

Этиотропная терапия острого цистита у беременных

Н. В. СТУРОВ, С. В. ПОПОВ, О. А. ЛЕСНАЯ

РУДН, Москва

Etietropic Therapy of Acute Cystitis in Pregnant Women

N. V. STUROV, S. V. POPOV, O. A. LESNAYA

RUDN University, Moscow

Острый цистит наблюдается у 1–4% беременных и потенциально опасен для их здоровья, исходов беременности и состояния плода. Основным предрасполагающим фактором острого цистита у беременных является наличие в анамнезе инфекций мочевых путей. В статье представлены подходы к антимикробной терапии у данной категории пациенток с учётом современных данных о резистентности бактерий к различным антибиотикам. Акцентирована целесообразность скрининга, а также своевременной диагностики и лечения бессимптомной бактериурии, на основании данных о региональной и локальной антибиотикорезистентности уропатогенов, для улучшения результатов терапии острого цистита у беременных.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, беременность, острый цистит, кишечная палочка, резистентность, антимикробные препараты.

Acute cystitis is observed in 1–4% of pregnant women and is potentially dangerous for their health, pregnancy outcomes, and fetal condition. Women with a history of urinary tract infections are especially predisposed to acute cystitis during pregnancy. The article presents approaches to antimicrobial therapy in this category of patients taking into account modern data on resistance of bacteria to various antibiotics. The article emphasizes the expediency of screening, as well as timely diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria based on data on regional and local antibiotic resistance of uropathogens to improve the results of therapy of acute cystitis in pregnant women.

Keywords: urinary tract infection, pregnancy, acute cystitis, *Escherichia coli*, resistance, antimicrobial agents.

Введение

Одним из распространённых заболеваний во время беременности является инфекция мочевых путей (ИМП) [1]. Известно, что такие инфекции развиваются у 5–10% беременных, представляют потенциальную опасность для их здоровья, исходов беременности и могут оказывать влияние на состояние плода [2]. В настоящее время проблема лечения ИМП у беременных остаётся актуальной в связи с изменениями чувствительности бактерий к антимикробным препаратам [3].

Наиболее частым проявлением инфекции нижних мочевых путей является острый цистит, наблюдающийся у 1–4% беременных [4]. Определено, что бессимптомная бактериурия в 3–4 раза чаще приводит к развитию острого цистита при беременности, вследствие анатомических и физиологических изменений мочевыводящих путей. Установлено, что примерно у каждой третьей беременной женщины с бессимптомной бактериуреей может развиться острый цистит [5].

По состоянию мочевых путей и наличию сопутствующих заболеваний инфекции подразделяют на неосложнённые и осложнённые. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2017 года, ИМП при беременности относят к осложнённым [6]. Однако некоторые авторы предлагают ИМП на ранних сроках беременности рассматривать в качестве неосложнённых [7]. Осложнённые ИМП развиваются на фоне структурных изменений мочеполовых органов, а также сопутствующих заболеваний, снижающих защитные силы организма и увеличивающих риск восходящей инфекции или неэффективности лечения [6].

Этиология и патогенез, диагностика

Основными возбудителями острого цистита у беременных являются грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae. Кишечная палочка (*Escherichia coli*) — наиболее частый уропатоген у беременных. Другие представители семейства Enterobacteriaceae (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и проч.), а также коагулазо-

© Коллектив авторов, 2019

*Адрес для корреспонденции: E-mail: pharm@mail.ru

Таблица 1. Этиологическая структура внебольничных ИМП у беременных, по данным исследования «ДАРМИС» ($n=152$) [9]

Возбудитель	%
<i>Escherichia coli</i>	65,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10,5
<i>Proteus mirabilis</i>	6,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	4,6
<i>Candida</i> spp.	2,9
<i>Staphylococcus</i> spp.	1,8
<i>Citrobacter koseri</i>	1,3
Другие возбудители	1,6

негативные стафилококки обнаруживаются в оставшихся случаях [6, 8]. Региональные данные о доминирующих возбудителях ИМП и их антибиотикорезистентности представляют интерес и должны учитываться при выборе антимикробного препарата для терапии острого цистита у беременных. При оценке результатов многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей «ДАРМИС» (2010–2011 гг.), проанализировавшего 987 внебольничных штаммов уропатогенов, в том числе от 152 беременных из 20 городов России, Беларуси и Казахстана, оказалось, что на долю *E.coli* в этиологической структуре внебольничных ИМП у беременных приходится 65,8% случаев [6, 9]. Этиологическая структура внебольничных ИМП у беременных, по данным исследования «ДАРМИС», представлена в табл. 1.

Особый интерес представляют результаты ретроспективного исследования случай–контроль (в соотношении 1: 2) госпитализированных беременных женщин с мочевыми культурами, содержащими бактерии семейства Enterobacteriaceae, производящие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и не вырабатывающие таковых, полученные с 2004 по 2015 годы. Исследователи сравнили факторы риска появления резистентности у бактерий, клиническое течение и результаты. В общей сложности 87 беременных женщин с БЛРС-положительными культурами мочи сравнили с 174 пациентками контрольной группы по возрасту, этнической принадлежности и триместру беременности. Существенными факторами риска для приобретения БЛРС оказались предшествующие эпизоды ИМП или бессимптомной бактериурии (50,6 против 26,3%, $p<0,001$), выделение БЛРС в культурах мочи (12,6 против 0,6%, $p<0,001$) и антибиотикная терапия (71,3 против 54%, $p=0,002$). При этом факт предшествующей госпитализации не оказался фактором риска. Исследователи сделали вывод о том, что предшествующие ИМП и антибиотикная терапия были основными факторами риска для выделения из мочи беременных патогенов, производящих БЛРС. При этом достоверных различий в развитии неблагоприятных акушерских исходов между группами обнаружено не было [3].

Предрасполагающими к развитию ИМП у беременных факторами, кроме мочевых инфекций в анамнезе (до или на ранних сроках беременности), являются низкий социально-экономический статус пациентки, высокий уровень сексуальной активности, сахарный диабет, аномалии развития и заболевания мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз, серповидно-клеточная анемия. Определено также, что ВИЧ-инфекция у беременных с высокой степенью вирусной нагрузки повышает риск развития ИМП [2, 4]. Следует отметить, что обусловленные беременностью физиологические изменения тоже рассматриваются в качестве предрасполагающих факторов. Риск развития острого цистита при беременности увеличивается при релаксации детрузора, увеличении ёмкости мочевого пузыря и изменениях состава мочи (глюкозурии и щелочной реакции мочи), а также вследствие генетической предрасположенности [4, 9].

В настоящее время определено, что основным источником ИМП является микрофлора, колонизирующая периуретральную область. Наиболее вирулентными бактериями из этой зоны являются *E.coli*. У штаммов *E.coli*, выделяемых при циститах, установлена взаимосвязь между продукцией факторов, опосредующих адгезию (первый этап инфекционного процесса) и обуславливающих повреждение эпителия мочевых путей. Адгезия бактерий к клеткам уретелия является одним из факторов патогенеза ИМП и реализуется в 2 вариантах: существование с клеткой хозяина объединённым гликокаликсом (персистенции); повреждении гликокаликса и контактом с клеточной мембраной. Бактериальные структуры-адгезины опосредуют этот процесс. Многие адгезины относятся к фимбриям (известным также как пили, или F-антителы), являющимися нитевидными отростками бактериальных клеток. Кроме фимбриальных адгезинов существуют и афимбриальные, которыми опосредована адгезия микробов к эпителиальным поверхностям. При помощи фимбрий бактерии связываются друг с другом и передают плазмиды. Микроорганизмы способны кодировать и передавать другим бактериям факторы вирулентности: резистентность к антибиотикам, выработку фактора колонизации, токсинов и мембр-

ранных белков. Штаммы *E.coli*, продуцирующие наибольшее количество факторов вирулентности и пролиферирующие в моче, обладают потенциальной способностью к восходящему распространению по мочевым путям [6, 9]. Необходимо отметить, что патогенез цистита связан не только с факторами адгезии и колонизации, но и с особенностями макроорганизма, в том числе рецепторным аппаратом мочевых путей (экспрессией Toll-like рецепторов), а также местным иммунитетом. Установлено, что определённые полиморфизмы в промоторной области Toll-like рецептора 4 коррелируют с восприимчивостью или риском ИМП, а структурные полиморфизмы взаимосвязаны с распознаванием факторов вирулентности *E.coli* [10].

Микробиологические аспекты патогенеза инфекции мочевых путей, описанные для *E.coli*, актуальны и для других представителей семейства Enterobacteriaceae, прежде всего для *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.

Диагностику острого цистита у беременных проводят на основании оценки клинических симптомов, физикального обследования и анализа лабораторных данных. К симптомам заболевания относят: учащённое и болезненное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, боли над лоном, а в ряде случаев и примесь крови в моче [11]. Следует помнить, что дизурия может быть обусловлена и уретритом вследствие *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex* или вагинитом, обусловленным *Candida* spp. или *Trichomonas vaginalis*. В связи с этим, особое значение в дифференциальной диагностике этих состояний имеют тщательная оценка жалоб (наличие вагинальных выделений, герпетических высыпаний, диспаурении), анамнеза (незащищённые случайные половые связи, появление нового сексуального партнера), проведение объективного исследования и лабораторная диагностика [9].

Центральное место в лабораторной диагностике острого цистита у беременных принадлежит клиническому анализу мочи — исследованию с помощью простого гемацитометра нецентрифугированной средней порции мочи, полученной после туалета наружных половых органов.

Несмотря на стоимость бактериологического исследования мочи с определением титра КОЕ в 1 мл, этот метод обладает высокой чувствительностью ($\geq 10^2$ КОЕ/мл), обеспечивает возможность идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным пре-

паратам. Микробиологическим критерием диагностики острого цистита у беременных (как осложнённой ИМП) является 10^5 и более КОЕ/мл, при рассмотрении данного заболевания в качестве неосложнённой ИМП — 10^3 и более КОЕ/мл в средней порции мочи [6].

Современные подходы к антимикробной терапии

Основными целями антимикробной терапии острого цистита у беременных являются: быстрое купирование симптомов, восстановление трудоспособности, предупреждение осложнений и профилактика рецидивов. Выбор антимикробного препарата для лечения данной категории беременных должен проводиться эмпирически, на основе региональных данных о доминирующих возбудителях и их резистентности. При терапии острого цистита у беременных необходимо назначать препараты с высокой антимикробной активностью в отношении актуальных возбудителей ИМП и фармакокинетикой лекарственного средства, позволяющей обеспечить его высокие концентрации в моче при пероральном приёме 1–2 раза в сутки, благоприятным профилем безопасности и приемлемой стоимостью. При выборе антимикробного препарата немаловажно также учитывать срок беременности, метаболизм лекарственного средства, а также его проникновение через плаценту и возможное влияние на состояние плода [6, 8, 9].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, опубликованным в 2017 г., препаратами выбора для лечения острого цистита у беременных являются фосфомицина трометамол и 7-дневные курсы бета-лактамными антибиотиками и нитрофуранами, начиная со второго триместра беременности. Антимикробные препараты для лечения острого цистита у беременных (согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2017 года), а также способы их применения представлены в табл. 2 [6].

При остром цистите у беременных, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, фосфомицина трометамол назначают по 3 г однократно, а пероральные цефалоспорины, нитрофурантоин и амоксициллин/claveulanat следует принимать в течение 7 сут. Необходимо отметить, что в настоящее время, согласно данным ряда авторов, не продемонстрировано преимущества ре-

Таблица 2. Способы применения антимикробных препаратов для лечения острого цистита у беременных

Препараты	Способы применения
Фосфомицина трометамол	3 г однократно
Цефиксим	По 400 мг 1 раз в сутки 7 дней
Цефтибутен	По 400 мг 1 раз в сутки 7 дней
Нитрофурантоин	По 100 мг 2 раза в сутки 7 дней, только во втором триместре
Цефуроксим	По 250–500 мг 2 раза в сутки 7 дней
Амоксициллин/ claveulanat	По 625 мг 3 раза в сутки 7 дней

жима применения какого-либо одного из рекомендуемых антимикробных препаратов для лечения острого цистита у беременных [2].

Фосфомицина трометамол. Многочисленной серией исследований было показано, что монодозная терапия или лечение короткими курсами острого цистита является достаточной, а более длительное лечение не имеет преимуществ. К преимуществам короткого курса терапии следует отнести: хорошее соблюдение его больным, низкие — стоимость лечения и частота нежелательных явлений и уменьшение влияния на периуретральную, вагинальную и ректальную флору в отношении селекции резистентных штаммов. В связи с тем, что частота неэффективности лечения, по данным значительного количества исследований, не превышает 10—20%, краткосрочную терапию можно также использовать в качестве своеобразного инструмента диагностики и проводить дальнейшее урологическое обследование только больным с сохраняющимися клиническими и лабораторными признаками цистита. Однократный приём фосфомицина трометамола в дозе 3 г, высокие концентрации которого в моче обнаруживаются до 3 дней после применения, признан высокоэффективным режимом лечения у данной категории пациенток. Согласно результатам исследования «ДАРМИС», чувствительность *E.coli* при внебольничных ИМП к фосфомицину — бактерицидному препарату для монодозной терапии, обеспечивающему высокие, превышающие минимально ингибирующие в 1000 раз концентрации в моче, составила 98,9% [6]. Бактерицидное действие этого препарата связано с ингибированием пируваттрансферазы, катализирующей образование N-ацетилмурамовой кислоты на ранних этапах синтеза бактериальной клетки, что приводит к нарушению образования микробной клеточной стенки. Препарат препятствует адгезии бактерий к эпителию мочевых путей. Фосфомицин назначают внутрь в виде трометамоловой соли, которая хорошо растворима в воде, всасывается (более 60%) и в высоких концентрациях экскретируется с мочой в неизменённом виде. Известно, что применение фосфомицина трометамола не оказывает отрицательного влияния на течение беременности и развитие плода [12].

Бета-лактамные антибиотики. Эти бактерицидные антимикробные препараты широкого спектра действия активны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе штаммов, продуцирующих бета-лактамазы. Достоинствами бета-лактамных антибиотиков при лечении ИМП являются: широкий антибактериальный спектр действия, высокая бактерицидная активность, создание высоких концентраций в почках и моче, преимущественная экскреция почками и низкая ток-

сичность, а также возможность их применения во время беременности. Несмотря на это, в настоящее время регистрируются значительные уровни резистентности основных возбудителей ИМП к некоторым из этих препаратов, а применение беременными амоксициллина/claveуланата, по некоторым данным, может привести к повышению риска развития некротического энтероколита у недоношенных новорождённых [2, 9].

Нитрофурантоин. Этот бактериостатический препарат разрешён к применению во втором триместре, по результатам ряда популяционных исследований. Необходимо отметить существование неоднозначного отношения к его применению при беременности. Определено, что данный препарат необходимо отменять за 2—3 нед. до родов из-за угрозы развития гемолитической анемии у новорождённого, при наличии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [9]. В первом триместре беременности также следует избегать назначения нитрофурантоина из-за его способности повышать риск развития пороков плода [13].

К сожалению, в настоящее время в клинической практике наблюдаются трудности при выборе антимикробного препарата для лечения острого цистита, в том числе и у беременных, связанные с ростом уровня резистентности кишечной палочки и других бактерий семейства Enterobacteriaceae к различным антибиотикам. На сегодняшний день всё чаще регистрируется увеличение уровня резистентности основных возбудителей острого цистита к амоксициллину/claveуланату и пероральным цефалоспоринам 2- и 3-го поколений, а также нитрофурантоину. По результатам исследования «ДАРМИС», уровень суммарной резистентности кишечной палочки к препаратам, применяющимся для лечения ИМП, составил: к амоксициллину/claveуланату — 15,5%, к цефиксому — 15,8%, к нитрофурантоину — 14,5% [6]. Данное обстоятельство определяет необходимость бережного отношения к использованию (резервирования) этих актуальных при беременности антимикробных препаратов и регулярного анализа региональных и локальных данных об устойчивости к ним бактерий.

В связи с этим особый интерес представляют недавно опубликованные результаты исследования, проведённого M. Seitz и соавт., целью которого было определение актуальности и применимости действующих европейских рекомендаций к реальной городской урологической практике, а также необходимости коррекции эмпирической терапии острого цистита у женщин [14]. В этом исследовании, проведённом с января 2015 г. по январь 2017 г. в г. Мюнхен, наблюдали 502 женщины с острым циститом. Средний возраст пациенток составил 32,7 лет (в диапазоне от 18 до 65 лет). 42% женщин, включённых в исследование,

Таблица 3. Чувствительность штаммов (в %) кишечной палочки ($n=365$) к пероральным антимикробным препаратам (модифицированная [14])

Ампициллин	60,3
Амоксициллин	69,6
Амоксициллин/claveulanat	74,8
Цефуроксим	90,7
Цефпидоксим	92,9
Нитрофурантоин	98,1
Фосфомицина трометамол	99,2

были в возрасте от 18 до 25 лет. Определено, что частота ИМП снижалась с течением времени и составила до 8—8,2% у женщин в возрасте 46—65 лет. Необходимо отметить, что среди пациенток в пременопаузе острый цистит встречался чаще, чем среди женщин в постменопаузе (86,9% против 13,1%). Факторами риска острого цистита у исследованных пациенток оказались: рецидивирующие ИМП (20,3%), предшествующие заболеванию половые акты (15,3%) и появление нового сексуального партнера (12,9%), наличие ИМП в анамнезе у близких родственников (6,8%), сахарный диабет (3%) и беременность (0,8%). После исключения из исследования пациенток, у которых выделили смешанные культуры, был проведён анализ результатов микробиологических исследований мочи 423 женщин. Наиболее распространённым патогеном оказалась *E.coli* — в 86,3% случаях. Доля *E.faecalis* составила 10,2%, а *K.pneumoniae* — 3,5%. Определение чувствительности выделенных бактерий к антимикробным препаратам показало высокую чувствительность штаммов *E.coli* к следующим пероральным антибиотикам: фосфомицина трометамолу (99,2%), нитрофурантоину (98,1%) и цефпидоксиму (92,9%). Кишечная палочка оказалась устойчивой к амоксициллину/claveulanату в 25,2% случаев (табл. 3).

В этом проспективном наблюдательном исследовании удалось получить современные данные о возбудителях острого цистита и их резистентности к антимикробным препаратам в урологической практике. Традиционно, терапия острого цистита базируется на эмпирических данных, полученных в результате многоцентровых исследований. Установлено, что профиля резистентности бактерий со временем могут изменяться. При этом такие изменения обусловлены временем и имеют существенные региональные

различия. В результате проведённого исследования был сделан вывод о том, что несмотря на имеющиеся в настоящее время региональные различия в профилях резистентности кишечной палочки к антимикробным препаратам, действующие рекомендации остаются актуальными и могут применяться в клинической практике, а основные принципы эмпирической терапии острого цистита не нуждаются в коррекции. Исследователи отметили, что в настоящее время всё чаще регистрируются региональные изменения чувствительности уропатогенов к рекомендованным альтернативным антимикробным препаратам, таким как аминопенициллины. В связи с этим для того, чтобы назначать данные препараты, по мнению авторов, необходимо располагать результатом микробиологического исследования мочи с подтверждённой чувствительностью к ним бактерий.

Заключение

Несмотря на наличие современных данных о возбудителях ИМП, их чувствительности к различным антимикробным препаратам и особенностях патогенеза, частота острого цистита у беременных существенно не уменьшается. Это обстоятельство может быть объяснено завуалированностью симптомов ИМП физиологическими изменениями при беременности, а также увеличением антибиотикорезистентности уропатогенов. Поэтому проведение скрининга, своевременные диагностика и лечение бессимптомной бактериурии, а также регулярный мониторинг региональной и локальной антибиотикорезистентности являются эффективными мероприятиями для профилактики и улучшения результатов терапии острого цистита у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

- Рафальский В.В., Густаварова Т.А., Козырев Ю.В. Антимикробная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных. В кн.: Глыбочки П.В., Коган М.И., Набока Ю.Л., ред. Инфекции и воспаления в урологии. М.: МЕДФОРУМ; 2019. — 352—363. / Rafalski V.V., Gustavarova T.A., Kozyrev Ju.V. Antimikrobnaja terapija infekcij mochevyvodjashhih putej u beremennnyh. V kn.: Glybochko P.V., Kogan M.I., Naboka Ju.L., red. Infekcii i vospaleniya v urologii. M.: MEDFORUM; 2019: 352—363. [in Russian]
- Szweda H., Józwik M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. Dev Period Med 2016; 20 (4): 263—272.
- Yagel Y., Nativ H., Riesenber K., Nesher L., Saidel-Odes L., Smolyakov R. Outcomes of UTI and bacteriuria caused by ESBL vs. non-ESBL Enterobacteriaceae isolates in pregnancy: a matched case-control study. Epidemiol Infect 2018 Apr; 146 (6): 771—774.
- Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyszko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. Arch Med Sci 2015; 11: 67—77.
- Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. Urol Clin North Am 2015; 42: 547—560.
- Аляев Ю.Г., Аполихин О.И., Пушкарь Д.Ю., Козлов Р.С., Камалов А.А., Перепанова Т.С., ред. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: Прима-принт; 2017. — 72 с. / Aljaev Yu.G., Apolihin O.I., Pushkar'D.Ju., Kozlov R.S., Kamalov A.A., Perepanova T.S., red. Antimikrobnaja terapija i profilaktika infekcij pochek, mochevyvodjashhih putej i mužskih polovyh organov. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. M.: Prima-print; 2017; 72. [in Russian]
- Salvatore S., Salvatore S., Cattoni E., Siesto G., Serati M., Sorice P., Torella M. Urinary tract infections in women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 156: 131—136.

8. Аляев Ю.Г., Глыбочки П.В., Пушкарь Д.Ю., ред. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 480 с. / Aljaev Ju.G., Glybochko P.V., Pushkar' D.Ju., red. Urologija. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. M.: GJeOTAR-Media; 2015; 480. [in Russian]
 9. Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Бычкова Н.В. Инфекция мочевыводящих путей при беременности. М.: ГБУЗ МО МОНИИАГ; 2016. — 51 с. / Vetchinnikova O.N., Nikolskaja I.G., Bychkova N.V. Infekcija mochevyyvodjashhih putej pri beremennosti. M.: GBUZ MO MONIAG; 2016; 51. [in Russian]
 10. Аполихина И.А., Глыбочки П.В., Тетерина Т.А. Генетическая предрасположенность к развитию неосложнённых инфекций мочевыводящих путей и рефрактерного гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Экспериментальная и клиническая урология. — 2012. — № 4. — С. 14—19. / Apolihina I.A., Glybochko P.V., Teterina T.A. Geneticheskaja predraspolozhennost' k razvitiyu neoslozhnennyh infekcij mochevyyvodjashhih putej i refrakternogo giperaktivnogo mochevogo
- СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**
- Струров Николай Владимирович — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики, заместитель директора по учебной работе Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
 - Попов Сергей Витальевич — д. м. н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института
- puzyrja u zhenshhin. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija, 2012; 4: 14—19. [in Russian]
 11. Попов С.В. Антимикробная терапия острого неосложнённого цистита. Фарматека, 2012; 10: 42—45. / Popov S.V. Antimikrobnaja terapija ostrogo neoslozhnjonogo cistita. Farmateka. — 2012. — № 10. — С. 42—45. [in Russian]
 12. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Vardakas K.Z. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev 2016; 29 (2): 321—347.
 13. Goldberg O., Moretti M., Levy A., Koren G. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37: 150—156.
 14. Seitz M., Stief C., Waidelich R. Local epidemiology and resistance profiles in acute uncomplicated cystitis (AUC) in women: a prospective cohort study in an urban urological ambulatory setting. BMC Infect Dis 2017; 17: 685.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
Москва, врач-уролог. ORCID:0000-0002-0567-4616

Лесная Олеся Анатольевна — ассистент кафедры общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, врач-акушер-гинеколог