

Инфекция мочевыводящих путей — современный взгляд на проблему

А. С. Истомина, Т. В. Жданова, А. В. Назаров

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава,
Городская клиническая больница №40, Центр Болезней Почек и Диализа, г. Екатеринбург

Urinary tract infection — modern look on the problem

A. V. Istomina, T. V. Zhdanova, A. V. Nazarov

Ural State Medical Academy, Municipal Clinical Hospital №40

Резюме

В настоящее время отмечается высокая распространенность инфекций мочевыводящих путей (ИМП), которые наиболее часто наблюдаются у женщин репродуктивного возраста. Возбудителем неосложненных форм ИМП в большинстве случаев является *E.coli*, реже *Staphylococcus saprophyticus*. В этиологии осложненных форм возрастает роль *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* и др. Определение возбудителя позволяет правильно подбирать этиотропную терапию. При этом необходимо учитывать микробную резистентность к различным антибактериальным препаратам, поскольку только адекватное этиотропное лечение позволяет избежать неполной санации от инфекции и формирования вялотекущих, рецидивирующих форм ИМП. Продолжительность терапии определяется видом ИМП и эффективностью антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, цистит, пиелонефрит, резистентность, чувствительность, антибактериальная терапия.

Summary

Urinary tract infection (UTI) is widespread problem nowadays. It's more common for women. *Escherichia coli* is the major causative pathogen in uncomplicated forms of UTI, *Staphylococcus saprophyticus* is found rarely. The role of *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* and others grows in etiology of complicated forms. It's necessary to take into account a microbe resistance to different anti-bacterial preparations because an adequate etiotropic treatment allows to avoid imperfect recovery and forming of recurrent UTI. Duration of anti-bacterial therapy is determined by UTI form and efficacy of anti-bacterial preparations.

Keywords: urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, resistance, sensitiveness, antibiotics.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) — это инфекционный процесс, который возникает в любом участке мочевыводящих путей. Своевременная диагностика и лечение чрезвычайно важны, так как хроническое течение процесса может привести к развитию хронической почечной недостаточности, а затем к потере функции почек полностью, когда требуются заместительные методы терапии — гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки. Быстрота прогрессирования хронической почечной недостаточности зависит от частоты рецидивов, полной излеченности процесса и проведения мер профилактики.

В настоящее время вопрос о классификации инфекции мочевыводящих путей является

спорным. Однако среди ИМП выделяют: пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит и простатит. Имеется подразделение по течению: на острый и хронический процесс; по наличию осложнений: осложненные и неосложненные формы (осложненные формы, как правило, возникают на фоне нарушенной уродинамики), по возбудителю; по локализации: верхних и нижних мочевых путей. К факторам риска развития ИМП относят нарушения уродинамики, состояние иммунодефицита, сахарный диабет, пожилой возраст, наличие в организме очагов инфекции, врожденные аномалии, операции на мочевыводящих путях, мочекаменную болезнь, стресс, переохлаждение, наследственную предрасположенность и некоторые другие. В случае, когда отмечаются обострения заболеваний четыре и более раза в год, ИМП считается рецидивирующей.

Истомина А. С. — ст. лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава;

Жданова Т. В. — д. м. н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава;

Назаров А. В. — д. м. н., зав. Центром Болезней Почек и Диализа ГКБ №40, профессор кафедры ФПК и ПП ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава.

Эпидемиология

Распространенность ИМП зависит от пола и возраста. ИМП чаще встречаются у мальчиков в течение первого года жизни, так как у

них регистрируется большое количество аномалий мочеполовой системы [1]. С возрастом число ИМП повышается у девочек и женщин, а в возрасте 50 лет и выше — у мужчин, что связано с заболеваниями предстательной железы. Наиболее часто встречающейся формой ИМП является острый цистит. По расчетным данным в России ежегодно имеет место 26–37 миллионов эпизодов острого цистита [2]. В одном из исследований, проведенных в Швеции, было показано, что у 7,8% девочек и 1,6% мальчиков при поступлении в школу имели место симптомы ИМП, при этом в половине случаев они были связаны с острым циститом [3]. Пик частоты заболеваемости острым циститом приходится на женщин детородного возраста. Примерно 50 из 60 женщин отмечают хотя бы один эпизод острого цистита в течение жизни [4]. По результатам телефонного опроса, проведенного в 2000 году в США [5], 10% женщин в постменопаузальном периоде отмечают наличие у них эпизода острого цистита за прошедший год. Острый пиелонефрит встречается реже острого цистита. В исследовании, проведенном в США, острый пиелонефрит встречался среди женщин в возрасте от 18 до 49 лет в 28 случаях на 10000 женского населения [6]. А согласно данным национальной базы Южной Кореи острый пиелонефрит встречается в 36 случаях на 10000 населения (среди мужчин в 13 случаях, среди женщин в 59), при этом частота встречаемости увеличивается с возрастом [7].

Хронический пиелонефрит — распространенное заболевание встречается у пациентов, имеющих какие-либо анатомические аномалии, часто ассоциирован с наличием везикоуретерального рефлюкса. Чаще всего хроническим пиелонефритом болеют женщины — 67%, пациенты в возрасте от 20 до 40 лет — 70%, в возрасте до 10 лет — 10% [8]. У детей с симптомами ИМП везикоуретеральный рефлюкс встречается у 30–45% [9–11]. Существуют бессимптомная форма ИМП, которая часто встречается у женщин и не сопровождается какими-либо клиническими симптомами. Диагностика ее, как правило, бывает затруднена и лечение своевременно не назначается.

Этиология

Выделяют 4 пути проникновения инфекции: восходящий (наиболее частый), гематогенный, лимфогенный, *per continuitatem*. В 95% случаях возбудителем является грамм отрицательная флора, только в 5% случаев — грамм положительная. Наиболее частой причиной неосложненной ИМП является *E. coli*, при этом данный возбудитель вызывает острый цистит в 80–85% случаев [12], а острый

пиелонефрит в 70–95% случаев [13, 14]. Вторым по частоте этиологическим фактором является *Staphylococcus saprophyticus* [15, 16]. При отрицательных результатах посевов возможным этиологическим фактором является *Chlamydia* [12, 16]. Осложненный цистит, как правило, ассоциирован с такими возбудителями, как *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Providencia*, энтерококки, стафилококки, грибы [17–19]. В этиологии осложненного острого пиелонефрита увеличивается доля *Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *enterococci*, *Staphylococcus aureus* и грибов [20].

Клиника и диагностика

При обострении ИМП наблюдаются следующие синдромы: болевой, дизурический, интоксикационный. В случае поражения нижних отделов мочевыводящих путей боли и чувство тяжести, дискомфорта наблюдаются в надлобковой области, при поражении верхних отделов — в поясничной. Иногда боли иррадируют в промежность, половые органы, прямую кишку, часто это является признаком вовлечения в воспалительный процесс перивезикальной клетчатки, предстательной железы. При остром пиелонефрите боли обычно интенсивные, постоянные, иногда коликообразные или волнообразные, одно- или двусторонние. При хроническом же процессе боли менее интенсивные, чаще проявляются тяжестью в поясничной области, усиливаясь при обострении.

Дизурический синдром также отличается при разных уровнях поражения. Для цистита характерно чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, которое сопровождается частыми непродуктивными позывами на мочеиспускание. При пиелонефрите наблюдается частое мочеиспускание, поллакиурия и никтурия [1]. Интоксикационный синдром более выражен при пиелонефрите. При цистите лихорадка, как правило, не встречается. Степень выраженности интоксикации зависит и от остроты процесса. Часто заболевание протекает латентно, клинически никак не проявляясь. Определяется лишь бактериурия и положительные посевы мочи (более 10^5 микробных единиц в 1 мл [21]). Если инфекция проявляется более 4 раз в год, то она считается рецидивирующей. В этом случае обязательно нужно определять возбудителя — либо он прежний, либо это новый вид. При ИМП могут возникать осложнения — артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, ретроперитонеальный абсцесс, сепсис и др.

Среди лабораторно-инструментальных данных в пользу диагноза ИМП свидетельствуют лейкоцитурия (при этом наличие лейкоцитар-

ных цилиндров говорит в пользу более высокого уровня поражения, чем мочевого пузыря [22]), истинная бактериурия (10^4 и более микробных тел грамм-отрицательных бактерий в 1 мл мочи; 10^3 и более микробных тел стафилококка в 1 мл мочи; 10^5 и более микробных тел в 1 мл мочи в двух пробах — для диагностики бессимптомной ИМП [2]), невысокая протеинурия (до 1 гр.), положительный посев мочи, уплотнение чашечно-лоханочной системы, неравномерность контуров почек при внутривенной урографии, изменения на ренограммах при радиоизотопной ренографии.

Несмотря на то, что диагностика ИМП не представляет сложностей, существует как гипер- так и гиподиагностика заболевания. Гипердиагностика касается в основном хронического пиелонефрита, а гиподиагностика — бессимптомных форм инфекций мочевыводящих путей, ИМП у мужчин и детей.

Принципы лечения ИМП

Вопрос о госпитализации ставится на основании преимущественной локализации процесса, тяжести течения и наличия осложнений. Острый неосложненный цистит, как правило, лечится амбулаторно. Что касается острого неосложненного пиелонефрита, то вопрос решается индивидуально. В одном из корейских исследований было показано, что 9% мужчин и в 17% женщин с признаками пиелонефрита требуют госпитализации [23]. В ходе исследования, проведенного в США, было установлено, что в госпитализации нуждаются лишь 7% женщин с пиелонефритом [24].

Показаниями для госпитализации пациентов с неосложненным острым пиелонефритом являются: невозможность приема оральных форм препаратов, плохая комплаентность больного, отсутствие уверенности в диагнозе и тяжелое течение заболевания с высокой лихорадкой, выраженным болевым синдромом и значительной слабостью. Пациенты с осложненными формами ИМП должны в обязательном порядке быть госпитализированы [20].

Основным в лечении ИМП является антибактериальная терапия. Как указывалось ранее, наиболее частым возбудителем ИМП является *E. coli*. В исследованиях, посвященных изучению резистентности *E. coli* к имеющимся в арсенале противомикробным средствам, было показано: 1/3 штаммов нечувствительна *in vitro* к ампициллину и сульфаниламидам, поэтому, эти препараты не должны использоваться для эмпирической терапии острого цистита; резистентность к нитрофуранам среди штаммов *E. coli* встречается менее, чем в 5%, тогда как среди других уропатогенов резистентность к данной группе препаратов встречает-

ся нередко; резистентность к фторхинолонам менее 5% в большинстве исследований; все большее количество штаммов демонстрируют резистентность к триметоприму [13, 25].

Чаще резистентность к триметоприму наблюдается у пациентов с осложненными формами цистита [20]. В одном из исследований, посвященном изучению резистентных штаммов *S. saprophyticus*, приводятся следующие данные: в 3% случаев встречается резистентность к триметоприму; в 1% — к цефалотину, в 0 — к нитрофуранам и в 0,4% — к ципрофлоксацину [26]. Фосфомицин менее активен в отношении *S. saprophyticus*, нежели в отношении грамотрицательных палочек. В одном из исследований количество резистентных к фосфомицину штаммов составило 93% [27].

В качестве эмпирической терапии острого неосложненного цистита чаще всего рекомендуют фторхинолоны или триметоприм [16]. В качестве альтернативной терапии предлагаются нитрофурантоин и фосфомицин [12, 28].

Отдельно хотелось бы сказать о нитрофуранах, возросший интерес к которым обусловлен широким распространением устойчивых ко многим ныне применяемым антибиотикам штаммов микроорганизмов. При этом чувствительность основного возбудителя ИМП — *E. coli* к нитрофуранам по результатам исследования ARESC (2006 г.) составляет 94,8%. Препараты данной группы обладают уникальным механизмом действия на микроорганизмы, блокируя их клеточное дыхание, что и обуславливает сохранение высокой активности против уропатогенной микрофлоры на протяжении многих лет [29]. Нитрофураны обладают узкой терапевтической широтой и должны применяться в низких терапевтических дозах.

Что касается осложненного острого цистита, в качестве эмпирической терапии рекомендуют такие фторхинолоны, как ципрофлоксацин и левофлоксацин, поскольку они действуют и на *P. aeruginosa*, доля которой в этиологии осложненных форм ИМП значительно увеличивается. Исследования, проведенные Ноорег, DC, Wolfson, JS. в 1991 году, демонстрируют большую эффективность фторхинолонов по сравнению с другими группами антимикробных препаратов [30].

Парентеральный путь введения препаратов рекомендуется в случае мульти-резистентной флоры, вызвавшей заболевание. Из парентеральных препаратов наиболее применимы левофлоксацин, цефтриаксон и аминогликозиды [16].

При выборе противомикробного средства для лечения пиелонефрита руководствуются, главным образом, способностью препарата накапливаться в мозговом веществе почек [31].

Аминогликозиды и фторхинолоны накапливаются в почечной ткани в большей степени. Из таблетированных препаратов с целью лечения неосложненного острого пиелонефрита, вызванного грамотрицательными палочками, наиболее часто применяют фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, левофлоксацин [28]. Нитрофураны не следует использовать в случае неосложненного острого пиелонефрита в качестве основных средств ввиду недостаточной концентрации в почечной ткани.

При необходимости применения парентерального режима введения антибактериальных средств у госпитализированных пациентов считается оптимальным использование цефтриаксона. Переводиться на энтеральные формы антибактериальных средств пациенты должны на фоне клинического улучшения. При правильно подобранной терапии это может происходить уже через 24-48 часов [32]. Ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин также могут вводиться парентерально. Но ряд авторов указывает на одинаковую эффективность энтеральных и парентеральных форм данных представителей группы фторхинолонов [30, 32]. Из антибактериальных средств для лечения осложненного острого пиелонефрита, как правило, используются парентеральные формы препаратов. Необходимо учитывать и то, что в этиологии осложненного пиелонефрита нередко играет роль *S. aureus*. Продолжительность терапии определяется видом ИМП и эффективностью антимикробной терапии. Общая длительность терапии острого пиелонефрита, как правило, составляет 10-14 дней. 6-недельные курсы терапии не продемонстрировали в клинических испытаниях большей эффективности по сравнению с 14-дневными, а лишь увеличивали частоту встречаемости побочных эффектов и резистентных штаммов [33]. При обострении хронического пиелонефрита курс лечения может составлять от 10 до 14 дней [1, 34].

Лечение ИМП не ограничивается назначением противомикробных средств. При отсутствии противопоказаний (обструкция мочевых путей, нефротический синдром, неконтролируемая артериальная гипертензия, гестоз, терминальная ХПН и др.) следует увеличить объем потребляемой жидкости в 1,5-2 раза с целью механической санации мочевыводящих путей и дезинтоксикации. С целью дезинтоксикации проводится инфузионная терапия. Спазмолитики назначаются в случае дискинезии мочевых путей (рефлюксы, спастические сокращения), нарушений уродинамики и почечной колики.

Что касается фитотерапии, то в отношении ее эффективности при ИМП исследований доказательной медицины не проводилось.

Поэтому нельзя применять их в качестве самостоятельного вида лечения. Травы по своим позитивным эффектам можно условно разделить на две группы: с преимущественно мочегонным эффектом (сельдерей пахучий; огуречник лекарственный; береза белая; колючелистник; хвощ полевой; земляника лесная и др.) и с преимущественно противовоспалительным эффектом (толокнянка обыкновенная; можжевельник обыкновенный, брусника и др.). В состав почечных сборов и чая входят как противовоспалительные, так и мочегонные травы. Использование мочегонных трав противопоказано при обструкции мочевых путей на любом уровне и при аллергических реакциях на травы [1].

Из запатентованных растительных препаратов хорошо зарекомендовал себя препарат Канефрон® Н. Он оказывает противовоспалительное, антимикробное, мягкое диуретическое, спазмолитическое, антиоксидантное и нефропротективное действие. В исследованиях Berger M. была показана эффективность применения Канефрона для пациентов, страдающих рефрактерными инфекциями мочевых путей, а также для длительного лечения пациентов, вслед за назначением антибиотиков [35]. Удачный опыт применения Канефрона® Н при острых и хронических ИМП описан в работах Barsom S. [36] и Pessler G., Wagner W. [14], они демонстрируют хорошую переносимость и высокую эффективность препарата. Клинические наблюдения по применению препарата Канефрон у пациентов с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом и хроническим простатитом были проведены в НИИ Урологии МЗ РФ в 2004 году. В ходе исследования было отмечено уменьшение симптоматики у всех пациентов, а также увеличение интервала между обострениями. Кроме того, статистически достоверными были увеличение диуреза и снижение процента бактериурии после лечения. Препарат продемонстрировал высокую безопасность и хорошую переносимость [37]. Группа исследователей из Белорусского государственного медицинского университета показала, что в случае применения препарата Канефрон в комплексной терапии ИМП у детей наблюдалась быстрая положительная динамика со стороны мочевого синдрома [38].

Заключение

Таким образом, в настоящее время регистрируется высокая распространенность ИМП; увеличение уровня резистентности возбудителей к применяемым противомикробным средствам, что определяет возможность неэффективной терапии, которая, в свою очередь,

приводит к развитию затяжных, рецидивирующих форм ИМП. Актуальность данной проблемы поддерживается ухудшением качества жизни пациентов, страдающих ИМП, развитием осложнений — таких как артериальная гипертензия, сепсис и др., а также вероятностью неблагоприятного отдаленного прогноза с потерей функции почек и потребностью в проведении заместительной терапии.

Настоящий обзор содержит в себе также и цель привлечения внимания врачей всех специальностей к данной проблеме, что позволит улучшить своевременную диагностику и лечение.

Литература

1. Батюшин М. М., Терентьев В. П., Сычева Н. Н. Инфекции мочевых путей. Методическое пособие. Ростов-на-Дону. 2003; 26с.
2. Лоран О. Э. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Материалы международного симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных». М., 1999; 5-9.
3. Hellstrom, A, Hanson, E, Hansson, S, et al. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. Arch Dis Child 1991; 66 (2): 232-234.
4. Oxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002; 113 (1): 5-13.
5. Foxman, B, Barlow, R, D'Arcy, H, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol 2000; 27: 230-235.
6. Scholes, D, Hooton, TM, Roberts, PL, et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy adult women. Ann Intern Med 2005; 142: 20-27.
7. Ki, M, Park, T, Choi, B, Foxman, B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. Am J Epidemiol 2004; 160 (10): 985-993.
8. Шулуток Б. И. Нефрология. Современное состояние проблемы. Санкт Петербург. Ренкор. 2002; 780 с.
9. Arant, BS Jr. Vesicoureteral reflux and renal injury. Am J Kidney Dis 1991; 17: 491-511.
10. Olbing, H, Claesson, I, Ebel, KD. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: A 5-year report of International Reflux Study in Children (European branch). J Urol 1992; 148(5 Pt 2): 1653-1656.
11. Smellie, JM, Normand, IC, Katz, G. Children with urinary infection: Comparison of those with and without vesicoureteric reflux. Kidney Int 1981; 61(720): 895-905.
12. Hooton, TM, Besser, R, Foxman, B, et al. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. Clin Infect Dis 2004; 39: 75-80.
13. Hooton, TM, Stamm, WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(3): 551-581.
14. Pessler G., Wagner W. The treatment of acute and chronic urinary tract infections with a phytopharmaceutical agent. Therapiewoche 1979; 29: 2406-2410.
15. Latham, RH, Running, K, Stamm, WE. Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. JAMA 1983; 17(6): 1161-1162.
16. Stamm, WE, Hooton, TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993; 329: 1328-1334.
17. Donovan, WH, Stoltov, WC, Clowers, DE, Clowers, MR. Bacteriuria during intermittent catheterization following spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1978; 59: 351-357.
18. Montgomerie, JZ, Chan, E, Gilmore, DS, Canawati, HN. Low mortality among patients with spinal cord injury and bacteremia. Rev Infect Dis 1991; 13: 867-871.
19. Warren, JW. Catheter-associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 609-22.
20. Nicolle, LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. Drugs 1997; 53: 583-92.
21. Kass, EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians 1956; 69: 56-64.
22. Stamm, WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. Am J Med 1983; 75 (1B): 53-8.
23. Stamm, WE, Hooton, TM, Johnson, JR, et al. Urinary tract infections: From pathogenesis to treatment. J Infect Dis 1989; 159: 400-406.
24. Fairley, KF, Carson, NE, Gutch, RC, et al. Site of infection in acute urinary tract infection in general practice. Lancet 1971; 2: 615-618.
25. Gupta, K, Hooton, TM, Stamm, WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. Ann Intern Med 2001; 135(1): 9-16.
26. Karlowsky, JA, Jones, ME, Thornsberry, C, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 121-127.
27. Loulergue, J, Pinon, G, Laudat, P, Audurier, A. [Fosfomicin resistance in *Staphylococcus saprophyticus* and other species of coagulase-negative staphylococci]. Ann Microbiol (Paris) 1984; 135A: 239-247.
28. Warren, JW, Abrutyn, E, Hebel, JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999; 29: 745-758.
29. Акифьев О. Н. и др. Использование дериватографического анализа при разработке готовых лекарственных форм фурагина растворимого (солафура). — Тезисы 3 Всесоюзного совещания «Термический анализ», 1979, т.2, Рига. 70-71.
30. Hooper, DC, Wolfson, JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. N Engl J Med 1991; 324(6): 384-394.
31. Bergeron, MG, Marois, Y. Benefit from high intrarenal levels of gentamicin in the treatment of *E. coli* pyelonephritis. Kidney Int 1986; 30(4): 481-487.
32. Mombelli, G, Pezzoli, R, Pinoja-Lutz, G, et al. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infection. Arch Intern Med 1999; 159:53-58.
33. Stamm, WE, McKevitt, M, Counts, GW. Acute renal infection in women: Treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. Ann Intern Med 1987; 106(3): 341-345.
34. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под ред. В.П.Яковлева, С.В.Яковлева. Москва. Издательство «Литера». 2007; 784 с.
35. Berger M. The importance of Canephron in the treatment of chronic urinary tract infections. Therapiewoche 1977; 27: 1739-1742.
36. Barsom S. The treatment of renal diseases with Canephron in the urological practice. Z Allg Med 1979; 55: 997-1000.
37. Перепанова Т. С., Хазан П. Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. М., Врачебное согласие, 4-5, 2005, 44-46.
38. Сукало А. В., Крохина С. А., Тур Н. И. Применение препарата Канефрон® Н в комплексной терапии инфекций мочевой системы у детей. Медицинские новости, 11, 2004.