

Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС»

The empirical choice of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection. "DARMIS": clinical study of pathogens resistance

Perepanova T.S., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Palagin I.S., Shevelev A.N., Volkova E.M., Ehgamberdiev D.K.

Objective: to improve the efficacy of treatment of acute lower urinary tract infection (LUTI) and increase of recurrent-free period in chronic infection of lower urinary tract by a rational antibacterial drug choice. Materials and methods. 987 strains of community-acquired uropathogens from 28 centers of 20 cities in Russian Federation, Belarus and Kazakhstan (903 from Russia) were collected. Results: The share of Enterobacteriaceae family strains was 83.5%. *E. coli* was the pathogen of LUTI in 63.5% of patients, detection rates in patients with uncomplicated (64.6%) and complicated (62.1%) infections did not differ significantly. The most efficient agent against *E. coli* were fosfomicin (98.4%), furazidin (95.7%), nitrofurantoin (94.1%) and oral cephalosporins of 3rd generation (tesptibuten an cefixime). With respect to all Enterobacteriaceae family species the only oral medicine with more than 90% efficacy was fosfomicin (91.5%). Activity of furazidin and nitrofurantoin was 86.3% and 76.8% respectively. The most efficient agents of the parenteral drugs are carbapenems (ertapenem, meropenem, imipenem), strains resistant to that were not detected. Also high in vitro activity had Cefoperazone/sulbactam (97.4%), piperacillin/tazobactam (95.7%), cephalosporins of III-IV generation and amikacin (98.9%). With respect to all Enterobacteriaceae family species the most efficient were carbapenems. For empirical treatment of LUTI we recommend to prescribe drugs that are not used due to other indications.

Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, А.В. Дехнич, И.С. Палагин, А.Н. Шевелев, Е.М. Волкова, Д.К. Эгамбердиев

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ (Москва), НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Смоленск)

Острый цистит и уретрит, или неосложненная инфекция нижних мочевых путей (ИНМП), как правило, развиваются при восходящем пути инфицирования у женщин. После колонизации перинеальной области микроорганизмы восходят в мочевые пути, далее происходит адгезия (прилипание) к уротелию, инвазия слизистой оболочки и развитие воспалительной реакции в слизистой оболочке или в стенке мочевого пузыря или уретры [1]. Важнейшим фактором вирулентности уропатогенных штаммов кишечной палочки (основного возбудителя неосложненной ИНМП) является наличие у них ворсинок 1 типа (*pili*); ворсинок (*pap*); S-ворсинок (*sfa*); афимбриального адгезина 1 (*afa1*); антигенов полисахаридной капсулы микроорганизма [2].

Адгезия бактерий позволяет им противостоять току мочи, способствует колонизации, инвазии, формированию биопленок, повреждению клеток организма [3].

В большинстве случаев острый цистит представляет поверхност-

ные инфекции слизистой мочевого пузыря, легко купируемые антимикробными препаратами. В то же время, несмотря на легкость купирования острого цистита, он очень часто рецидивирует [4, 5].

Деление инфекции нижних мочевых путей на неосложненные и осложненные в реальной клинической практике довольно трудное. Часто цистит возникает после перенесенной инфекции, передаваемой половым путем, грибкового вагинита, на фоне патологически подвижной почки и т.д. К урологу пациентка обращается уже когда возникают неоднократные рецидивы инфекции и не секрет, что почти в 30% случаев при этом конкретном обследовании в моче возбудители не выявляются [6]. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей (уретрит, цистит) широко распространена как среди молодых, здоровых женщин, так и у женщин в менопаузе, связана с частой заболеваемостью (рецидивами), финансовыми затратами и значительно влияет на качество жизни больных [7]. Нередко молодые женщины, находящиеся в детородном возрасте, способные

рожать и мечтающие о ребенке, вынуждены отказываться от половых актов, которые провоцируют обострения заболевания. Частые позывы к мочеиспусканию, рези и боли, связанные и не связанные с мочеиспусканием, неприятные ощущения внизу живота, неприятный запах мочи влияют также на психику женщин, вынуждая их отказываться от работы и думать и говорить только на темы, связанные с этими заболеваниями. Антимикробная профилактика высокоэффективна для уменьшения риска развития рецидива ИНМП. Предлагаются разные режимы дозирования антимикробных препаратов – длительная профилактика, пост-коитальная профилактика и интермиттирующий прием антимикробных препаратов самостоятельно.

В таблице 1 показана эффективность посткоитального приема антимикробных препаратов, в таблице 2 – эффективность длительного приема антимикробных препаратов в субингибирующих дозах при профилактике рецидивов ИНМП по данным руководства экспертов по ведению урогенитальной инфекции [8].

Выбор режима дозирования зависит от частоты и характера ре-

Таблица 1. Эффективность посткоитального приема антимикробных препаратов

Препарат в мг	ИМП/год
ТМР/SMX 40/200	0,3
Нитрофурантоин 50-100	0,1
Цефалексин 250	0
Ципрофлоксацин 125	0
Норфлоксацин 200	0

Таблица 2. Эффективность длительного профилактического приема антимикробных препаратов

Препарат, мг	ИМП/год
Плацебо	2-3,5
Нитрофурантоин 50-100	0,1-0,8
ТМР/SMX 40/200	0-0,15
ТМП 100	0-0,15
Цефалексин 125-250	0,2
Ципрофлоксацин 125	0,2
Норфлоксацин 200	0-0,15
Фосфомидин 3г/10д	0,14

цидива ИНМП и готовности пациентки соблюдать специфический режим. Выбор антибиотика должен базироваться на определении возбудителя и его чувствительности к антимикробным препаратам, а также учитывать аллергию на препараты. При длительном антимикробном лечении основной опасностью является селекция возбудителей, резистентных к препаратам, которые применялись при лечении, а также и к другим препаратам, которые не использовали. В настоящее время основной проблемой является резистентность уропатогенной кишечной палочки ко многим антибиотикам, и в частности ко всем цефалоспорином, обусловленная продукцией кишечной палочкой энзимов, вызывающих их гидролиз – беталактамазами расширенного спектра действия (БЛРС) [9]. Появление такого возбудителя в амбулаторной практике, особенно относящегося к инфекции нижних мочевых путей, значительно уменьшает выбор антимикробных препаратов для ее лечения и профилактики рецидивов. СТХ-М β -лактамаза-продуцирующие энтеробактерии, которые найдены у амбулаторных пациентов [10].

Целью антимикробного лечения и профилактики инфекции мочевых путей (ИМП) является уничтожение патогенных микроорганизмов в мочеполовой системе и/или предотвращение возврата инфекции, тем самым, способствуя уменьшению или ликвидации заболевания.

Известно, что при лечении острого бактериального цистита, выбор антимикробного препарата осуществляется эмпирическим путем, т.е. без данных бактериологического анализа мочи (или не дожидаясь их результатов). Однако, принимая решение об эмпирической терапии для лечения ИМП, необходимо принимать в расчет возможность изменения со временем чувствительности уропатогенов. Во многих странах мира в последние

годы отмечается тенденция к значительному повышению устойчивости микрофлоры к различным антибиотикам. В частности, резистентность к триметоприму-сульфаметоксазолу в США до 1990 года была 0-5%, в середине 1990-х годов она составила уже 15%, достигнув 18% в 1998 году и 22% – к 2002 году. При этом резистентность к ампициллину к 2005 году превышала 44% [11]. При выборе антибиотика первой линии для лечения неосложненной ИНМП отдают предпочтение антибиотикам, достигающим высокой бактерицидной концентрации в моче, с минимальными побочными действиями на микрофлору кишечника и влагалища. Необходимо избегать антибиотиков с плохим всасыванием из желудочно-кишечного тракта, таких как ампициллин, тетрациклин, ведущим к быстрому развитию дисбактериоза кишечника, служащего источником возбудителей ИНМП. Разрушение нормальной микрофлоры влагалища при антибиотикотерапии (в основном лактобактерий), также способствует колонизации влагалища патогенными бактериями, которые могут в дальнейшем колонизировать уретру и мочевой пузырь, а развитие грибкового вагинита может потребовать соответствующего лечения.

Антибиотик не должен вызывать селекцию резистентных штаммов бактерий, особенно продуцирующих различного рода защитные ферменты – бета-лактамазы. Последние международные руководства по ведению больных с неосложненной ИМП рекомендуют применять для лечения цистита препараты, используемые только по этим показаниям [8].

Рекомендации для эмпирического выбора антимикробных препаратов для лечения внебольничной неосложненной ИНМП основаны на данных региональных исследований антибиотикорезистентности возбудителей мочевой инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представленные данные получены в ходе последнего отечественного многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов – «ДАРМИС» (2010-2011 гг.), в которое были включены 987 внебольничных штаммов уропатогенов из 28 центров 20 городов России, Беларуси и Казахстана (из России в исследование было включено 903 штамма).

Выделение микроорганизмов

Бактериологическое исследование клинического материала проводилось количественным методом в локальных микробиологических лабораториях центров-участников исследования.

При выделении более одного микроорганизма из одного образца мочи, ситуация расценивалась как контаминация образца мочи, а пациент исключался из исследования. Выделенные штаммы вместе с заполненными индивидуальными регистрационными картами (ИРК) передавались на транспортными средами в микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии.

В центральной лаборатории все полученные штаммы микроорганизмов, соответствующие критериям включения в проект, были повторно идентифицированы до вида с использованием метода времяпролетной масс-спектрометрии.

Контаминированные или нежизнеспособные штаммы, а также штаммы, полученные с нарушением критериев включения в проект, из исследования исключались.

Определение чувствительности к антибиотикам

Определение чувствительности к антибиотикам проводили коли-

чественным методом путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков для каждого микроорганизма методом разведения в агаре Мюллера-Хинтона (BBL, США) в соответствии с рекомендациями CLSI (2010). Сточные культуры микроорганизмов разводились в стерильном физиологическом растворе до стандарта мутности 0,5 по МакФарланду и наносились на чашки с антибиотиками с применением автоматического инокулятора Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics Ltd., Великобритания). Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями CLSI (2010). Выявление продукции БЛРС проводили методом двойных дисков согласно рекомендациям CLSI, 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 83,5%. При этом *E. coli* являлась возбудителем ИМП у 63,5% пациентов, частота выделения ее существенно не различалась у пациентов с неосложненными (64,6%) и осложненными (62,1%) инфекциями. В целом, частота выделения других возбудителей также значимо не различалась у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП (таблица 3).

Несмотря на то, что основной возбудитель ИМП – *E. coli*, природночувствительна ко многим антибиотикам, рациональный выбор препарата в настоящее время ограничен уровнем резистентности уропатогенов. Общепринято, что антимикробные препараты не должны применяться в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10-20% в популяции. Именно поэтому для определения возможности использования антимикробных препаратов различных групп в качестве эмпирической и этиотропной терапии ИМП, данные, позволяющие определить изменения в этиологии

Таблица 3. Структура возбудителей внебольничных ИМП

Возбудитель	%	
Несложненные ИМП, n = 294		
<i>Acinetobacter spp.</i>	1,02	
<i>Candida spp.</i>	1,02	
<i>Enterobacter spp.</i>	1,70	
<i>Enterococcus spp.</i>	6,46	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	64,63
	<i>spp.</i>	0,34
<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	1,02
	<i>pneumoniae</i>	8,50
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	0,34	
<i>Morganella morganii</i>	1,02	
<i>Proteus mirabilis</i>	4,08	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,72	
<i>Serratia marcescens</i>	0,68	
<i>Staphylococcus spp.</i>	5,10	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,36	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,36	
Осложненные ИМП, n=614		
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,64	
<i>Candida spp.</i>	0,88	
<i>Citrobacter spp.</i>	0,64	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,61	
<i>Enterococcus spp.</i>	4,39	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	62,05
	<i>spp.</i>	0,16
<i>Klebsiella</i>	<i>oxytoca</i>	0,65
	<i>pneumoniae</i>	10,10
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	0,16	
<i>Morganella morganii</i>	0,81	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	0,16	
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>	5,21
	<i>vulgaris</i>	0,49
<i>Providencia stuartii</i>	0,33	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,72	
<i>Raoultella ornitholytica</i>	0,16	
<i>Staphylococcus spp.</i>	4,39	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,16	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,98	
<i>Trichosporon spp.</i>	0,16	

и резистентности возбудителей к ним, являются крайне необходимыми.

Учитывая, что особенности чувствительности уропатогенов, выделенных у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП, несколько отличаются, данные по этим формам ИМП для *E. coli* приведены раздельно (таблица 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из результатов исследования, для большинства антибиотиков, за исключением карбапенемов (эртапенема, имипенема

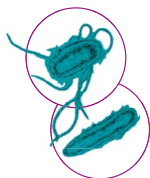
Монурель

Превизи́ст

Монурель Превизи́ст – защита от цистита



3 эффекта в одной таблетке



Экстракт клюквы 36 мг РАС (проантоцианидины)

Препятствует адгезии *E.coli* к клеткам уротелия

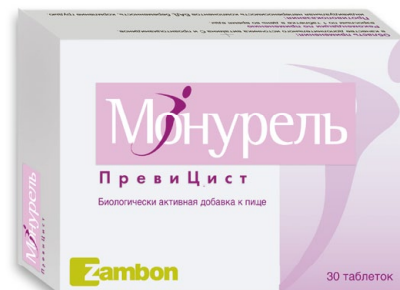
1. Повреждает синтез фимбрий
2. Деформирует бактериальную клетку

Витамин С

3. Повышает сопротивляемость организма

1 таблетка в день:

- После курса антибактериальной терапии для поддержания достигнутого эффекта
- При часто рецидивирующих инфекциях мочевых путей для профилактики рецидивов.
- Во время периодов наибольшей подверженности стрессовым ситуациям с возможным развитием инфекций мочевых путей



ОДИН РАЗ В ДЕНЬ

Zambon
1906

ООО «Замбон Фарма»:
Россия, 121002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17.
Тел.: +7 (495) 933-38-30, 933-38-32 Факс: +7 (495) 933-38-31
e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

Таблица 4. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с ИМП, Россия, 2010–2011 гг.

Антибиотик	Неосложненные ИМП (n = 190)				Осложненные ИМП (n = 381)			
	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р %	Р %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р %	Р %
Ампициллин	256	60,5	2,6	36,8	256	52,0	2,9	45,1
Ко-амоксиклав	16	72,6	20,0	7,4	32	67,5	19,9	12,6
Амикацин	4	100	0	0	4	98,2	0,3	1,5
Имипенем	0,0625	100	0	0	0,0625	100	0	0
Эртапенем	0,0312	100	0	0	0,0312	100	0	0
Цефотаксим	0,125	97,9	0	2,1	256	87,9	0	12,1
Цефтазидим	0,5	96,3	0	3,7	4	91,9	2,3	5,8
Цефиксим	1	93,2	1,6	5,3	0,5	83,5	1,8	14,7
Цефтибутен	1	97,9	0,5	1,6	1	94,5	1,0	4,5
Цефепим	0,125	96,3	1,6	2,1	32	87,7	2,4	10,0
Налидиксовая к-та	512	86,8	0	13,2	512	77,2	0	22,8
Ципрофлоксацин	0,5	90,0	0,5	9,5	32	80,8	0	19,2
Левифлоксацин	1	90,5	1,1	8,4	8	81,1	1,3	17,6
Нитрофурантоин	32	94,7	2,1	3,2	32	93,7	3,9	2,4
Фосфомицин	4	98,9	0	1,1	4	97,9	0	2,1
Фуразидин	4	96,8	2,6	0,5	4	95,0	2,1	2,9
Ко-тримоксазол	128	77,4	0	22,6	128	74,8	0	25,2

и меропенема), к которым устойчивых штаммов выделено не было, чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с осложненными ИМП была ниже таковой для неосложненных ИМП. Так, чувствительными к ампициллину при осложненных и неосложненных ИМП были 52% и 60,5% штаммов, соответственно. Чувствительность к цефоперазону/сульбактаму и пиперациллину/тазобактаму также была ниже в группе пациентов с осложненными ИМП: 95,8% в сравнении со 100% и 94,2% в сравнении с 97,9% соответственно. Полностью резистентными к ципрофлоксацину и левифлоксацину при осложненных ИМП были 19,2% и 17,6% штаммов, в то время как при неосложненных ИМП – только 9,5% и 8,4%, соответственно. К ко-тримоксазолу сохраняли чувствительность 74,8% изолятов при осложненных ИМП и 77,4% – при неосложненных. Чувствительность к цефалоспорином III-IV поколения составила 83,5-94,5% при осложненных ИМП и 93,2-97,9% – при неосложненных ИМП. К нитрофуранам – нитрофурантоину и фуразидину сохраня-

ли чувствительность 93,7% и 95% штаммов при осложненных ИМП и 94,7% и 96,8% штаммов при неосложненных ИМП соответственно. Фосфомицин был активен в отношении 97,9% и 98,9% изолятов, полученных при осложненных и неосложненных ИМП, соответственно. Амикацин также был одинаково активен при осложненных и неосложненных ИМП – 98,2% и 100% соответственно. Чувствительность к гентамицину была ниже – 89% при осложненных ИМП и 89,5% – при неосложненных ИМП.

Наиболее активными пероральными препаратами в отношении *E. coli* были фосфомицин (98,4%), фуразидин (95,7%), нитрофурантоин (94,1%) и пероральные цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим). В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* активностью более 90% среди пероральных препаратов обладал только фосфомицин (91,5%). Активность фуразидина и нитрофурантоина составила 86,3% и 76,8% соответственно. Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали

карбапенемы (эртапенем, меропенем, имипенем), штаммов устойчивых к которым выделено не было. Также высокой *in vitro* активностью обладали цефоперазон/сульбактам (97,4%), пиперациллин/тазобактам (95,7%), цефалоспорины III-IV поколения и амикацин (98,9%). В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* также наиболее активны были карбапенемы. Чувствительность к цефоперазону/сульбактаму, пиперациллину/тазобактаму и амикацину составила 95,9%, 93,6% и 97,3% соответственно. Обращает на себя внимание высокая частота выделения штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину (42,4%) и ко-тримоксазолу (24,2%), как в случае неосложненных, так и осложненных ИМП. Для всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* суммарная частота нечувствительных штаммов к этим препаратам была еще выше (53,9% и 25,3% соответственно).

При этом особую тревогу с практической точки зрения вызывает сравнительно высокая частота продукции β-лактамаз расширенного спектра – 13,3% среди

всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* – и 9,6% среди штаммов *E. coli*, что во многих случаях диктует необходимость пересмотра существующих алгоритмов эмпирической терапии ИМП, особенно в отношении цефалоспоринов.

Определенную озабоченность вызывает и резистентность к фторхинолонам. Так, чувствительность *E. coli* составила 80,5% к налидиксовой кислоте, 84,1% – к ципрофлоксацину и 84,7% – к левофлоксацину. Чувствительность к хинолонам суммарно у всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* существенно не отличалась от таковой у *E. coli* и составила 79%, 82,5% и 83,4% к налидиксовой кислоте, ципрофлоксацину и левофлоксацину соответственно.

Все выделенные штаммы *Enterococcus spp.* были чувствительны к линезолиду, ванкомицину, фосфомицину и фуразидину. Аминопенициллины (ампициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат) были активны против 91,8% штаммов. Чувствительность энтерококков к ципрофлоксацину и левофлоксацину составила 67,3% и 79,6%, соот-

ветственно. Большинство (65,3%) штаммов были нечувствительны к гентамицину.

Все выделенные штаммы *Staphylococcus spp.* были 100% чувствительны к ванкомицину, линезолиду, фуразидину и нитрофурантоину. Фосфомицин был активен против 95,7% изолятов коагулазонегативных стафилококков и 100% *S. aureus*. Устойчивость к β -лактамам выявлена у 25,5% коагулазонегативных стафилококков; среди *S. aureus* метициллинорезистентных штаммов не обнаружено. Ципрофлоксацин и левофлоксацин были активны в отношении всех штаммов *S. aureus* и в отношении 89,4% и 91,5% штаммов коагулазонегативных стафилококков соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время совершенно ясно, что при выборе антимикробных препаратов необходимо учитывать показатели резистентности возбудителей ИМП, поскольку лечение этой группы инфекций во многих случаях начинают эмпирически. Показанная корреляция между уровнем резистентности уропатогенов и эффективностью

терапии заставляет исключить из числа препаратов выбора антибиотиков, к которым отмечается высокий уровень резистентности. При этом не вызывает сомнения значимость продолжения регулярного мониторинга локального уровня антибиотикоустойчивости возбудителей ИМП.

Таким образом, исходя из чувствительности возбудителей неосложненной инфекции нижних мочевых путей, для эмпирического выбора антимикробного препарата наиболее подходящими являются фосфомицина трометамол и нитрофураны. Для эмпирического лечения неосложненной инфекции мочевых путей рекомендуется применять препараты, которые не используются по другим показаниям. Наиболее обоснованным и безопасным в плане селекции резистентных штаммов микроорганизмов при рецидивирующей ИМП является терапия фосфомицина трометамолом в полной дозе – 3 г каждые 10 дней, в отличие от рекомендуемых субингибирующих доз других антимикробных препаратов или курсовое лечение обострений соответствующими полными дозами лекарственных препаратов. ■

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, антибиотикотерапия, резистентность микроорганизмов.

Keywords: urinary tract infections, antibiotic therapy, microorganism resistance.

ЛИТЕРАТУРА

- Oelschlaeger T.A., U. Dobrindt, and J. Hacker. Virulence factors of uropathogens // *Curr. Opin. Urol.* 2002. Vol. 12. P. 33-38.
- Bhardi S., Nackman N., Nicaud J.M., Holland I.B. Escherichia coli hemolysin may damage target cell membranes by generating transmembrane pores // *Infect. Immun.* 1986. Vol. 52. P. 63-69.
- Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Naber K.G., Tenke P., Wagenlehner F. Guidelines on urological infections. In: European Association of Urology, editor. Guidelines edition 2010.
- Calvin M. Kunin. Urinary Tract Infections. Detection, Prevention and Management. Fifth Edition. Williams and Wilkins, 1997. 419 s.
- Stamm W.E., Mc. Kevit M., Roberts P.L., White N.J. Natural History of recurrent urinary tract infections in women // *Rev. Infect. Dis.* 1991. Vol. 13. P. 77-84.
- «Рациональная фармакотерапия в урологии» / под ред. Лопаткина Н.А., Перепановой Т.С. Руководство для практикующих врачей. Москва. Литтерра. 2006. С. 293-304.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 113. Suppl. 1A. P. 5-13.
- Urogenital Infections / Ed. Kurt G. Naber, Anthony J. Schaeffer, Chris F. Heyns, Tetsuro Matsumoto, Daniel A. Shoskes, Truls E. Bjerklund Johansen- International Consultation on Urogenital Infections. Stockholm, Sweden, March 2009; Edition 2010: s. 72-82.
- Colodner R., Rock W., Chazan B. Risk factors for the development of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004. Vol. 23. P. 163-167.
- Vranes J., Marijan T., Bedenic B., Mlinaric-Dzepina A., Katic S., Kalenic S. Clonal dissemination of highly virulent extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli strains isolated from the urine of non-hospitalized patients in Zagreb region // *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2008. Vol. 31. P. 19-24.
- Рафальский В.В., Малеев И.В., Рохликов И.М., Деревицкий А.В. Рациональная антибактериальная терапия амбулаторных инфекций мочевыводящих путей с учетом данных по резистентности основных уропатогенов в России // *Трудный пациент.* 2006. Т. 4. № 9. С. 25-28.