

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-87-92>

Терапия инфекций мочевыводящих путей

В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.А. БАЛУШКИНА, Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Информация об авторах:

Балушкина Анна Андреевна – к.м.н., научный сотрудник 1-го акушерского физиологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 035-24-71;

e-mail: ann.balushkina@gmail.com
Кан Наталья Енкыновна – д.м.н., заведующая акушерским отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926) 220-86-55; e-mail: n_kan@oparina4.ru

Тютюнник Виктор Леонидович – д.м.н., заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 969-50-41; e-mail: tioutiunnik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Инфекция мочевыводящих путей продолжает оказывать значительное влияние на миллионы пациентов во всем мире, большинство из которых здоровые женщины репродуктивного периода. Антибиотикотерапия острого цистита не предотвращает рецидивов, которые наблюдаются у четверти женщин после первичного эпизода инфекции мочевыводящих путей. Возрастающая противомикробная резистентность среди уропатогенных бактерий еще более усложняет терапевтические решения, что требует новых подходов, основанных на доказательных исследованиях.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, кишечная палочка, цистит, женщины, фосфомоцилин, лечение ИМП

Для цитирования: Балушкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Терапия инфекций мочевыводящих путей в гинекологической практике. *Медицинский совет*. 2019; 7: 87-92. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-87-92>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of urinary tract infections in gynecological practice

Anna A. BALUSHKINA, Natalia E. KAN, Victor L. TYUTYUNNIK

Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina St., 4

Author credentials:

Balushkina Anna Andreevna, Cand. of Sci. (Med.), a researcher of the 1st Obstetric Physiological Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(916) 035-24-71; e-mail: ann.balushkina@gmail.com

Kan Natalia Enkynovna, Dr. of Sci. (Med.), Head of Obstetric Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (926) 220-86-55; e-mail: n_kan@oparina4.ru

Tyutyunnik Victor Leonidovich, Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Obstetric Physiological Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(903) 969-50-41; e-mail: tioutiunnik@mail.ru

ABSTRACT

The urinary tract infection continue to exert significant impact on millions of patients worldwide, most of whom are otherwise healthy reproductive women. Antibiotic therapy for acute cystitis does not prevent recurrences, which plague up to one fourth of women after an initial urinary tract infection. Rising antimicrobial resistance among uropathogenic bacteria further complicates therapeutic decisions, necessitating new approaches based on fundamental investigation.

Keywords: urinary tract infection, *Escherichia coli*, cystitis, women, fosfomycin, treatment UTI

For citing: Balushkina A.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Therapy of urinary tract infections in gynecological practice. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 87-92. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-87-92>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям, которые требуют значительных финансовых затрат. Как причина обращения пациентов в амбулаторные лечебные учреждения ИМП занимают 2-е место после инфекций респираторного тракта. Высокая распространенность ИМП предопределяет их существенную медицинскую, социальную и экономическую значимость. ИМП являются одной из ведущих причин временной нетрудоспособности [1]. Около 8 млн женщин в мире ежегодно посещают врача для оценки инфекций мочевыводящих путей. Эта группа заболеваний лидирует среди внутрибольничных инфекций, составляя около 40–45% от их общего числа [2]. Распространенность ИМП в России составляет около 1000 случаев на 100 000 населения в год [3].

ИМП являются причиной более 100 тыс. госпитализаций в год, преимущественно по поводу пиелонефрита [4]. На их долю также приходится как минимум 40% от всех нозокомиальных инфекций, которые в большинстве случаев обусловлены катетеризацией мочевого пузыря [1, 2, 4].

У женщин ИМП встречаются примерно в 50 раз чаще, чем у мужчин. Согласно данным ряда авторов, у 50–60% взрослых женщин по крайней мере один раз в течение их жизни отмечается клинический эпизод ИМП. Известно, что встречаемость ИМП среди женщин 18–40 лет составляет 0,5–0,7 случая в год. К 24 годам у трети женщин развивается по крайней мере один подтвержденный при врачебном осмотре эпизод ИМП, требующий назначения антимикробной терапии [2, 3]. Так, в России ежегодно регистрируется около 36 млн случаев острого цистита. Клинические симптомы острого цистита обычно сохраняются на протяжении в среднем 5–6 дней, снижая активность и дееспособность больной как минимум в течение 2–3 дней [5].

Существуют различные классификации ИМП: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Согласно классификации Европейской ассоциации урологов (EAU), выделяют неосложненную, осложненную ИМП, катетер-ассоциированную, рецидивирующую ИМП и уросепсис [2].

К неосложненной ИМП относят эпизод острой, спорадической или рецидивирующей инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста при отсутствии анатомических и функциональных изменений в мочевой системе или сопутствующих заболеваний.

Осложненная ИМП – все случаи ИМП, которые не относятся к неосложненным. Пациенты с повышенным риском наличия осложняющих факторов: все мужчины, беременные женщины, пациенты с анатомическими и функциональными изменениями мочевыводящих путей, постоянными катетерами, заболеваниями почек и/или другими сопутствующими иммунодефицитными заболеваниями, например сахарным диабетом.

К рецидивирующей ИМП относят рецидивы неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой эпизодов не менее 3 в год или 2 в течение 6 месяцев.

Также выделяют катетер-ассоциированную ИМП – это инфекция, появившаяся у пациентов с катетером в настоящее время или перенесших катетеризацию в течение последних 48 ч.

Как известно, микроорганизмы могут попадать в мочевыводящие пути гематогенным или лимфогенным путем, однако согласно клиническим и экспериментальным данным ИМП чаще всего развиваются при восходящем распространении из уретры бактерий, особенно микроорганизмов кишечной группы (*Escherichia coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*). Данный факт является логическим объяснением более высокой частоты ИМП у женщин, по сравнению с мужчинами, и повышенного риска развития ИМП после катетеризации или инструментальных вмешательств на мочевом пузыре [1, 6]. Спектр возбудителей гематогенных инфекций мочевыводящих путей ограничен лишь несколькими относительно редкими микроорганизмами, такими как *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella* и *Mycobacterium tuberculosis*, которые первично поражают какой-либо другой орган. *Candida albicans* легко вызывает развитие ИМП гематогенным путем, но также может быть причиной восходящей инфекции при наличии постоянного мочевого катетера или после антибактериальной терапии [6, 7].

Острые неосложненные ИМП у взрослых включают в себя эпизоды острого цистита и острого пиелонефрита у практически здоровых людей.

Неосложненный цистит характеризуется как острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин пременопаузального возраста с отсутствием анатомических и функциональных изменений мочевыводящих путей и сопутствующих заболеваний [2, 3]. Частота возникновения острого цистита у женщин фертильного возраста составляет 25–35%. Распространенность острого цистита в России, по расчетным данным, составляет 26–36 млн случаев в год [3, 5, 8]. Цистит может протекать в виде единичных эпизодов острого воспаления, которые купируются короткими курсами антимикробной терапии, и как хронический воспалительный процесс с персистирующей симптоматикой. Вышеуказанный диагноз может быть поставлен на основании истории расстройств мочеиспускания и отсутствия выделений из влагалища. Как правило, симптомами неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей являются болевые ощущения над лоном, учащенное и болезненное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, в ряде случаев наличие примеси крови в моче [3, 6]. Ведущее место в лабораторной диагностике неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей принадлежит клиническому анализу мочи – исследованию нецентрифугированной средней порции мочи. Культуральное исследование мочи обладает высокой чувствительностью, обеспечивает возможность идентификации возбудителя и определения его восприимчивости к антимикробным препаратам, что имеет большое значение для выработки рациональной программы

терапии и рекомендуется в следующих ситуациях: подозрение на острый пиелонефрит; сохранение симптомов или их повторное появление через 2–4 нед. после окончания лечения; наличие атипических симптомов у пациенток женского пола; беременность [2, 6, 9].

У женщин с симптомами неосложненного цистита бактериальный титр 10^5 КОЕ/мл уропатогенов считается диагностически значимым. При наличии у пациентки атипических симптомов, а также в случае неэффективности назначенной адекватной антимикробной терапии необходимо провести дополнительное обследование [2].

Основными целями антимикробной терапии неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей являются: быстрое купирование симптомов, восстановление трудоспособности и социальной активности, предупреждение осложнений и профилактика рецидивов. Выбор антимикробного препарата для лечения неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей в большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о доминирующих возбудителях и их региональной резистентности. При выборе антимикробного препарата предпочтительным является пероральный путь введения, также необходимо соизмерять возможный риск развития нежелательных реакций и тяжесть состояния больного [2–4].

Как правило, заболевания верхних и нижних мочевых путей имеют восходящий тип инфицирования вследствие локального распространения фекальной флоры из перианальной области к мочеполювой области. При этом *E. coli* является причинным патогеном в 70–95%, а *Staphylococcus saprophyticus* – в 5–10% случаев. Более редко выделяются другие энтеробактерии, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella* spp. [6].

E. coli является главным возбудителем ИМП вследствие наличия своих факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на сродство возбудителя к уротелию (адгезия к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин), но и препятствуют развитию иммунного ответа пациента.

Как известно, помимо вирулентности и концентрации возбудителя, играют роль так называемые факторы риска ИМП, к которым относят:

- анатомо-физиологические особенности женского организма: короткая и широкая уретра; близость к анусу, влагалищу; врожденные аномалии развития – эктопия мочевого пузыря, мочеточников, дистопия наружного отверстия уретры; неврологические состояния у пожилых пациенток, связанные с повреждением спинного мозга либо диабетической нейропатией. К этой группе можно отнести выраженное опущение тазового дна, которое ведет к увеличению объема остаточной мочи, что также является риском развития рецидивирующих ИМП [3, 6, 10];
- частые сопутствующие гинекологические заболевания: воспалительные процессы во влагалище; гормональные нарушения (в т. ч. гипоэстрогемия, следствием которой является ощелачивание pH влагалища и уменьшение количества *Lactobacillus*), что ведет к дисбиозу влагалища и превалированию в нем патогенной микрофлоры [1, 8];

- поведенческие аспекты: высокая частота половых актов и характер применяемых контрацептивов (таких как спермициды), которые могут увеличить колонизацию кишечной палочкой влагалища и периуретральной области [2, 7].

Основые возбудители инфекций мочевыводящих путей высоко или умеренно чувствительны ко многим антибиотикам. Достаточным спектром действия и активностью обладают защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины II и последующих поколений, фосфомицина трометамол.

При ИМП рекомендуется проведение антибактериальной терапии, потому что клиническая эффективность намного выше у тех женщин, которые получали антибиотики по сравнению с плацебо [11].

При выборе антибактериальной терапии следует руководствоваться следующим:

- спектр и чувствительность уропатогенов, вызывающих ИМП;
- эффективность в клинических исследованиях при специальных показаниях;
- толерантность;
- побочные эффекты;
- стоимость;
- доступность.

В соответствии с этими принципами и особенностями чувствительности во многих странах терапией первой линии ИМП считаются фосфомицина трометамол (однократно в дозе 3 г) и макрокристаллы нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день в течение 5 дней) [2, 3, 12, 13].

Американское общество по инфекционным болезням в качестве препаратов выбора в лечении неосложненного острого цистита у женщин рекомендует: фосфомицин 3 г однократно либо нитрофурантоин по 100 мг 5 дней, триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг 3 дня. Фторхинолоны отмечены только в качестве препаратов резерва [14, 15].

Европейская ассоциация урологов в своих рекомендациях считает препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей фосфомицин, нитрофураны и пивмециллин (не зарегистрирован в России) [2].

Российские клинические рекомендации также препаратом выбора в лечении неосложненного острого цистита и ББ как у беременных, так и у пациенток репродуктивного возраста без сопутствующей патологии называют однократный прием 3 г фосфомицина трометамола [3, 5, 16].

Фосфомицина трометамол обладает уникальной химической структурой, ингибируя синтез пептидогликана на ранней стадии по сравнению с β -лактамами без перекрестной резистентности с другими агентами [17].

Фосфомицина трометамол применяется только для лечения ИМП, при приеме per os 3 г препарата однократно его концентрация в моче превышает минимально ингибирующие концентрации для возбудителей ИМП в тысячи раз. Фосфомицин не связывается с белками плазмы,

поэтому в первый день лечения оказывается в моче, превышая в 440 раз МПК *E. coli*. Такая концентрация сохраняется в течение 80 ч. Изменения дозы при нарушении функции почек или печени не требуется. Неблагоприятные эффекты терапии включают тошноту, рвоту, диарею, головную и абдоминальную боли, вагинит. Альтернативные антимикробные препараты ко-тримоксазол (160/800 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней) или триметоприм (200 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) могут назначаться только в регионах, где резистентность *E. coli* к ним составляет < 20% [3].

Фосфомицин – ингибитор синтеза клеточной стенки микроорганизмов, структурно не похожий на другие антибиотики, проявляющий активность в отношении многих уропатогенов. Биоеквивалентность препарата составляет около 40%, а период полувыведения – 4 ч. Благодаря активной почечной экскреции создается высокая концентрация фосфомицина в моче, превышающая МПК для большинства уропатогенов [17].

Фосфомицина трометамол – бактерицидный антибиотик широкого спектра действия против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Он обладает преимуществом перорального применения как однократных, так и множественных доз, более высокой скоростью уничтожения бактерий в течение 48 часов, отличной переносимостью и безопасностью в различных возрастных группах женщин [9, 12, 18].

Фосфомицин обладает хорошей активностью *in vitro* против распространенных уропатогенов, таких как *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus*, а восприимчивость уропатогенов к фосфомицину остается относительно стабильной в течение долгого времени. Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактериальную клетку или энзиматической модификацией препарата. По этому параметру фосфомицин примерно соизмерим с цефтазидимом и существенно превосходит неантисинегнойные цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные аминопенициллины и фторхинолоны [17–19]. В последнее время отмечается тенденция к росту ИМП, вызванных антибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями. Эти микроорганизмы могут приобретать гены, которые кодируют множественные механизмы устойчивости к антибиотикам, включая β -лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы [20–22]. Увеличение темпов резистентности к антибиотикам требует их разумного использования посредством применения принципов антимикробного менеджмента, в т. ч. сохранение препаратов резерва, тщательный лабораторный контроль антибиотикочувствительности, распространенности основных видов уропатогенов, адекватный выбор препарата для эмпирической терапии ИМП. В последних работах доказано, что многие микроорганизмы, резистентные к другим антибиотикам, в т. ч. продуцирующим β -лактамазы расширенного спектра *E. coli*, сохраняют чувствительность к фосфомицину [11, 18, 23, 24]. В одном из крупных исследований были проанализированы 1 840 образцов мочи от пациенток с ИМП, из них грамотрицательные бактерии были обнаружены в

73% случаев, а в 24,7% – грамположительная флора. Среди грамотрицательных встречались микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), AmpC и металло-бета-лактамазы (MBL), среди грамположительных обнаружен метициллин-резистентный стафилококк (MRSA), в т. ч. ванкомицин-резистентный стафилококк (VRE). При этом фосфомицин был эффективен в 100% относительно MRSA, VRE, ESBL, а в целом восприимчивость к фосфомицину у полирезистентных возбудителей была крайне высокой (99%), что позволяет отнести фосфомицин в категорию многообещающих препаратов для терапии полирезистентных уропатогенов [25].

Кроме этого, результаты недавних исследований показывают, что одна доза фосфомицина имеет сходную клиническую и/или бактериологическую эффективность относительно 3–7-дневных режимов ципрофлоксацина, норфлоксацина, ко-тримоксазола или нитрофурантоина у женщин с неосложненными ИМП. Чаще всего данный препарат хорошо переносится, редко встречаются указания о нежелательных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота) [13, 17, 20, 21]. В целом вышеуказанные данные подчеркивают важную роль фосфомицина в антибактериальном арсенале для лечения ИМП.

Альтернативными антибиотиками являются ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в день, ципрофлоксацин с пролонгированным действием в дозе 500 мг 1 раз в день, левофлоксацин в дозе 250 мг 1 раз в день, норфлоксацин по 400 мг 2 раза в день, каждый из препаратов принимается 3-дневным курсом. Тем не менее необходимо помнить, что фторхинолоны не рассматриваются как препараты первого выбора из-за нежелательных явлений, включая негативные коллатеральные эффекты и селекцию резистентных штаммов [2, 14, 22].

Поскольку доминирующим путем инфицирования нижних мочевыводящих путей у женщин является восходящий путь, в лечении пациенток с неосложненным циститом особое значение приобретают своевременная диагностика и терапия цервиковагинитов и вульвовагинитов смешанной этиологии, а также нормализация влагалищного микроценоза.

Таким образом, фосфомицин демонстрирует высокую эффективность против ИМП, что сопоставимо с ципрофлоксацином, нитрофурантоином и триметоприм-сульфаметоксазолом. Активность фосфомицина *in vitro* против общих уропатогенов, а также полирезистентных микроорганизмов, его благоприятный профиль безопасности, включая беременных пациенток, взаимодействие с лекарственными средствами и данные клинических испытаний, демонстрирующие эффективность относительно ИМП, привели к тому, что канадские, американские и европейские руководства рекомендуют фосфомицин в качестве первой линии терапии ИМП у женщин различных возрастных групп [2, 12, 15]. На российском рынке представлен препарат Фосфомицин Эспарма немецкого производителя esparma GmbH. Препарат обладает доказанной эффективностью и безопасностью активного вещества фосфомицина трометамола. Кроме того, Фосфомицин Эспарма экономически выгоден в применении.



Поступила/Received 07.12.2018



esparma[®]

**Инновации
для качества жизни**

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет



ЭСПАРОКСИ[®]

Лечение инфекций мочеполовой системы

- Активен в отношении внутриклеточных возбудителей



КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения
вульвовагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Гигиенические аппликаторы для введения в комплекте



Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015
Рег. уд. № ЛСР-010986/09 от 31.12.2009
Рег. уд. № ЛП-004092 от 23.01.2017
Реклама



www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706
тел.: +7 (499) 579-33-70

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015;13(5):269-284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
2. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2015; 86 p.
3. Урология. Клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 480 с. [Urology. Clinical guidelines. Under the editorship of Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. M.: GEOTAR-Media, 2016. 480 p.] (In Russ).
4. Marshall K., Hale D. Urinary Tract Infections. *Home Healthcare.* 2017;35(8):448-449. doi: 10.1097/NNH.0000000000000597/
5. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации-2015. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Терапевтический архив.* 2016;88(4):100-104. [Перепанова Т.С. Federal Clinical Guidelines-2015. Antimicrobial therapy and prevention of kidney, urinary tract and male reproductive organs infections. *Terapevtichesky Arkhiv.* 2016;88(4):100-104.] (In Russ).
6. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2014;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
7. Grigoryan L., Trautner B.W., Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA.* 2014; 312(16): 1677-1684. doi: 10.1001/jama.2014.12842.
8. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Касян Г.Р., Цыбуля О.А. Обзор препаратов для лечения неосложненного цистита у женщин. *Медицинский совет.* 2010;7-8:60-66. [Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Kasyan G.R., Tsybutya O.A. Overview of drugs for the treatment of uncomplicated cystitis in women. *Meditsinsky Sovet.* 2010;7-8:60-66.] (In Russ).
9. Moura A., Nicolau A., Hooton T., Azeredo J. Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships. *J. Appl. Microbiol.* 2009;106(6):1779-91. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.04115.x
10. Зайцев А.В., Тупикина Н.В. Рецидивирующая инфекция мочевых путей – междисциплинарная проблема. *Медицинский совет.* 2014;19: 36-44. [Zaitsev A.V., Tupikina N.V. Recurrent urinary tract infection as an interdisciplinary problem. *Meditsinsky Sovet.* 2014;19:36-44.] (In Russ).
11. Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K. et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Infect.* 2009;58(2):91-102. doi: 10.1016/j.jinf.2008.12.009.
12. Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A.. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2016;2016:2082693. doi: 10.1155/2016/2082693.
13. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(5):e103-e120.
14. Shepherd A.K., Pottinger P.S. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Med. Clin. North. Am.* 2013 Jul;97(4):737-57. doi: 10.1016/j.mcna.2013.03.006.
15. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. (ACOG practice bulletin; no. 91). Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2008. 10 p.
16. Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита. *Урология.* 2013;3:112-122. [Kolontarev K.B., Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu. Comparative analysis of antibacterial therapy of acute cystitis. *Urologiya.* 2013;3:112-122.] (In Russ).
17. Matthews P.C., Barrett L.K., Warren S. et al. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2016;16(1):556.
18. Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M. et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011;108(24):415-23. doi: 10.3238/arztebl.2011.0415.
19. Barros B.S. Antibiotic Treatment for Uncomplicated Urinary Tract Infections. *JAMA.* 2018;320(12):1284. doi: 10.1001/jama.2018.10011.
20. Naber K.G., Schito G., Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur. Urol.* 2008;54(5):1164-75. doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.
21. Cassir N., Rolain J.M., Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol.* 2014;5:551. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551.
22. Bader M.S., Loeb M., Brooks A.A. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2017;129(2):242-258. doi: 10.1080/00325481.2017.1246055.
23. Reffert J.L., Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2014;34(8):845-857. doi: 10.1002/phar.1434.
24. Rosso-Fernandez C., Sojo-Dorado J., Barriga A. et al. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015;5(3):e007363. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007363.
25. Sultan A., Rizvi M., Khan F. et al. Increasing antimicrobial resistance among uropathogens: Is fosfomycin the answer? *Urology annals.* 2015;7(1):26-30. doi: 10.4103/0974-7796.148585.