

Результаты фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин

В.И. Вошула, А.И. Вилуха

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

«Репродуктивное здоровье. Восточная Европа» № 2 (38) 2015

Изучена эффективность профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин препаратом Канефрон® Н («Бионорика», Германия) по 2 драже 2 раза в день в течение 3 мес (исследуемая группа – 78 пациенток). Пациентки контрольной группы (40 женщин) профилактического лечения не получали. Продолжительность наблюдения – 48 нед (1 год). За время проведения исследования случаев непереносимости Канефрона Н или побочных эффектов не отмечено. Данные, полученные в ходе исследования, демонстрируют, что прием растительного препарата Канефрон® Н по 2 драже 3 раза в день в течение 3 мес приводит к снижению числа случаев лейкоцитурии и степени микробной нагрузки. Кроме того, происходит снижение числа случаев дизурии, что приводит к улучшению качества жизни пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. Также противорецидивное лечение препаратом Канефрон® Н достоверно снижает риск рецидивирования [RR] инфекции нижних мочевых путей на протяжении 3 мес с момента окончания приема препарата. Риск рецидивирования для данного периода наблюдения составил 0,5500 [95% CI 0.3460 to 0.8743], $p=0,0115$; $Z=2,528$].

Ключевые слова: неосложненная инфекция мочевыводящих путей, цистит, профилактика, риск рецидивирования, Канефрон® Н.

Проблема рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин остается по-прежнему актуальной и во многом не решенной. Более чем у 25% женщин после перенесенного эпизода острого цистита наблюдается рецидивирование инфекции нижних мочевых путей [1]. Современная концепция лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин предполагает использование антимикробной и неантимикробной профилактики. Неантимикробная профилактика включает в себя такие альтернативные методы, как иммунопрофилактика, использование клюквы, пробиотикопрофилактика и фитопрофилактика [2]. Наиболее распространенным методом предупреждения рецидивов инфекции мочевых путей (ИМП) по-прежнему является антибиотикопрофилактика. Однако широкое применение антибактериальных препаратов, в том числе и в лечении ИМП, с каждым годом приводит к возрастанию антибиотикорезистентности основных патогенов [3]. Кроме того, антибиотикотерапия при мочевых инфекциях имеет ряд токсико-аллергических и дисметаболических побочных эффектов [4]. Среди методов неантимикробной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей хорошей альтернативой является использование фитопрепаратов. Для того чтобы растительный препарат был эффективным в профилактике рецидивирования инфекции нижних мочевых путей, он должен обладать уроантисептическим, антиадгезивным, спазмолитическим и противовоспалительным действием [5]. Перечисленным требованиям соответствует лекарственный препарат Канефрон® Н («Бионорика», Германия), который представляет собой растительный экстракт, состоящий из трех компонентов – травы золототысячника, корня любистока и листьев розмарина. Преимуществами Канефрона являются его безопасность, широкие показания к применению и выра-

женное антиадгезивное действие. Кюнсте Г., Бреннес К. в исследовании *in vitro* показали снижение адгезии *E. coli* к уротелию на 61% под воздействием препарата Канефрон® Н по сравнению с клюквой. Таким образом, Канефрон® Н может быть использован с целью фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин.

Инфекция нижних мочевых путей у женщин считается рецидивирующей, если отмечается два и более обострений за последние 6 мес либо 3 и более обострений за последний год.

Цель исследования: изучение эффективности препарата Канефрон® Н для фитопрофилактики рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей у женщин и оценка влияния проводимого лечения на качество жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование были включены пациентки согласно следующим критериям:

- женщины в возрасте 18–65 лет, обратившиеся к врачу с жалобами на болезненное учащенное мочеиспускание (с обострением неосложненной инфекции нижних мочевых путей);
- обязательное наличие в анамнезе рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей (>2 эпизодов инфекции нижних мочевых путей в течение последних 6 мес либо >3 эпизодов в течение последнего года);
- положительный тест мочи, определяемый как $>10^3$ КОЕ/мл в средней порции (или положительный нитритный тест + лейкоцитурия);
- отсутствие профилактического лечения рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последнего года.

Не включали в исследование пациенток с критериями исключения: клинические признаки инфекции верхних мочевых путей (боль в поясничной области, тошнота и рвота, лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, положительный симптом поколачивания), использование катетера, беременность, кормление грудью, интерстициальный цистит, постлучевой цистит, туберкулез органов мочеполовой системы, мочекаменная болезнь, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, опухоли мочеполовых органов, почечная недостаточность, аномалии мочевых путей, операции на мочеполовых органах, сопутствующая антибактериальная терапия, нарушение биоценоза влагалища.

В исследуемую группу включено 78, в контрольную – 40 пациенток с рецидивирующей неосложненной ИМП. Пациентки были распределены по двум группам методом адаптивной рандомизации.

После купирования обострения пациентки получали профилактическое лечение препаратом Канефрон® Н по 2 драже 3 раза в день в течение 3 мес. Контрольная группа профилактического лечения не получала. Контрольное наблюдение проводили в сроки 4, 8, 12, 24 и 48 нед после включения в исследование.

При статистической обработке была проведена проверка нормальности распределения экспериментальной и контрольной групп по возрасту и результатам бактериологического исследования мочи с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение достоверности различия отно-

сительных величин проводили с определением доверительных границ относительных величин со степенью вероятности безошибочного прогноза ($P=95\%$). При сравнении числа рецидивов в исследуемой и контрольной группе рассчитывали показатель RI (интервал рецидивирования – Recurrence Interval) и RR (относительный риск рецидивирования – Relative Risk), являющийся отношением пропорций случаев с положительным исходом в двух группах [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемую группу были включены 78 пациенток в возрасте от 19 до 65 лет, средний возраст – $33,6 \pm 9,5$ года. Контрольную группу составили 40 пациенток в возрасте 20–65 лет, средний возраст – $33 \pm 8,8$ года.

Спектр микроорганизмов, выделенных при исследовании мочи на бактериологическом анализаторе АВТ-expression (BioMérieux, Франция) в исследуемой группе, представлен на рис. 1, в контрольной группе – на рис. 2.

По возрасту и спектру выделенных микроорганизмов исследуемая и контрольная группы являются однородными ($p < 0,05$).

На 4-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП вышло 8 (20,0%) пациенток. Продолжили участие в исследовании 32 (80,0%) пациентки. В динамике жалоб снизилось число пациенток, имеющих дизурию – на 10,0%, боль – на 5,0%, но увеличилось число пациенток, отмечающих поллакиурию – на 2,5%.

В общем анализе мочи отмечено снижение эритроцитурии у 6,9% пациенток, снижение лейкоцитурии – у 5,0% пациенток и снижение числа патологических цилиндров – у 72,5% пациенток.

На этой же неделе в исследуемой группе по причине рецидива ИМП вышло 12 (15,4%) пациенток. Продолжили наблюдение 66 (84,6%) пациенток.

В группе женщин, получавших Канефрон® Н, по динамике жалоб дизурия снизилась на 20,0%, боль – на 0,8%, поллакиурия – на 0,1%. Не отмечали жалоб 24 (36,4%) пациентки.

При контрольном обследовании на 4-й неделе в общем анализе мочи отмечены существенные изменения в лучшую сторону у большинства пациенток. Так, прекращение эритроцитурии наблюдали у 2,5% пациенток, снижение лейкоцитурии – у 54,0% пациенток, а исчезновение патологических цилиндров в моче – у 10,0% пациенток.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,007 по сравнению с контрольной группой (RI)=0,010. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,7692 [(95% CI 0.3424 to 1.7280), $p=0.5252$; $Z=0.635$]. Полученные различия не являются статистически достоверными ($p=0,5252$).

На 8-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП вышло 4 (10,0%) пациентки. Продолжили наблюдение 28 (70,0%) пациенток. По динамике жалоб отмечено уменьшение дизурии у 5,4%, боли – 0% и увеличение поллакиурии – у 1,7% пациенток. Отсутствие симптомов отмечено у 1 (3,6%) пациентки. Динамика колебаний изучаемых параметров носит скорее стихийный характер и имеет тенденцию к увеличению эритроцитурии у 21,0% пациенток, к снижению лейкоцитурии – у 10,7% пациенток, к увеличению наличия патологических цилиндров – у 69,6% пациенток.

На этой же неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП вышло 9 (13,6%) пациенток. Продолжили наблюдение 57 (86,4%) пациенток.

За этот месяц по динамике жалоб отметили уменьшение дизурии 4,0%, боли – 3,0%, поллакиурии – 0,6% пациенток. Нет симптомов у 25 (43,8%) пациенток.

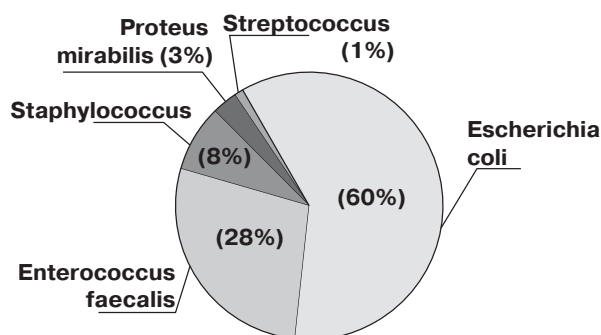


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные из мочи в исследуемой группе

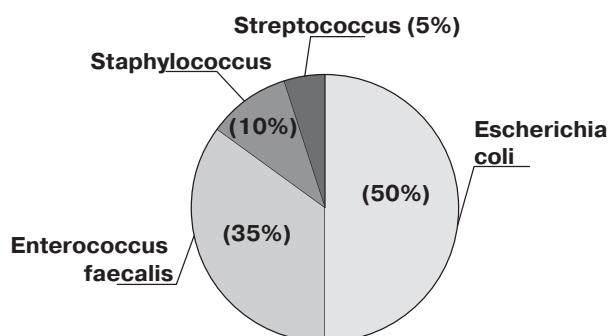


Рис. 2. Микроорганизмы, выделенные из мочи в контрольной группе

За анализируемый период не отмечено изменений в анализах мочи. Динамика колебаний изучаемых параметров носит скорее стихийный характер. Увеличение эритроцитурии отмечали у 0,8%, лейкоцитурии – у 0,4%, патологических цилиндров – у 4,6% пациенток, по сравнению с предыдущим периодом.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,009 по сравнению с контрольной группой (RI)=0,021. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 1,0909 [(95% CI 0.3633 to 3.2758), $p=0.8767$; $Z=0.155$]. Полученные различия не являются статистически достоверными ($p=0,8767$).

На 12-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП вышло 6 (15,0%) пациенток. Продолжили наблюдение 22 (55,0%) пациентки. По сравнению с началом наблюдения из исследования вышло 18 (45,0%) пациенток. В динамике жалоб отмечена тенденция к снижению дизурии у 2,0%, боли – у 7,0%, а к увеличению поллакиурии – у 8,4% пациенток. Изменения в общем анализе мочи к данному периоду контрольного обследования заключались в снижении количества пациенток с эритроцитурией (-29,8%), увеличении количества пациенток с лейкоцитурией (+26,6%) и снижении числа пациенток с наличием патологических цилиндров (-13,4%). При имеющихся положительных сдвигах перечисленных выше показателей статистически значимых различий не получено.

На этой же неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП вышло 10 (17,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 47 (82,5%) пациенток.

По динамике жалоб отмечено снижение дизурии у 7,2%, боли – у 0,0%, а увеличению поллакиурии – у 0,1% пациенток. Нет симптомов у 24 (51,1%) пациенток.

Изменения в общем анализе мочи пациенток к данному периоду контрольного обследования заключались в снижении эритроцитурии – у 3,8%, лейкоцитурии – у 1,2%, числа

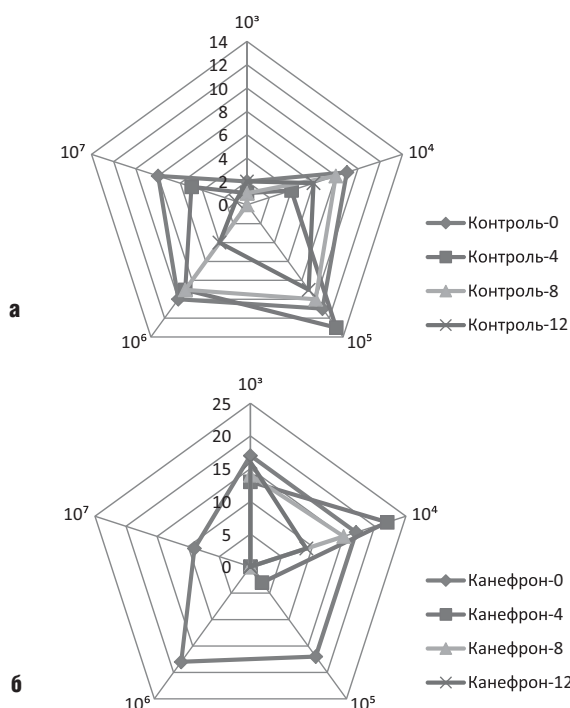


Рис. 3. Степень бактериурии в контрольной (а) и исследуемой (б) группе на 12-й неделе

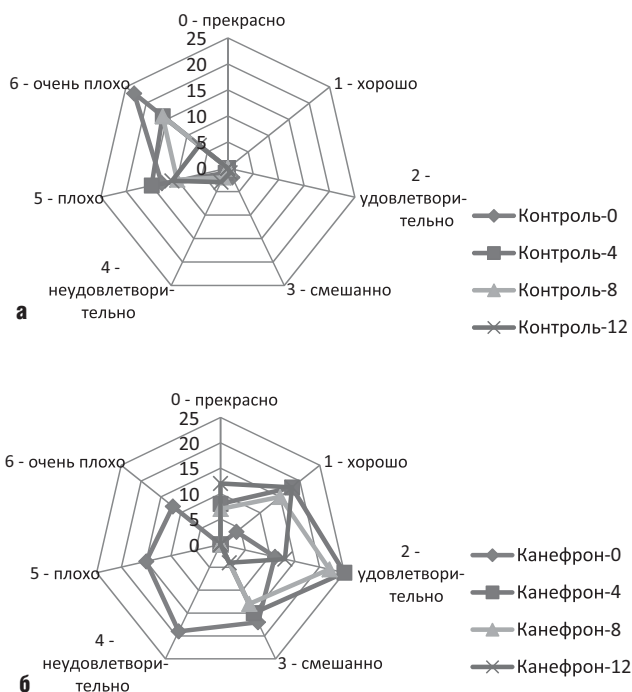


Рис. 4. Качество жизни в контрольной (а) и исследуемой (б) группе на 12-й неделе

тестов с наличием патологических цилиндров – у 2,9%. При имеющихся положительных сдвигах перечисленных выше показателей статистически значимых различий не получено.

По сравнению с контрольной группой (рис. 3а) в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н (рис. 3б), отмечена тенденция к снижению степени микробной нагрузки.

Также в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н,

за оцениваемый период отмечается тенденция в сторону улучшения оценки качества жизни на фоне проводимого противорецидивного лечения. Если в контрольной группе максимальное число пациентов оценили его как 5 (плохо) и 6 (очень плохо) (рис. 4а), то в исследуемой группе динамика по ежемесячным контрольным обследованиям имела место от 6 (очень плохо) в начале исследования до 1 (хорошо) на 12-й неделе приема препарата (рис. 4б).

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,008 по сравнению с контрольной группой (RI)=0,014. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,8187 [(95% CI 0.3311 to 2.0247), p=0.6650; Z=0.433]. Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,6650).

Таким образом, за 12 нед лечения препаратом Канефрон® Н не отмечено значимых изменений в показателях интервала рецидивирования и риска рецидивирования (рис. 5).

На 24-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 15 (37,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 7 (17,5%) пациенток. Динамика жалоб носит хаотичный характер: снижение дизурии у 2,0% пациенток, увеличение боли у 10,4%, и снижение поллакиурии у 8,4% пациенток. В общем анализе мочи выявлено увеличение эритроцитурии у 29,8% и снижение лейкоцитурии у 19,5% пациенток.

В исследуемой группе по сравнению с 12-й неделей по причине рецидива ИМП выбыло 19 (38,8%) пациенток. Продолжили наблюдение 30 (61,2%) пациенток.

В динамике жалоб за период наблюдения (от 12-й до 24-й недели) симптомы дизурии уменьшились на 5,2%, поллакиурии – на 7,1%. Не произошло изменений по ощущению боли (0,0%). Нет симптомов у 19 (63,3%) пациенток.

Контрольное исследование общего анализа мочи выявило увеличение числа пациентов, имеющих эритроцитурию, на 3% и уменьшение числа пациентов с лейкоцитурией на 23,4%.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,014 по сравнению с контрольной группой (RI)=0,017. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,5500 [(95% CI 0.3460 to 0,8743), p=0,0115; Z=2,528]. Полученные различия являются статистически достоверными (p=0,0115).

На 48-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 5 (12,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 2 (5,0%) пациентки. По сравнению с началом исследования выбыло 38 (95,0%) пациенток. За данный период не отмечено динамики по дизурии, но выявлено увеличение боли у 21,4% пациенток, поллакиурии – у 35,7% пациенток. В общем анализе мочи снижение эритроцитурии имели 7,1% пациенток, увеличение лейкоцитурии наблюдалось у 28,6% пациенток.

На 48-й неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП выбыло 16 (53,3%) пациенток. Продолжили наблюдение 14 (46,7%) пациенток.

Динамика изменений в общем анализе мочи на протяжении исследования представлена на рис. 6 для исследуемой группы и рис. 7 – для контрольной. Как видно, в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с группой контроля отмечается прогрессивная тенденция к снижению лейкоцитурии не только на фоне приема противорецидивного лечения, но и в течение года наблюдения.

Динамика симптомов на протяжении исследования представлена на рис. 8 для исследуемой группы и рис. 9 – для контрольной. Как видно, в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с группой контроля отмечается прогрессивная тенденция к снижению дизурии и поллакиу-

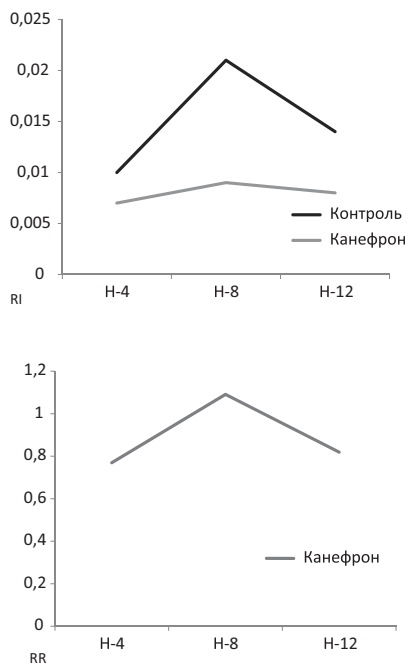


Рис. 5. Показатели интервала рецидивирования (RI) и риска рецидивирования (RR) на 12-й неделе

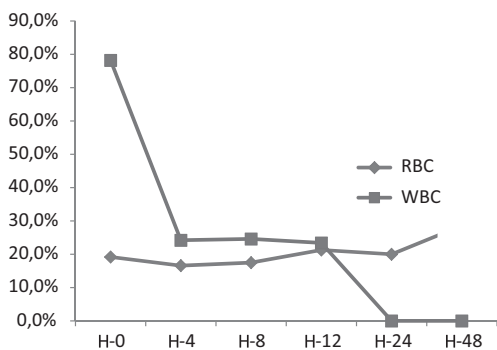


Рис. 6. Динамика изменений мочи в исследуемой группе

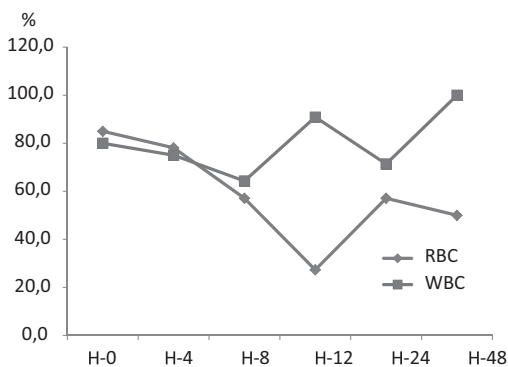


Рис. 7. Динамика изменений мочи в контрольной группе

рии, а также увеличению количества пациентов, не имеющих симптомов заболевания. Причем данная тенденция сохраняется даже после прекращения приема препарата Канефрон® Н. Изменения в контрольной группе следует рассматривать лишь до 24-й недели наблюдения, так как в период наблюдения (24–48 нед) в этой группе осталось всего 2 пациентки.

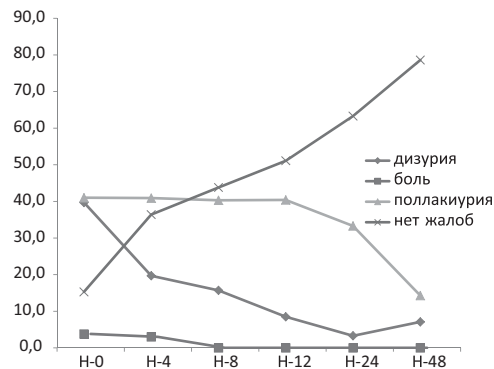


Рис. 8. Динамика симптомов в исследуемой группе

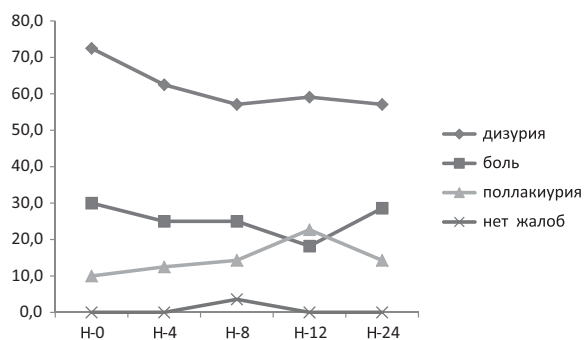
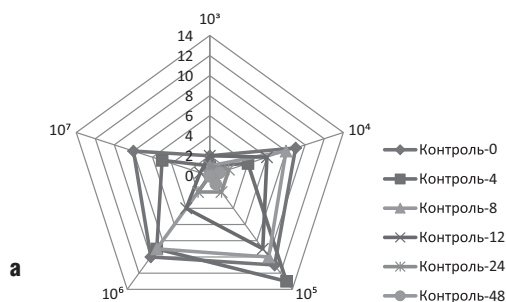
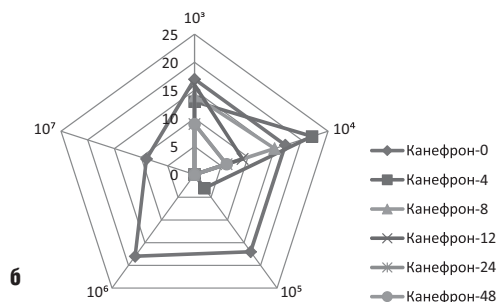


Рис. 9. Динамика симптомов в контрольной группе



а



б

Рис. 10. Степень бактериурии в контрольной (а) и исследуемой (б) группе на 48-й неделе

Степень бактериурии в группе пациенток, получавших Канефрон® Н, претерпела существенные изменения лишь за 1-й месяц приема препарата, и обусловлено это, по всей видимости, антиадгезивным и противомикробным свойствами Канефрона Н. В контрольной группе существенной динамики по степени бактериурии за указанный период не отмечено (рис. 10).

В группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой, тенденция к улучшению качества жизни сохраняется не только на фоне проводимого противорецидивного лечения, но и в последующий период наблюдения (рис. 11).

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,031 по сравнению с контрольной группой (RI)=0,1. Относительный риск рецидивирования (RR) в данной группе составил 0,7467 [(95% CI 0,4198 to 1,3280), p=0,3200; Z=0,994]. Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,3200). Таким образом, статистически значимое снижение риска рецидивирования в исследуемой группе отмечали в период с 12-й по 24-ю неделю наблюдения (рис. 12).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой отмечали улучшение по лабораторным показателям и по проявлению симптомов заболевания. Так, доля пациенток, имевших лейкоцитурию, в исследуемой группе от начала лечения и до окончания периода наблюдения (48-я неделя) снизилась с 78,2% до 0%.

Поллакиурию в исследуемой группе перед началом лечения отмечали у 41,0% пациенток. К концу 48-й недели доля пациенток с наличием поллакиурии составила 14,3% с тенденцией к плавному снижению на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичным образом снижалась доля пациенток, отмечающих дизурию. Перед началом лечения в исследуемой группе дизурию отмечали 39,7% пациенток, а в конце 48-й недели дизурия была лишь у 7,1% пациенток. Соответственно снижению дизурической симптоматики в исследуемой группе за весь период наблюдения возросло и количество пациенток с полным отсутствием жалоб. Так, если перед началом лечения симптомов заболевания не было только у 15,3% пациенток, то к концу 48-й недели 78,6% пациентов не отмечали каких-либо жалоб и симптомов.

Степень бактериурии в исследуемой группе существенно снизилась лишь в 1-й месяц лечения, но затем сохранилась на уровне 10³–10⁴ КОЕ/мл на протяжении всего периода наблюдения. В контрольной же группе степень бактериурии варьировала на уровне 10⁴–10⁷ КОЕ/мл без существенных колебаний на протяжении всего периода наблюдения.

В группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой на фоне проводимого противорецидивного лечения имела тенденция к улучшению качества жизни, которая сохранялась и в последующий период наблюдения. Так, к концу 48-й недели в исследуемой группе пациентки отмечали качество жизни преимущественно как хорошо (1) и удовлетворительно (2), в то время как пациентки контрольной группы отмечали свое качество жизни как плохо (5) и очень плохо (6) без особой динамики на протяжении всего периода наблюдения.

Тем не менее, несмотря на представленные выше положительные результаты, не было получено статистически значимых различий по показателям риска рецидивирования и интервала рецидивирования в группах в первые 12 нед лечения. Однако в исследуемой группе после окончания приема Канефрона Н в период с 12-й по 24-ю неделю последующего наблюдения риск рецидивирования достоверно снизился и составил 0,5500 [(95% CI 0,3460 to 0,8743), p=0,0115; Z=2,528]. Но в последующие 6 мес наблюдения риск рецидивирования в исследуемой группе по сравнению с контрольной составил 0,7467 [(95% CI 0,4198 to 1,3280), p=0,3200; Z=0,994], что не является статистически значимым результатом.

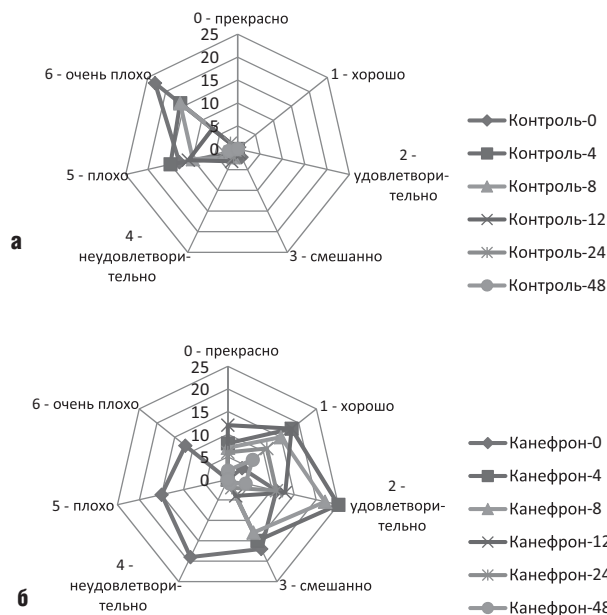


Рис. 11. Качество жизни в контрольной (а) и исследуемой (б) группе на 48-й неделе

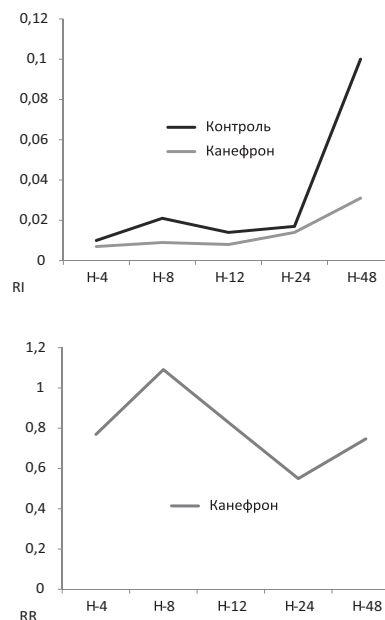


Рис. 12. Показатели интервала рецидивирования (RI) и риска рецидивирования (RR) на 48-й неделе

ВЫВОДЫ

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют утверждать, что прием растительного препарата Канефрон® Н («Бионорика», Германия) по 2 драже 3 раза в день в течение 3 мес приводит к снижению числа случаев лейкоцитурии и степени микробной нагрузки. Кроме того, происходит снижение числа случаев дизурии, что приводит к улучшению качества жизни пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. Благодаря выраженному антиадгезивному эффекту Канефрон® Н предупреждает формирование латентных очагов инфекции на этапе обновления уротелия, сокращая тем самым вероятность relapse-рецидивирования инфекции, что подтверждается достоверным снижением риска рецидивирования уже с 12-й недели фитопрофилактики.

Результати фітопрофілактики рецидивуючої інфекції нижніх сечових шляхів у жінок
V.I. Voščula, A.I. Viliukha

Проведено дослідження ефективності профілактики рецидивуючої інфекції нижніх сечових шляхів у жінок препаратом Канефрон® Н («Біонорика», Німеччина) по 2 драже 2 рази на день протягом 3 міс (досліджувана група – 78 пацієнток). Пацієнтки контрольної групи (40 жінок) профілактичного лікування не отримували. Тривалість спостереження – 48 тиж (1 рік). За час проведення дослідження випадків непереносимості Канефрона Н або побічних ефектів не відзначено. Дані, отримані в ході дослідження, демонструють, що вживання рослинного препарату Канефрон® Н по 2 драже 3 рази на день протягом 3 міс призводить до зниження числа випадків лейкоцитурії I ступеня мікробного навантаження. Крім того, відбувається зниження числа випадків дизурії, що сприяє поліпшенню якості життя пацієнток з рецидивуючою інфекцією нижніх сечових шляхів. Також протирецидивне лікування препаратом Канефрон® Н достовірно знижує ризик рецидиву [RR] інфекції нижніх сечових шляхів протягом 3 міс з моменту закінчення вживання препарату. Ризик рецидиву для даного періоду спостереження склав 0,5500 [(95% CI 0.3460 to 0.8743), p=0,0115; Z=2,528].

Ключові слова: неускладнена інфекція сечовивідних шляхів, цистит, профілактика, ризик рецидивування, Канефрон® Н.

Results of phytoprophylaxis of recurrent urinary tract infections in women
V. Vashchula, A. Viliukha

Efficacy of Canephron® N for prophylaxis were assessed in 78 women with a history of recurrent urinary tract infections for a period of 48 weeks (1 year). Canephron® N was administered in 2 dragee thrice/day for 3 months. Control group without any treatment in 40 women with a history of recurrent UTIs. Canephron® N has been shown to be safe and well-tolerated in 3 months prophylaxis regimens and showed a decrease in leucocyturia, bacteriuria and dysuria. In the Canephron® N group from week 12 to week 24 Relative Risk (RR)=0.5500 [(95% CI 0.3460 to 0.8743), p=0.0115; Z=2.528]. By conventional criteria, this difference is considered to be statistically significant.

Key words: uncomplicated recurrent urinary tract infections, cystitis, prophylaxis, Relative Risk, Canephron® N.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов / Т.С. Перепанова // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 12. – С. 35–38.
2. Сянякова Л.А. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей – взгляд из прошлого в будущее / Л.А. Сянякова, М.Л. Штейнберг // Урология. – 2012. – № 4. – С. 83–87.
3. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. Infect Dis Clin North. Am. 2003; 17: 243–59.
4. Шевяков М.А. Иммунотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность / М.А. Шевяков // Урология. – 2013. – № 2. – С. 98–102.
5. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов / Т.С. Перепанова // Здоровье женщины, № 5 (51). – 2010. – С. 152–155.
6. Sheskin D.J. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 2004, 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall / CRC.