



Особенности чувствительности современных уропатогенов и принципы эмпирической антибиотикотерапии тяжелых инфекций мочевых путей в стационаре

Д.м.н. К.Л. ЛОКШИН

В статье приведен подробный алгоритм подбора эмпирической антибиотикотерапии у больных, госпитализированных по поводу острой инфекции верхних мочевых путей. Отмечено, что при выборе антибиотика следует оценить риск наличия Enterobacteriaceae spp. (включая продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра), а также вероятность инфицирования P. aeruginosa. Наиболее эффективными препаратами как в отношении Enterobacteriaceae spp., так и в отношении P. aeruginosa являются карбапенемы. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что уникальным карбапенемом является эртапенем (Инванз), поскольку он обладает и высокой степенью эффективности по отношению к Enterobacteriaceae spp., и способностью «сберегать» антисинегнойную активность карбапенемов резерва.

Инфекции мочевых путей в настоящее время являются самыми часто встречающимися в клинической практике бактериальными инфекциями [1]. Подавляющее большинство как амбулаторных, так и госпитальных мочевых инфекций вызваны

уропатогенами кишечной группы, в частности *E. coli*, *Klebsiella* spp. и др. [2–4]. Постоянно меняющаяся и растущая антибиотикорезистентность этих возбудителей требует регулярного пересмотра рекомендаций по эмпирической антибиотикотерапии инфекций

мочевых путей. Следует подчеркнуть, что оптимальный выбор эмпирического антибактериального препарата у больных с наиболее тяжелыми инфекциями, требующими стационарного лечения, имеет особое значение, поскольку именно у этой категории пациентов неэффективная антимикробная терапия сопряжена с повышенным риском серьезных инфекционных осложнений и летального исхода. В современной клинической практике наиболее широко рекомендуемыми и используемыми парентеральными препаратами для эмпирического лечения тяжелых и осложненных пиелонефритов являются цефалоспорины, бета-лактамазозащищенные пенициллины, фторхинолоны и карбапенемы. Данные современных исследований свидетельствуют о растущей резистентности уропатогенов к ряду препаратов указанных групп, что требует соответствующей коррекции стандартов эмпирической терапии.



В 2009–2010 гг. в рамках программы мониторинга резистентности микроорганизмов SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) было проведено глобальное исследование по изучению чувствительности к антибиотикам *E. coli*, выделенной у больных урологических стационаров [5]. Это самое актуальное и крупное на сегодняшний день исследование чувствительности уропатогенов к парентеральным антибиотикам, использовавшимся для лечения госпитализированных больных с инфекциями мочевых путей. В ходе исследования было выделено 3079 грам-отрицательных возбудителей, 1643 (53,4%) из которых составила *E. coli*. Чувствительность изолятов определялась с использованием тест-системы Microscan к следующим парентеральным препаратам: амикацину, ампициллину/сульбактаму, цефепиму, цефотаксиму, цефотаксиму с клавулановой кислотой, цефокситину, цефтазидиму, цефтазидиму с клавулановой кислотой, цефтриаксону, ципрофлоксацину, эртапенему, имипенему, левофлоксацину и пиперациллину/тазобактаму.

Результаты анализа чувствительности «госпитальной» *E. coli* приведены в таблице 1. Отдельно в таблице представлены данные по чувствительности к антимикробным препаратам в зависимости от наличия или отсутствия у изолятов *E. coli* бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Согласно полученным данным, наибольшая чувствительность современной госпитальной *E. coli* была определена к имипенему (99,6%), эртапенему (99,1%), амикацину (96,9%) и пиперациллину/тазобактаму (93,4%), а наименьшая (< 70%) – к ампициллину/сульбактаму, левофлоксацину и ципрофлоксацину.

E. coli с бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС+) составила 17,9% от всех изолятов. У этой группы уропатогенов чувствительность более 90% была выявлена только к двум пре-

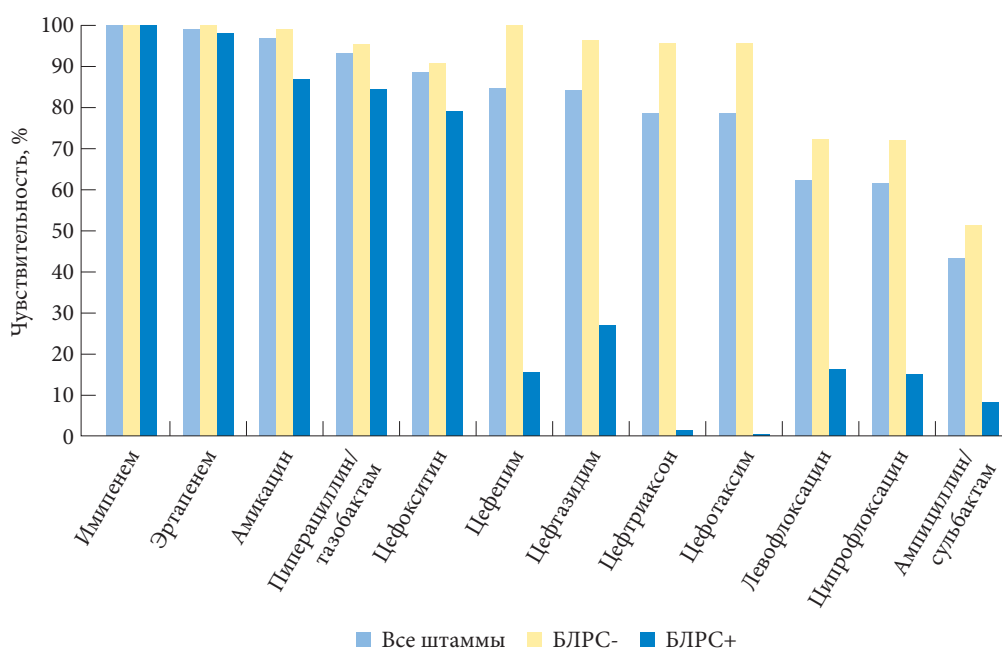


Рис. 1. Чувствительность госпитальных изолятов *E. coli* к антибиотикам (n = 1643)*

* Адаптировано по [5].

паратам: имипенему (99,7%) и эртапенему (98%). Несколько ниже была чувствительность к амикацину (87,1%) и пиперациллину/тазобактаму (84,4%), а самая низкая – к ампициллину/сульбактаму, всем цефалоспорином (кроме цефокситина) и фторхинолонам (рис. 1).

Проведенное исследование продемонстрировало несколько важных свойств современных госпитальных уропатогенов:

- *E. coli* остается доминирующим грамотрицательным возбудителем госпитальных инфекций мочевых путей; в урологическом стационаре широко распространены штаммы *E. coli* с бета-лактамазами расширенного спектра;
- высокая распространенность штаммов *E. coli* с бета-лактамазами расширенного спектра приводит к снижению чувствительности к широко используемым для эмпирической терапии антимикробным препаратам, в частности к цефалоспорином и фторхинолонам;
- наиболее эффективными препаратами как в отношении

E. coli, не имеющей бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС-), так и в отношении *E. coli* с бета-лактамазами расширенного спектра являются карбапенемы – имипенем и эртапенем.

Сходные данные о высокой чувствительности *E. coli* (в том числе продуцирующей БЛРС) к карбапенемам были получены и российскими исследователями [6]. В то же время исследования J. Rodríguez-Baño и соавт. убедительно показали, что среди пациентов с БЛРС-продуцирующими возбудителями инфекций мочевых путей, получавших эмпирическую терапию карбапенемами, смертность была ниже, чем среди пациентов, исходно леченных цефалоспорином или фторхинолоном [7, 8].

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов, для эмпирической терапии инфекций мочевых путей должны использоваться препараты, чувствительность уропатогенов к которым составляет не ниже 90% [9], что с учетом приведенных вы-

Таблица 1. Чувствительность госпитальных изолятов *E. coli* к антибиотикам ($n = 1643$)*

Антибиотик	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S, %	I, %	R, %	Диапазон
<i>Все E. coli</i> ($n = 1643$)						
Амикацин	≤ 4	8	96,9	1,6	1,5	≤ 4 – > 32
Ампициллин/сульбактам	16	> 16	43,3	20,7	36	≤ 2 – > 16
Цефепим	≤ 0,5	> 32	84,5	0,5	15	≤ 0,5 – > 32
Цефотаксим	≤ 0,5	> 128	78,8	0,3	20,9	≤ 0,5 – > 128
Цефокситин	4	16	88,6	5,7	5,8	≤ 2 – > 16
Цефтазидим	≤ 0,5	32	84	1,7	14,3	≤ 0,5 – > 128
Цефтриаксон	≤ 1	> 32	78,8	0,6	20,6	≤ 1 – > 32
Ципрофлоксацин	≤ 0,25	> 2	61,7	0,3	38	≤ 0,25 – > 2
Эртапенем	≤ 0,03	0,06	99,1	0,3	0,5	≤ 0,03 – > 4
Имипенем	0,12	0,25	99,6	0,2	0,2	≤ 0,06 – > 8
Левифлоксацин	≤ 0,5	> 4	62,1	1,5	36,3	≤ 0,5 – > 4
Пиперацillin/тазобактам	≤ 2	16	93,4	3,8	2,9	≤ 2 – > 64
<i>E. coli</i> БЛРС- ($n = 1348$)						
Амикацин	≤ 4	8	99	0,6	0,4	≤ 4 – > 32
Ампициллин/сульбактам	8	> 16	51	19,7	29,3	≤ 2 – > 16
Цефепим	≤ 0,5	≤ 0,5	99,6	0,1	0,3	≤ 0,5 – > 32
Цефотаксим	≤ 0,5	≤ 0,5	95,9	0,3	3,8	≤ 0,5 – > 128
Цефокситин	≤ 2	8	90,6	3,9	5,4	≤ 2 – > 16
Цефтазидим	≤ 0,5	≤ 0,5	96,5	0,7	2,8	≤ 0,5 – > 128
Цефтриаксон	≤ 1	≤ 1	95,9	0,6	3,5	≤ 1 – > 32
Ципрофлоксацин	≤ 0,25	> 2	72	0,2	27,8	≤ 0,25 – > 2
Эртапенем	≤ 0,03	≤ 0,03	99,4	0,2	0,4	≤ 0,03 – > 4
Имипенем	0,12	0,25	99,5	0,1	0,3	≤ 0,06 – > 8
Левифлоксацин	≤ 0,5	> 4	72,3	1,5	26,2	≤ 0,5 – > 4
Пиперацillin/тазобактам	≤ 2	8	95,3	2,4	2,2	≤ 2 – > 64
<i>E. coli</i> БЛРС+ ($n = 295$)						
Амикацин	8	32	87,1	6,4	6,4	≤ 4 – > 32
Ампициллин/сульбактам	> 16	> 16	8,1	25,1	66,8	4 – > 16
Цефепим	> 32	> 32	15,2	2,4	82,4	≤ 0,5 – > 32
Цефотаксим	> 128	> 128	0,3	0,3	99,3	≤ 0,5 – > 128
Цефокситин	4	16	79	13,6	7,5	≤ 2 – > 16
Цефтазидим	32	> 128	26,8	6,4	66,8	≤ 0,5 – > 128
Цефтриаксон	> 32	> 32	0,7	0,3	99	≤ 1 – > 32
Ципрофлоксацин	> 2	> 2	14,6	0,7	84,7	≤ 0,25 – > 2
Эртапенем	≤ 0,03	0,12	98	0,7	1,4	≤ 0,03 – 4
Имипенем	0,12	0,25	99,7	0,3	0	≤ 0,06 – 2
Левифлоксацин	> 4	> 4	15,9	1,7	82,4	≤ 0,5 – > 4
Пиперацillin/тазобактам	4	32	84,4	9,8	5,8	≤ 2 – > 64

MIC₅₀ – минимальная концентрация антибиотика, ингибирующая рост 50% культур определенного микроорганизма; MIC₉₀ – минимальная концентрация антибиотика, ингибирующая рост 90% культур определенного микроорганизма; S – чувствительный; I – промежуточно-чувствительный; R – резистентный.

* Адаптировано по [5].



ше данных уже сейчас привело к широкому применению в стационарах различных препаратов группы карбапенемов. По всей видимости, с учетом все большей распространенности *Enterobacteriaceae* spp., продуцирующих БЛРС, карбапенемы будут применяться в урологических стационарах еще чаще.

Рассматривая основы эмпирической терапии госпитальных инфекций мочевых путей, нельзя не коснуться характеристик другой группы уропатогенов – неферментирующих грамотрицательных бактерий, наиболее распространенной из которых является *P. aeruginosa*. В последние годы отмечен существенный рост распространенности в стационарах *P. aeruginosa* с растущей устойчивостью к ранее активным по отношению к ней карбапенемам (имипенему, меропенему и дорипенему).

В. Сао и соавт. (2004) установили, что одним из факторов риска селекции полирезистентной *P. aeruginosa* является широкое применение фторхинолонов [10]. Аналогично, Е. Paramythiotou и соавт. (2011) в двухлетнем контролируемом исследовании определили, что множественная лекарственная устойчивость *P. aeruginosa* связана с чрезмерным использованием антибиотиков с антисинегнойной активностью, в частности ципрофлоксацина, а также имипенема и меропенема. Авторами был сделан вывод о том, что в случае необходимого лечения антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных бактерий (например, *E. coli* или *Klebsiella* spp.), должны использоваться препараты с ограниченной антисинегнойной активностью; это уменьшает вероятность появления *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью [11].

Е. Goldstein и соавт. (2011) в ходе 8-летнего исследования продемонстрировали, что уменьшение использования фторхинолонов и замена антисинегнойных

карбапенемов (имипенем, меропенем) на не обладающий антисинегнойной активностью эртапенем приводит к снижению частоты выделения полирезистентной *P. aeruginosa* и восстановлению ее чувствительности к имипенему [12].

Сходные данные были получены в крупном исследовании Y. Carmeli и соавт. (2011), в ходе которого авторы проанализировали 139 185 случаев госпитализации с антибиотикотерапией за период с 2001 по 2005 г. [13]. В ходе исследования сравнивалось влияние карбапенема первой группы (без антисинегнойной активности) эртапенема и карбапенемов 2-й группы (имипенема и меропенема) на частоту и долю имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa*. Анализ данных показал, что частота выявления резистентных к имипенему штаммов *P. aeruginosa* была статистически значимо связана с применением карбапенемов 2-й группы (имипенема и меропенема): на каждые 100 назначенных суточных доз этих антибиотиков наблюдалось увеличение частоты выявления имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* на 20% ($p = 0,0014$). Использование же карбапенема 1-й группы (эртапенема) не сопровождалось ни повышением частоты выявления, ни увеличением доли резистентных к имипенему штаммов *P. aeruginosa*. Исследование убедительно продемонстрировало, что применение в стационаре карбапенемов с антисинегнойной активностью (имипенема, меропенема) сопровождается ростом резистентности *P. aeruginosa* к имипенему, в то время как использование эртапенема, не обладающего антисинегнойной активностью, не оказывает подобного негативного эффекта на чувствительность *P. aeruginosa*. Таким образом, принимая во внимание результаты приведенных исследований, можно без преувеличения сказать, что эртапенем (Инванз) является уникальным препаратом как с точки зрения

высокой эффективности по отношению к *Enterobacteriaceae* spp. (включая продуцентов БЛРС), так и по способности «сберегать» антисинегнойную активность карбапенемов резерва: имипенема, дорипенема и меропенема.

Принимая во внимание приведенные выше данные, при выборе эмпирической антибиотикотерапии у больных с инфекциями мочевых путей в стационаре чрезвычайно важно, во-первых, оценить риск наличия БЛРС-продуцирующих *Enterobacteriaceae* spp. (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), а во-вторых, оценить вероятность инфицирования *P. aeruginosa*.

Ряд работ позволил установить факторы риска инфицирования БЛРС-продуцирующими *Enterobacteriaceae* spp. Так, исследования J. Rodríguez-Baño и соавт. (2006, 2010) показали, что вероятность инфицирования БЛРС-продуцирующей *E. coli* или *Klebsiella* spp. выше у больных, ранее находившихся в лечебных

NB

Антибиотик эртапенем

- ✓ активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;
- ✓ активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* (включая штаммы, продуцирующие БЛРС) и др;
- ✓ активен в отношении анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides* spp., микроорганизмов рода *Clostridium* (кроме *Clostridium difficile*), *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* и *Fusobacterium*.



* При наличии чувствительности.

Рис. 2. Выбор эмпирической терапии инфекции мочевых путей с учетом стратификации рисков

учреждениях или домах престарелых, подвергавшихся катетеризации, введению фторхинолонов или бета-лактамов антибиотиков, а также у пациентов с сахарным диабетом, с терминальными или тяжелыми сопутствующими заболеваниями [7, 8]. Известными факторами риска инфицирования неферментирующими грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) являются: длительная госпитализация, инвазивные урологические процедуры или операции в анамнезе, отсутствие эффекта от проводимой антимикробной терапии, тяжелое состояние пациента, наличие дренажей или катетеров, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Исходя из этого, при выборе антибиотика по поводу инфекции мочевых путей целесообразно руководствоваться следующими принципами.

1. В отсутствие факторов риска (нет предыдущих контактов с лечебными учреждениями, антибиотикотерапия ранее не проводилась, молодой возраст, нет серьезных сопутствующих заболеваний) препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии являются: цефалоспорины 3-го поколения, фторхинолоны, комбинация цефалоспорины 2-го поколения с аминогликозидом (амикацином).
2. При наличии у больного факторов риска инфицирования БЛРС-продуцентами, таких

как контакты с лечебными учреждениями (недавняя госпитализация, уход на дому) без проведения инвазивных процедур, недавно проводившаяся антибиотикотерапия (в особенности фторхинолонами или цефалоспоридами), пожилой возраст или значимые сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет), препаратом выбора является карбапенем без антисинегнойной активности эртапенем (Инванз).

3. При наличии у больного факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., таких как длительная госпитализация или инвазивные урологические процедуры, операции в анамнезе, отсутствие эффекта от антибиотикотерапии, тяжелое состояние пациента, наличие дренажей или катетеров, длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, препаратами выбора для эмпирической терапии являются карбапенемы 2-й группы – имипенем/циластатин (Тиенам) или меропенем (Меронем).

Подробный алгоритм подбора эмпирической антибиотикотерапии у больных, госпитализированных по поводу острой инфекции верхних мочевых путей, представлен на рисунке 2.

Заключение

Во всем мире отмечается рост распространенности уропатогенов со сниженной чувствительностью к широко используемому для эмпирической терапии в стационаре антибиотикам. Для эффективной терапии больных инфекциями мочевых путей и, одновременно, предотвращения роста резистентности уропатогенов выбор препаратов для эмпирической терапии целесообразно осуществлять, учитывая известные факторы риска наличия БЛРС-продуцирующих *Enterobacteriaceae* spp. и вероятности инфицирования *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. 🌐



Литература

26. Bauer H.W., Alloussi S., Egger G. et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections // Eur. Urol. 2005. Vol. 47. № 4. P. 542–548.

К.Л. ЛОКШИН

Особенности чувствительности современных уропатогенов и принципы эмпирической антибиотикотерапии тяжелых инфекций мочевых путей в стационаре

1. Olson R.P., Harrell L.J., Kaye K.S. Antibiotic resistance in urinary isolates of Escherichia coli from college women with urinary tract infections // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. Vol. 53. № 3. P. 1285–1286.
2. Zhanel G.G., DeCorby M., Adam H. et al. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian ward surveillance study (CANWARD 2008) // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. Vol. 54. № 11. P. 4684–4693.
3. Zhanel G.G., Hisanaga T.L., Laing N.M. et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA) // Int. J. Antimicrob. Agents. 2006. Vol. 27. № 6. P. 468–475.
4. Jacobsen S.M., Stickler D.J., Mobley H.L., Shirliff M.E. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis // Clin. Microbiol. Rev. 2008. Vol. 21. № 1. P. 26–59.
5. Hoban D.J., Nicolle L.E., Hawser S. et al. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of Escherichia coli: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010 // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol. 70. № 4. P. 507–511.
6. Kozlov R.S. et al. Final report of IISP. 2009. № MK-0826 RUSLS1292.
7. Rodriguez-Bano J., Navarro M.D., Romero L. et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 42. № 1. P. 37–45.
8. Rodríguez-Baño J., Pícn E., Gijón P. et al. Community-onset bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli: risk factors and prognosis // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 50. № 1. P. 40–48.
9. EAU clinical guidelines // www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/2012_Guidelines_large_text_print_total_file.pdf.
10. Cao B., Wang H., San H. et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant nosocomial Pseudomonas aeruginosa infections // J. Hosp. Inf. 2004. Vol. 57. № 2. P. 112–118.
11. Paramythiotou E., Lucet J.C., Timsit J.F. et al. Acquisition of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 38. № 5. P. 670–677.
12. Goldstein E., Peraino V., Hammer-Reig L. et al. Carbapenem stewardship: Sustained, improved imipenem susceptibility of pseudomonas aeruginosa correlated with eight-years of increasing ertapenem usage // 49th IDSA Annual Meeting. Boston, 2011. Poster B1-236.
13. Carmeli Y., Lidji S.K., Shabtai E. et al. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa: an ecological study // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol. 70. № 3. P. 367–372.

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, И.А. ТЮЗИКОВ, Л.О. ВОРСЛОВ, А.М. ФОМИН, Е.А. ГРЕКОВ

Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить?

1. Ozden C., Ozdal O.L., Urgancioglu G. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia // Eur. Urol. 2007. № 51. P. 199–203.
2. Hammarsten J., Högestedt B., Holthuis N. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia // Prostate Cancer Prostatic Dis. 1998. № 1. P. 157–162.
3. Kupelian V., McVary K.T., Kaplan S.A. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey // J. Urol. 2009. № 182. P. 616–624.
4. Demir O., Akgul K., Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome // Aging Male. 2009. № 12. P. 29–34.
5. Michel M.C., Heemann U., Schumacher H. Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2004. № 172. P. 1390–1393.
6. Tomita K., Mizoue T., Matsumoto T. Lower urinary tract symptoms in relation to lifestyle and medical conditions in Japanese workers // Int. J. Urol. 2009. № 16. P. 493–498.
7. McVary K.T., Bautista O.M., Kusek J. The association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2003. № 169 (Suppl.). P. 322.
8. McVary K.T. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology // BJU Int. 2006. № 97. Suppl. 2. P. 23–28.
9. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urological diseases // Rev. Urol. 2010. № 12 (4). P. 157–180.
10. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю. Ноктурия как новый интегративный маркер системных нарушений метаболизма у мужчин // Материалы 1-го Конгресса урологов Сибири. Кемерово, 2012. С. 335–338.
11. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Системные механизмы патогенеза заболеваний предстательной железы // Андрология и генитальная хирургия. 2012. № 2. С. 4–12.

В.В. БОРИСОВ

Применение БАД Уропрофит® при мочекаменной болезни: клиническая лекция

1. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. М., 2011. 87 с.
2. Дзеранов Н.К., Константинова О.В., Москаленко С.А., Бешиев Д.А. Роль фитотерапии в пред- и послеоперационном периоде у больных уролитиазом // Урология. 2005. № 2. С. 18–20.
3. Маркарян А.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки профилактических средств, рекомендуемых при заболеваниях мочеполовой системы, и их стандартизация: дис. ... д-ра фарм. наук. М., 2005. 344 с.