 ч. Тобрамицин хорошо проникает в большинство тканей, наибольшее количество его обнаруживается в почках, наименьшее – в тканях мозга. С почками выводится за сутки 90% препарата в биологически активной форме. При приеме внутрь он не всасывается. При гемодиализе концентрация антибиотика в крови снижается в среднем на 50%.

Показания к применению тобрамицина те же, что и при терапии гентамицином. Антибиотик используется как резервный препарат при лечении инфекций, вызванных устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*. При тяжелом течении инфекционного процесса и необходимости немедленного химиотерапевтического вмешательства тобрамицин в комбинации с β -лактамами антибиотиками можно назначать до установления бактериологического диагноза и определения антибиотикограммы возбудителя [12].

Известно, что одним из подходов к снижению резистентности патогенной микрофлоры является использование схемы ротации антибактериальных препаратов (АБП), то есть

временное исключение антибиотиков с низкой бактериологической эффективностью и замена его антибиотиком с бактериальной эффективностью не менее 80% (предельной считается 70%).

Наиболее доступные клинические данные относительно потенциальной пользы ротации антибиотиков касаются именно аминогликозидов [9]. Многие исследования относительно циклического использования этой группы антибиотиков было проведено в начале 1980 г. вследствие растущей резистентности среди грампозитивных уропатогенов, вызванной плазмидо-модулированными аминогликозидо-модифицирующими ферментами. Этот механизм резистентности оказался специфическим для гентамицина и тобрамицина.

Одним из отечественных представителей аминогликозидов является тобрамицин производства «Юрия-фарм» – Браксон.

Согласно инструкции, высокую чувствительность к Браксону имеют грамотрицательные (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.), а также некоторые грамположительные патогены: *Staphylococcus* spp. (в том числе устойчивые к пенициллину и цефалоспорином), некоторые из штаммов *Streptococcus* spp. В сочетании с пенициллинами или некоторыми цефалоспорином препарат эффективен для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus* spp. [14].

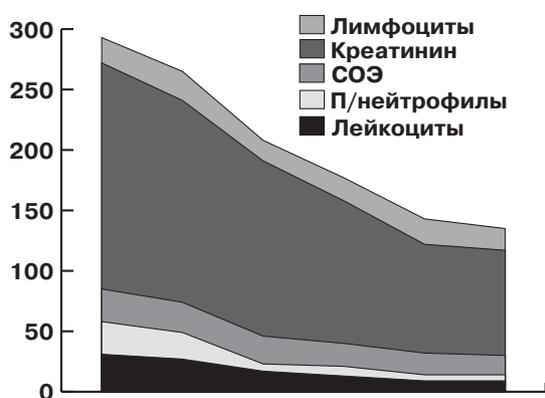


Рис. 1. Динамика показателей крови у больных с ОИМП в процессе лечения Браксоном

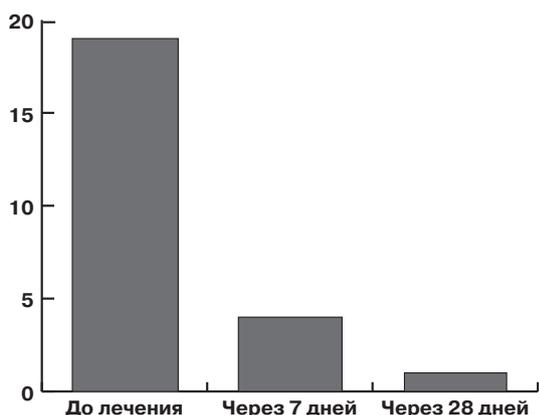


Рис. 2. Бактериологическая эффективность лечения больных с НИМП с применением Браксона (по степени эрадикации возбудителя)

После введения препарат быстро распределяется по органам и тканям. Стах в сыворотке крови обнаруживаются через 40–90 мин после введения. Терапевтическая концентрация сохраняется в течение 8 ч, 80–84% препарата выводится почками.

Вероятна высокая эффективность данной группы АБП в лечении ИМП, учитывая тот факт, что аминогликозиды в течение последних десятилетий в урологических клиниках Украины не имели широкого применения в связи с появлением на фармацевтическом рынке цефалоспоринов третьего и четвертого поколений, а также фторхинолонов.

Цель исследования: оценивание клинической и бактериологической эффективности, а также безопасности Браксона при лечении осложненных ИМП у 19 больных в комплексе с другими препаратами патогенетической и симптоматической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 19 пациентов, возраст которых составил от 48 до 79 лет. Большинство больных, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*, были либо пожилого возраста, либо имели сопутствующие заболевания, сопровождающиеся снижением иммунитета. У 12 (63,15%) пациентов диагностировали сахарный диабет.

Препарат применяли внутримышечно или внутривенно капельно. Для внутримышечного применения соответствующую дозу препарата вводили непосредственно из ампулы. Для внутривенного введения препарат разводили в 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, вводили в течение 20–60 мин. Разовая доза для

взрослых и детей старше 1 года – 1 мг/кг, суточная – 3 мг/кг, максимальная суточная доза – 5 мг/кг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Посев мочи и антибиотикограмму выполняли всем больным до приема препарата, после 7-и и 28-и суток его применения. Учитывали возбудители, выделенные из мочи в клинически значимых концентрациях (10 000 КОЕ/мл и выше). Также проводили общие анализы крови и мочи, определяли уровень креатинина в крови, рекомендовали УЗИ и при необходимости компьютерную томографию.

Оценивание эффективности лечения основывалось на изучении клинико-лабораторных и микробиологических показателей после 7 сут терапии. Основные клинические и лабораторные параметры, характеризующие активность воспалительного процесса: боль, дизурия, наличие симптомов интоксикации (тахикардия, тошнота, рвота, сухость во рту), температурная реакция, озноб, лабораторные показатели (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ, лейкоцитурия, уровень креатинина крови), УЗИ-мониторинг почек.

В результате микробиологического исследования мочи у всех 19 больных был выделен и идентифицирован микробный возбудитель *Pseudomonas aeruginosa*. Анализ антибиотикограммы показал, что общее количество чувствительных к тобрамицину штаммов составило 64,7%.

В табл. 4 представлены клинические результаты лечения. Лечение Браксоном имело выраженный положительный эффект у 84,2% больных.

На 2–3-и сутки лечения температура тела снизилась до нормальной или субфебрильной, уменьшились озноб, боль в поясничной области и боковых участках живота, дизурия, симптомы интоксикации. Лабораторный контроль показал значительное улучшение общих анализов крови и мочи, а у отдельных больных – нормализацию показателей уже на 4-е сутки терапии (рис. 1).

По результатам контрольного микробиологического исследования наблюдали стерилизацию мочи. По данным УЗИ-мониторинга размеров почек и толщины почечной паренхимы на 7-е сутки отметили положительную динамику с приближением этих показателей к норме. При удовлетворительном результате лечения у 15,8% больных динамика клинико-лабораторных показателей была минимальной, отдельные симптомы заболевания, изменения лейкограммы, лейкоцитурия сохранялись на момент контрольного обследования. Наблюдалось снижение активности инфекционно-воспалительного процесса при наличии патологических изменений в общем анализе мочи.

При неудовлетворительном результате лечения у 5,3% больных сохранялась субфебрильная или фебрильная температура тела. По лабораторным и бактериологическим критериям позитивная динамика также не зафиксирована.

Тошнота и рвота отмечены у 3 больных, что могло быть следствием интоксикации. Нет достаточных оснований рассматривать эти явления в качестве побочных эффектов. Незначительные диспепсия и головная боль не требовали отмены препарата. После коррекции диеты жалобы самостоятельно купировались. Клинически значимые изменения лабораторных показателей крови и мочи, связанных с приемом препарата, не наблюдались. Нефротоксических и ототоксических проявлений не наблюдали (табл. 5).

Следует отметить, что применение препарата Браксон было эффективным у пациентов с инфекциями мочевых путей, обусловленными наличием мочевых катетеров и присоединением госпитальной инфекции. Использование Браксона в условиях монотерапии позволило купировать воспалительный процесс у 94,7% больных и добиться эрадикации

**САМЫЙ АКТИВНЫЙ
ИЗ АМИНОГЛИКОЗИДОВ**

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ**

БРАКСОН
Тобраміцин

**Против грамотрицательной
резистентной флоры**

**Синергидный эффект
с другими антибиотиками**

Без ограничения по возрасту

ЮРИЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



возбудителя у 78,9% пациентов при отсутствии таких побочных эффектов, которые потребовали бы отмены препарата.

ВЫВОДЫ

1. Результаты лабораторного исследования антимикробной активности Браксона свидетельствуют о его высокой эффективности (78,9%) в отношении большинства возбудителей нозокомиальных инфекций мочевых путей (НИМП).

Сучасні уявлення про антибактеріальну терапію нозокоміальних інфекцій сечових шляхів О.Д. Нікітін

У статті наведені дані дослідження клінічної і бактеріологічної ефективності та безпеки застосування препарату Браксон (тобраміцин) при лікуванні нозокоміальних інфекцій сечових шляхів (НІСШ). Відповідно до отриманих результатів продемонстрована доцільність призначення даного антибактеріального препарату у хворих, сечові шляхи яких інфіковані *Pseudomonas aeruginosa*. Згідно з показниками лабораторних досліджень антимікробної активності препарату Браксон, його ефективність становить 78,9%. Клінічний ефект від проведеної терапії при високому рівні безпеки спостерігали у 94,7% хворих. Це дозволяє рекомендувати Браксон при НІСШ у якості монотерапії.

Ключові слова: нозокоміальна інфекція сечових шляхів, синьогнійна паличка, антибактеріальна терапія.

2. Применение Браксона наряду со значительной эффективностью у 94,7% больных продемонстрировало высокий уровень безопасности у подавляющего числа пациентов, что позволяет рекомендовать применение препарата при НИМП в качестве монотерапии.

3. Клинико-бактериологическое исследование эффективности применения Браксона у больных с НИМП подтвердило целесообразность использования препарата у этой категории больных.

Current concepts of antibacterial therapy of nosocomial urinary tract infections. O. Nikitin

The article presents data from a study of clinical and bacteriological efficacy and safety of the Brakson (tobramycin) in the treatment of nosocomial urinary tract infections. In accordance with the results demonstrated whether the use of antibacterial drugs in patients who are infected with the urinary tract *Pseudomonas aeruginosa*. According to the indicators of the antimicrobial activity of laboratory studies of the drug Brakson its efficiency is 78.9%. The clinical effect of therapy with a high level of safety noted 94.7% of patients. This allows us to recommend Brakson in nosocomial urinary tract infections as a monotherapy.

Key words: nosocomial urinary tract infection, *Pseudomonas aeruginosa*, antibacterial therapy.

Сведения об авторе

Никитин Олег Дмитриевич – Кафедра урологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Шевченко, 13; тел.: (093) 703-03-72. E-mail: nikitin@bigmir.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пасечников С.П., Нашеда С.В., Царьова О.М. Бактериальная эффективность аминогликозидов в условиях растущей антибиотикорезистентности уропатогенов // Медицинские аспекты здоровья мужчины. – 2016. – № 2 (21). – С. 36–39.
2. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Влияние резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей на исходы антибактериальной терапии / Урология. – 2008 (4). – Р. 3–9.
3. Dodd MC, Stillman WB. The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives. J Pharmacol Exp Ther 1944; 82: 11–18.
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 113 (Suppl. 1A). – P. 5S–13S.
5. Gerding D.N., Larson T.A., Hughes R.A. et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital / Antimicrob Agents Chemother. – 1991; 35: 1284–1290.
6. Grabe M., Bjerklund-Johansen T., Botto H., Naber K. and Bishop M. /Guidelines on urological infections. – 2010: European Association of Urology.
7. Grude N, Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE. Uncomplicated urinary tract infections. Bacterial findings and efficacy of empirical antibacterial treatment. Scand J Prim Health Care 2005; 23(2):115–119.
8. Mesa Espacola de Normalizaciyn de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos. Recomendaciones del grupo MENSURA para la selecciyn de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para la interpretaciyn del antibiograma. MENSURA, Madrid, Spain. 2005.
9. Nicolle LE Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. Am J Med 2002;113 [Suppl 1A]: 35S-44S]
10. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. Am J Fam Phys 2005; 71(5): 933–941.
11. Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS, Rubin RH. Urinary tract infections, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM, ed. The Kidney, sixth ed. W.B. Saunders, Philadelphia et al., 2000; 1449–1508.
12. Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. Eur Urol 2006; 49(2): 235–244.
13. Williams DH, Schaeffer AJ. Current concepts in urinary tract infections. Minerva Urol Nephrol 2004; 56(1): 15–31.

Статья поступила в редакцию 16.12.2016