

# Особенности инфекционных процессов мочевыводящих путей в акушерско-гинекологической практике.

И.Ю.Фофанова, А.В.Ледина

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова  
Минздравсоцразвития РФ, Москва

## Резюме

**Предпосылки:** около 10% женщин страдают инфекциями мочевыводящих путей.

**Методы:** в амбулаторных условиях исследовано 300 беременных (средний срок 23,2±6,6 нед) женщин в возрасте 19–46 лет с инфекциями мочевыводящих путей. В составе комплексной терапии назначали Канефрон® Н – комбинированный препарат, содержащий золототысячник, любисток и розмарин.

**Результаты:** на фоне регулярного приема препарата Канефрон® Н бактериурия не выявлена ни у одной из женщин. Побочных эффектов или аллергических реакций не выявлено.

**Выводы:** Канефрон Н эффективен и безопасен в комплексном лечении инфекционных процессов мочевыводящих путей.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, беременность, Канефрон® Н.

## Special considerations for urinary tract infection in obstetrcal and gynecological practice.

IYu.Fofanova, AVLedina

VI.Kulakov State Research Centre of obstetrics, gynecology and perinatology of the Ministry of Health and social development of the Russian Federation, Moscow

## Summary

**Background:** about 10% of women sustain urinary tract infections.

**Methods:** three hundred pregnant outpatients aged 19–46 years with mean gestation period of 23,2±6,6 weeks and urinary tract infections were enrolled into this study. Canephron® N phytotherapeutic formulation containing *Herba Centaurii*, *Radix Levistici*, and *Folia Rosmarini* was used as part of complex therapy.

**Results:** elimination of bacteriuria was documented in all cases, with no adverse effects or allergic reactions.

**Conclusions:** Canephron® N proved to be effective and safe as part of complex therapeutic modalities in management of urinary tract infections during pregnancy.

**Key words:** urinary tract infections, pregnancy, Canephron® N.

## Сведения об авторах

Фофанова Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отделения ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: fofanova55@mail.ru

Ледина Антонина Виталиевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отделения ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: ledina2003@mail.ru

В настоящее время проблема инфекций мочевыводящих путей (ИМП) приобретает характер социальной проблемы, поскольку затрагивает не только физическое здоровье женщины и ее сексуальную жизнь, но и приводит к нарушению репродуктивной функции и снижению трудоспособности. За последние 20 лет количество беременных с заболеваниями почек возросло в 4 раза. В 2008–2009 гг. в России практически у каждой пятой беременной была выявлена патология мочеполовой системы. Общеизвестна тесная взаимосвязь инфекционной патологии мочевыводящей системы с высоким риском развития осложнений беременности и родов (гестоз, анемия, плацентарная недостаточность, гипотрофия и гипоксия плода, послеродовые и перинатальные осложнения) [1, 2, 3, 4].

Около 10% женщин страдают рецидивирующими ИМП, что диктует необходимость четкой диагностики и выявления факторов риска их развития. Исследователи относят к этим факторам, в частности, заболевания, обусловленные нарушением колонизационной резистентности и микробиотоза влагалища (бактериальный вагиноз, вагиниты), что требует учета и изменения тактики лечения этой категории больных [5].

## Возбудители

Согласно данным многочисленных исследований, возбудителями ИМП в подавляющем числе случаев (до 80%) являются резистентные микроорганизмы семейства Enter-

obacteriaceae: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, а также синегнойная палочка [6, 7], при этом те же условно-патогенные микроорганизмы вызывают и воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (рис. 1).

Исследованиями установлено, что *Escherichia coli* ответственна за развитие более 80% всех ИМП и асимптомной бактериурии (рис. 2) [8, 9], что связывают с экспрессией различных факторов вирулентности, таких как адгезины (например, тип 1 и Р фимбрий) и токсины (например, гемолизин) [10, 11]. Бактериальная адгезия является основным моментом в колонизации тканевых поверхностей организма-хозяина. Мочевые пути человека подчиняются силам гидродинамики и адгезия микроорганизмов к уротелию дает им возможность противостоять удалению потоком мочи. Бактериальная адгезия не только способствует колонизации, но также благоприятствует инвазии микроорганизмов, формированию биопленок и повреждению клеток хозяина. Оба типа фимбрий (1 и Р) запускают воспалительный ответ организма-хозяина, который включает продукцию цитокинов, воспалительную реакцию и отшелушивание инфицированных клеток уротелия [12, 13, 14]. Кроме того, кишечная палочка может паразитировать в клетках эпителия и макрофагов, создавая внутриклеточные бактериальные сообщества. Наличие фимбрий и ферментативная активность микроорганизмов обеспечивает им проникновение в клетку или межклеточное пространство.

Необходимым условием персистенции являются определенные биологические свойства микроорганизма и дефектность защиты хозяина, что обуславливает бактерионосительство (персистенция возбудителей) и хронизацию воспалительного процесса (частые рецидивы заболевания).

### Проблемы терапии

Лечение персистирующей или хронической ИМП и эффективная санация от бактерионосительства представляют большую проблему. Во внутриклеточных бактериальных сообществах резистентность к антибиотикам обусловлена [6]:

- ограниченным проникновением антимикробных веществ в биопленки;
- различием в метаболической активности и скорости роста отдельных клеток бактерий, т.к. многие антибиотики не действуют на клетки, находящиеся в покое;
- уменьшением диффузии антибиотика внутрь;
- инактивацией антибиотика внутри матрикса.

Помимо коккобациллярной флоры, в генезе инфекционной патологии мочевыводящих путей значительную роль играет также микоплазменная инфекция (уреаплазмы, микоплазмы) [8, 15, 16], что необходимо учитывать при проведении терапии, что имеет особое значение при решении вопроса о назначении терапии пациентам с рецидивирующими формами воспалительного процесса.

### Причины рецидивирования

Высокая частота рецидивов ИМП объясняется следующими факторами [5]:

- анатомо-физиологическими особенностями женского организма (короткая и широкая уретра, ее близость к естественным резервуарам инфекции – анусу, влагалищу);
- способностью грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии с клетками эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин;
- частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями;
- воспалительными процессами влагалища, гормональными нарушениями, приводящими к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;
- генетической предрасположенностью (наличие антигенов системы АВ0);
- частотой половых актов и характером применяемых контрацептивов.

### Фармакотерапевтические возможности

Таким образом, возможные пути решения проблемы ИМП, в частности, рецидивирующих их форм, могут быть найдены на пути совместных исследований акушеров-гинекологов и урологов.

Согласно рекомендациям по лечению ИМП этиологической является антибактериальная терапия.

Выбор препарата основывается на данных, полученных в результате длительных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. Такое исследование (ARESC) было проведено в 2003–2006 гг. В нем были определены возбудители неосложненных ИМП и чувствительность этих возбудителей к антибактериальным препаратам (табл. 1). Оказалось, что более чем в 70% случаев это грамотрицательные возбудители (*E.coli*). При назначении антибактериальной терапии целесообразным является применение препаратов, резистентность к которым составляет менее 10%. (табл. 1) При беременности рекомендовано применение защищенных пенициллинов, цефалоспоринов II–III поколения 7-дневными курсами. Однократно можно применять фосфомицина трометамол в связи с его пролонгированным (до 80 ч) действием. Однако проведение курса антибактериальной терапии как вне, так и при беременности не может являться гарантией отсутствия возникновения рецидивов заболевания. Так, по данным метаанализа клинических исследований ципрофлоксацина, частота эрадикации возбудителей острого цистита у женщин при 3-дневном приеме

Рис. 1. Частота выделения микроорганизмов при ВЗОМТ в гинекологическом стационаре [45].

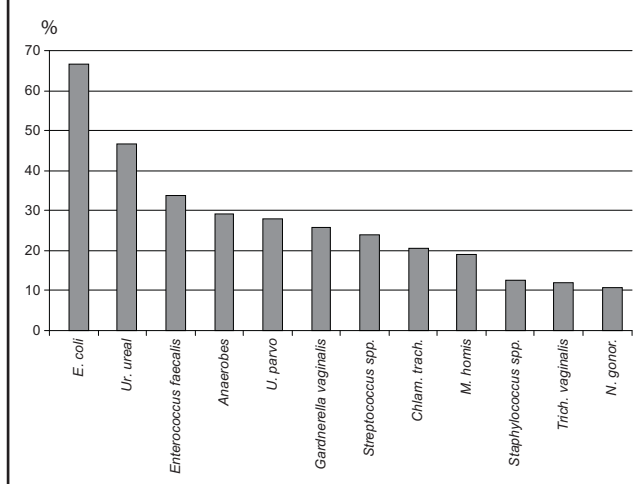
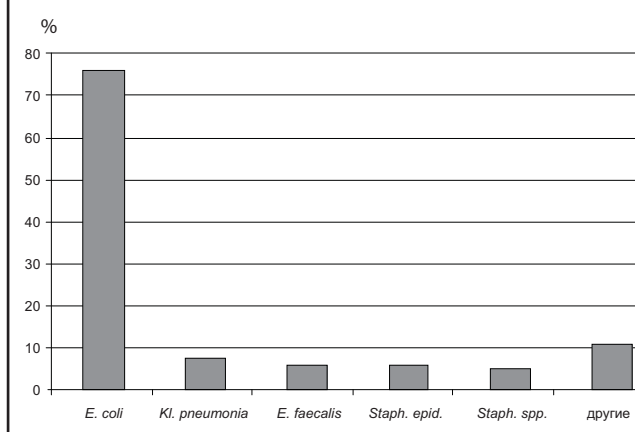


Рис. 2. Данные многоцентрового исследования UTIAP III [7, 31].



ме составила 95% (340/359) и при 7-дневном приеме – также 95% (241/255), а частота рецидивов – 14 и 18% соответственно [5, 7], табл. 1.

### Терапия в периоде беременности

Значимое увеличение нагрузки на функцию почек во время беременности и тесная связь большого числа осложнений беременности и перинатального периода с патологией мочевыделительной системы диктует необходимость применения действенных средств профилактики [17]. Однако при назначении того или иного препарата при беременности одним из главных вопросов является возможность отрицательного влияния препарата на плод в сочетании со степенью его эффективности. Кроме того, важно определить взаимодействие препарата с другими медикаментами, поскольку при осложнениях беременности монотерапия встречается крайне редко. В этом контексте достаточно интересными и эффективными являются галеновые препараты (настойки, экстракты), имеющие широкое применение в практической медицине. Особое значение они имеют в акушерстве, когда повторные курсы антибактериальной терапии нецелесообразны, а зачастую и невозможны.

### Канефрон® Н

Это комбинированный лекарственный препарат растительного происхождения. В его состав входят: золототысячник (*Herba Centaurii*), любисток (*Radix Levistici*) и розмарин (*Folia Rosmarini*). Компоненты препарата оказывают выраженное антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочеполовой тракт, улучшают кровоток и уменьшают проницаемость капилляров

**Таблица 1. Чувствительность штаммов E.coli [7, 31]**

Антибактериальный препарат	%	
	чувствительные	резистентные
Mecillinam	95,4	4,5
Ampicillin	41,7	58,3
Amoxi-Clavulanate	80,9	19,1
Cefuroxime axetil	80,1	19,9
Nalidixic acid	83,1	16,9
Ciprofloxacin	92,3	7,7
Co-trimoxazole	72,2	27,8
Nitrofurantoin	94,8	5,2
Fosfomycin	98,3	1,7

почек, обладают антибактериальным и диуретическим (акваретическим) эффектом, улучшают функцию почек, потенцируют эффект антибактериальной терапии.

Изучению Канефрона Н при патологии мочевого пузыря посвящено значительное количество научных работ. В последние годы показано, что препарат оказывает оптимальный противомикробный эффект в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных уропатогенных микроорганизмов [18]. Наибольшей чувствительностью к препарату обладают представители родов *Klebsiella* (80%), *Staphylococcus* (77%) и *Escherichia* (51,5%) – основные возбудители бактериальных инфекций мочевой системы. В целом противомикробный эффект препарата продемонстрирован в отношении 36 урокультур. Чувствительность препарату грамположительных микроорганизмов зарегистрирована в 73,3% случаев, грамотрицательных – в 53,2% случаев. Было показано, что карнозиновая, розмариновая кислота и эфирные масла, присутствующие в экстракте розмарина, могут быть главными биоактивными антимикробными составляющими. Сделан вывод, что выявленное бактериостатическое действие препарата обосновывает целесообразность включения препарата в комплексное лечение бактериальных урогенитальных инфекций [18–21]. Выявлено благоприятное воздействие компонентов фитопрепарата Канефрон® Н на процессы кристаллизации мочи, в частности – подавление процессов патологической кристаллизации мочи при мочекаменной болезни в 86% случаев *in vitro* и *in vivo*, что с успехом используется в урологической практике при мочекаменной болезни [22–24].

В последние десятилетия установлено, что экстракты розмарина, золототысячника, содержащие биофлавоноиды, обладают выраженной антиоксидантной активностью. В исследованиях установлено, что биофлавоноиды имеют антиоксидантные и нейропротективные свойства, что делает их исключительно привлекательными и целесообразными в лечении осложнений беременности на фоне патологии мочевого пузыря [25, 26].

Известно, что эффективное лечение воспалительных заболеваний мочевого пузыря возможно только лишь при условии восстановления нормальной уродинамики.

Водный диурез (акварез) – важный эффект препарата Канефрон® Н. Значительное мочеотделение, вызванное эфирным маслом (терпеном) любистока, происходит за счет расширения почечных сосудов, благодаря чему улучшается кровоток. Показано, что секоиридоидные горечи (золототысячника малого) обладают сосудорасширяющими свойствами наряду с положительным инотропным эффектом. Диуретический эффект фенолкарбоновых кислот связывают с тем, что, попадая в кровь, они смещают реакцию крови и тканей в кислую сторону, что в свою очередь приводит к тканевому эксикозу и освобождению жидкости из тканей и выведению ее с мочой [27]. Применение препарата повышает суточный диурез в среднем на 33,8% [28]. Спазмолитический (антихолинергический) эффект, помимо фенолкарбоновых кислот, оказывают и флавоиды любистока: бутилиденфталид и лигустилид [29]. Розмариновая кислота ответственна за противовоспалительный эффект: она ингибирует неспецифическую активацию компонен-

та и липоксигеназу и в результате тормозит синтез лейкотриенов. Кроме того, важным является выявленное антиадгезионное свойство препарата, что проявляется в подавлении адгезии уропатогенов в эпителии мочевыводящих путей и снижению числа случаев рецидива заболевания [30, 31]. В исследовании А.И.Неймака (2008 г.) показано, Канефрон® Н способствует снижению уровня энзимии, что указывает на снижение проницаемости клеточных мембран нефрона и, следовательно, на его нефропротективное действие [32].

### Клиническая эффективность

Целым рядом работ показано, что при применении препарата Канефрон® Н при хроническом пиелонефрите (как монотерапия) отмечалось значительное снижение числа пациентов с бактериурией [33–35]. Достоинством препарата является сочетание противомикробного и противовоспалительного эффектов, что особенно ценно при хронических процессах в мочевыводящих путях. Кроме того, выделение органических фенолкарбоновых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что противодействует росту бактерий и усиливает противомикробное действие антибиотиков. Помимо перечисленных свойств, элиминации бактерий из мочевых путей способствуют следующие факторы: 1) биофлавоноиды тормозят бактериальную гиалуронидазу и таким образом ограничивают распространение бактерий в тканях; 2) диуретический эффект препятствует адгезии микроорганизмов [28, 36].

Возможности, преимущества и необходимость применения данного препарата в профилактике и лечении осложнений беременности отражены в ряде публикаций и клинических рекомендаций [1, 35, 37–42]. Эти многоцентровые исследования показали, что применение препарата Канефрон® Н является эффективным методом профилактики обострений хронического, гестационного пиелонефрита, лечения бессимптомной бактериурии, что в свою очередь является профилактикой развития гестоза, послеродовых и перинатальных осложнений.

При проведении анализа возможного влияния приема препарата на частоту возникновения врожденных пороков развития у новорожденных [17, 43] было показано отсутствие тератогенного влияния этого препарата вне зависимости от периода приема и срока беременности, когда принимался препарат.

Нами накоплен большой клинический опыт по применению препарата Канефрон® Н. Детально обследовано и пролечено 300 беременных в амбулаторных условиях с оценкой эффективности и безопасности его использования при патологии мочевого пузыря (табл. 2).

Всем пациентам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, мочи, анализы мочи по Нечипоренко, ультразвуковое исследование почек, бактериологическое исследование мочи. Состояние плода оценивалось на основании динамической ультразвуковой биометрии, доплерометрического исследования кровотока в сосудах матки, плаценты и пуповины, кардиомониторного исследования. Результаты, полученные во время исследования, были статистически обработаны с помощью программ Excel v.8.0 фирмы Microsoft и Statistica for Windows v.5.1 фирмы Stat Soft Inc. (США) по стандартным методикам вычислений показателей описательной статистики.

Средний возраст пациенток составлял в среднем 29,3±3,4 года (19–46 лет) Длительность нефрологического анамнеза пациенток колебалась от 5 до 11 лет. Срок беременности при назначении препарата Канефрон® Н составил в среднем 23,2±6,6 нед.

Использование препарата сопровождалось субъективными и объективным улучшением состояния беременных: уменьшением отеков, увеличением суточного диуреза (в среднем на 150–180 мл в сутки), уменьшением или исчезновением симптомов дизурии. Диуретический эффект сочетался со снижением избыточного веса, что имело несо-

**Таблица 2. Характер патологии мочевого выделительной системы**

Характер выявленной патологии мочевого выделительной системы	Абсолютное количество	%
Хронический пиелонефрит	165	55
Мочекаменная болезнь	51	17
Цистит	39	13
Бессимптомная бактериурия	45	15
Всего	300	100

мненительный положительный эффект при профилактике и/или лечении преэклампсии. У беременных с лейкоцитурией отмечено снижение количества лейкоцитов (с  $3200 \pm 420$  до  $1550 \pm 270$ ,  $p < 0,05$ ). При выявлении бессимптомной бактериурии назначение данного препарата после 7-дневного курса антибактериальной терапии позволило ограничиться одним курсом антибиотиков. В дальнейшем на фоне регулярного приема препарата бактериурия не выявлялась ни одной из женщин. Побочных эффектов или аллергических реакций на фоне приема препарата Канефрон® Н выявлено не было.

### Заключение

Общеизвестно, что профилактическое направление медицины является наиболее эффективным и перспективным. Как было доложено О.И.Аполихиным на 7 Пленуме правления Российского общества урологов в 2010 г. (Краснодар) [44], согласно данным доказательной медицины, эффективность первичной профилактики заболеваний (предотвращения факторов развития заболевания) составляет 72%, вторичной профилактики (лечения основного заболевания) – 21%, третичной профилактики (ликвидации осложнений основного заболевания) – всего 7%.

С этих позиций обоснованность включения препарата Канефрон® Н в комплекс мер по профилактике и лечению инфекционных процессов мочевыводящих путей до и при беременности связана с его воздействием на основные звенья патогенеза, достаточной эффективностью, хорошей переносимостью, возможностью периодизации назначений, отсутствием эмбриотоксического и тератогенного действия, способностью достичь длительной ремиссии и увеличить безрецидивный период.

### Литература

1. Елохина Т.Б., Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И. и др. Новые подходы к профилактике заболеваний мочевыводящих путей у беременных. *Медицинская кафедра*, 2003; 1: 88–94.
2. Суханова Л.П., Леонов С.А. Родовспоможение в России: состояние, тенденции развития, пути совершенствования. Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения. 2010; 2.
3. Об итогах реализации программы «Родовой сертификат» в Российской Федерации в 2006–2008 гг. Методическое письмо. М., 2009.
4. Широкова В.И., Филиппов О.С., Гусева Е.В. Состояние здоровья женщин и основные направления развития службы родовспоможения в Российской Федерации. *Здравоохранение*. 2009; 11.
5. Лоран О.Б., Свияжкова Л.А., Косова И.В. Лечение рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. *Медицинский совет*. 2007; 2.
6. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов. *РМЖ*. 2009; 17, 12.
7. Свияжкова Л.А. Тактика ведения больных с рецидивирующим циститом. *Эффективная фармакотерапия в урологии. Спецвып.*, 2009.
8. Hedlund MR, Duan D, Nilsson A et al. Fimbriae, transmembrane signaling and cell activation. *J Infect Dis* 2001; 183 (Suppl 1): nS47–S50.
9. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 513–29.
10. Klemm P, Schembri M.A. Bacterial adhesins: function and structure. *Int J Med Microbiol* 2000; 290: 27–35.
11. Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J. Virulence factors of uropathogens. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 33–8.
12. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL et al. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science* 1998; 282: 1494–7.
13. Samuelsson PL, Hang B, Wullt et al. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun* 2004; 72: 3179–86.
14. Wullt B, Bergsten G, Fischer H et al. The host response to urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 279–301.
15. Hunjak Blazenka; Persi Zdenka. Evaluation of microbiological diagnostics in urogenital infections in postmenopausal women *Med Glas Ljekomore Zenicko-doboj kantona* 2010; 7 (1): 60–5.

16. Naboka IL, Vasil'eva LI, Kogan MI et al. Microbial associations defecting in children with chronic pyelonephritis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2009; 5: 8–12.
17. Репина М.А., Колчина В.А., Кузьмина-Крутецкая С.Р. и др. Фитопрепараты в лечении заболеваний почек у беременных и отдаленные результаты состояния здоровья детей. *Журн. акушерства и женских болезней*, 2005; 1 (LV): 50–6.
18. Аверьянова Н.И., Козлова В.В., Косарева П.В. и др. Исследование антибактериального действия Канефрона Н. *Здоровье мужчины*, 2008; 3: 166–8.
19. Luqman S, Dwivedi GR, Darokar MP et al. Potential of rosemary oil to be used in drug-resistant infections. *Altern Ther Health Med* 2007; 13 (5): 54–9.
20. Moreno S, Scheyer T, Romano CS et al. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. *Free Radic Res* 2006; 40 (2): 223–31.
21. Santoyo S, Caverio S, Jaime L et al. Chemical composition and antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil obtained via supercritical fluid extraction. *J Food Prot* 2005; 68 (4): 790–5.
22. Акопян Г.Н., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и др. Канефрон Н для лечения мочекаменной болезни. *Здоровье Украины*. 2008; 6: 2–3.
23. Гресь А.А., Воццла В.И., Рыбина И.Л. и др. Мочекаменная болезнь: опыт применения и эффективность Канефрона Н. *Медицинские новости*. 2004; 8: 89–93.
24. Длин В.В., Шатахина О.В., Османова И.М. и др. Эффективность Канефрона Н у детей с дизметаболической нефропатией с оксалтно-кальциевой кристаллурией. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2008; 5 (4): 66–9.
25. Pintore G, Marchetti M, Chessa M et al. *Rosmarinus officinalis* L.: chemical modifications of the essential oil and evaluation of antioxidant and antimicrobial activity. *Nat Prod Commun* 2009; 4 (12): 1685–90.
26. Xiaoyun Meng et al. Effects of Various Flavonoids on the  $\alpha$ -Synuclein Fibrillation Process. *Parkinsons Dis* 2010; 2010: 650–794.
27. Kartnig T. *Pflanzliche Drogen mit Wirkung auf Nieren und Hamwege*. *Osterreich Apotheker-Zeitung* 1983; 37: 353–8.
28. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. и др. Возможности применения Канефрона Н для лечения и профилактики мочекаменной болезни. *РМЖ*. 2007; 12 (15): 1023–7.
29. Vollmann C. *Levisticum officinale* – Der Liebstockel. *ZS Pflanzther* 1988; 9: 128–1.
30. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. *Врачебное сословие*, 2005; 4, 5: 44–6.
31. Свияжкова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей. *Урология*, 2009; 2.
32. Неймарк А.И., Каблова И.В. Комплексное лечение больных нефролитиазом с использованием Канефрона® Н. *Урология*, 2008; 6: 11–4.
33. Калинин С.Н., Тихтинский О.Л., Семенов В.А. и др. Роль Канефрона Н при лечении хронического пиелонефрита и профилактике его осложнений. *Урология*, 2006; 1: 22–5.
34. Гуменик Е.Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности. *Журн. акушерства и женских болезней*, 2005; 4 (LIV).
35. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Петрова С.Б. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей. *Акушерство и гинекология*, 2009; 6: 1–5.
36. Мазо Е.Б., Попов С.В. Канефрон Н в комплексной противовоспалительной терапии больных с циститомическим дренажом. *Здоровье мужчины*. 2007; 4: 50–3.
37. Кулаков В.И., Анкирская А.С., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных: Пособие для врачей. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*, 2004; 3 (6): 218–23.
38. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Под ред. А.Г.Чучалина, Ю.Б.Белогова, В.В.Яснецова. *Вып. XI*. М., 2010, с. 488–94.
39. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. 3-е изд. Под ред. Г.Т.Сухих, В.Н.Серова. М., 2010, с. 129–35.
40. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Прилепской, В.Е.Радзинского. М., 2007, с. 307.
41. Кравченко Н.Ф., Мурашко Л.Е. Использование препарата Канефрон Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыводительной системы. *Проблемы беременности*, 2007; 13: 26–31.
42. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И. Общие принципы тактики ведения беременных и родильниц с инфекциями мочевых путей. М., 2010.
43. Медведь В.И., Исламова Е.В. К вопросу о безопасности препарата Канефрон Н в акушерской практике. *Здоровье женщины*, 2009; 4 (40): 94–6.
44. Аполихин О.И., Абдуллин И.И., Хазан П.Л. и др. Профилактика инфекций нижних мочевых путей согласно принципам доказательной медицины. 7 Пленум правления Российского общества урологов. Краснодар, 2010.
45. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Тактика выбора антибиотика для терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Гинекология*, 2009; 5 (11): 34–7.