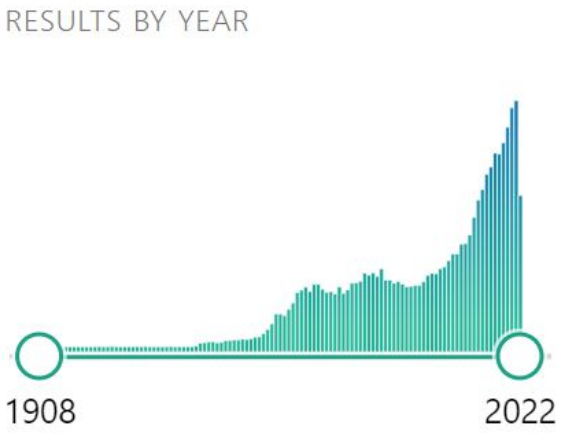
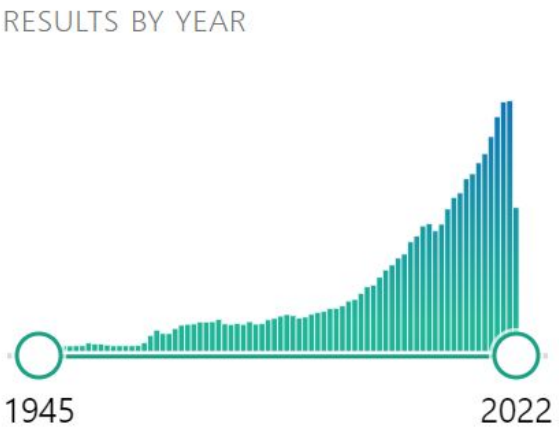
Основополагающие клинические исследования, меняющие взгляд на стандарты ведения пациента с UTI - Цистит

Академик РАН, Д.Ю. Пушкарь

WWW.CONGRESS-ROU.RU

PubMed.gov





“Urinary tract infections”

1964 г. – 497 публикаций/год,

2021 – 3719 публикаций/год

“Antibiotic resistance”

1964 г. – 926 публикаций/год,

2021 – 14119 публикаций/год

ICD – 11 / МКБ - 11

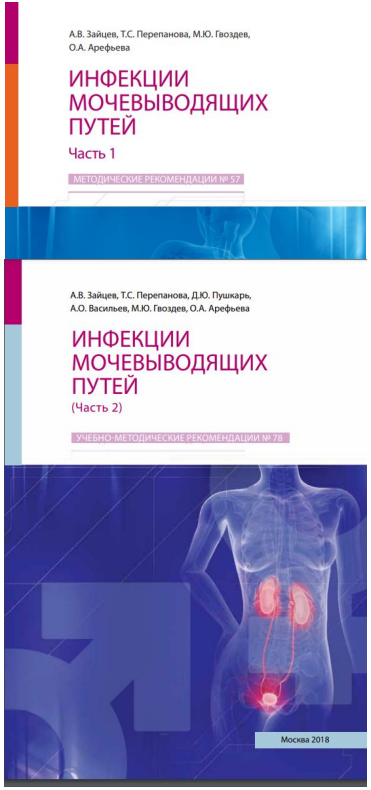
- Certain specified diseases of urinary system
  - GC00 Cystitis
    - GC00.0 Trigonitis
    - GC00.1 Infectious cystitis
    - GC00.2 Contracted urinary bladder
    - GC00.3 Interstitial cystitis
    - JA62.1 Infections of bladder in pregnancy
    - GC00.Y Other specified cystitis
    - GC00.Z Cystitis, unspecified

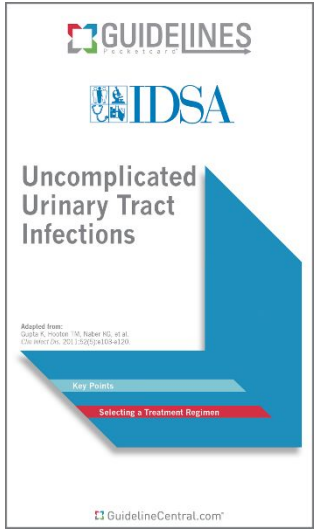
- в МКБ-11 нет разделения на острый и хронический цистит

Международные рекомендации

- Первая версия EAU Guidelines on Urological Infections опубликована в 2001 г. (обновление в 2006 г.)
- Книга Urogenital Infections, подготовленная мировыми экспертами (EAU/ICUD) издана в 2010 г. (некоторые главы обновлены)
- Доступны рекомендации IDSA, AUA/CUA/SUFU (США/Канада), NICE (Великобритания) и другие

XIV СЪЕЗД И XXII КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ





Comparison of antibiotic treatment guidelines for urinary tract infections in 15 European countries: Results of an online survey

Karin Malmros[a], Benedikt D. Huttner[b,c], Cliodna McNulty[d], Jesús Rodríguez-Baño[c,e,f], Céline Pulcini[c,g], Thomas Tängdén[a,c,*], on behalf of the ESGAP UTI Working Group[1]

[a] ReAct Europe, Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden
[b] Division of Infectious Diseases and Infection Control Program, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland
[c] ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship (ESGAP) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)
[d] Primary Care Unit, Public Health England, Gloucester, UK
[e] Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain
[f] Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Seville, Spain
[g] Université de Lorraine, APEMAC and Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Infectious Diseases Department, Nancy, France

- Анализ национальных рекомендаций 15 европейских стран, опубликованных с 2004 по 2017
- 10 разных антибиотиков были рекомендованы в качестве терапии первой линии при неосложненном цистите
- Нитрофурантоин + далее пивмециллинам (n = 7) и фосфомицин (n = 7)
- Различия в рекомендациях по лечению ИМП в Европе, что указывает на возможности для улучшения

K. Malmros, B.D. Huttner and C. McNulty et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 54 (2019) 478–486

CURRENT OPINION

The revival of old antibiotics for treatment of uncomplicated urinary tract infections in the era of antibiotic stewardship

Jennifer Kranz[a], Sina Helbig[b], Falitsa Mandraka[c], Stefanie Schmidt[d], and Kurt G. Naber[e]

KEY POINTS

- Increasing antibiotic resistance is observed worldwide also against antibiotics most frequently used for the treatment of uUTI, such as cotrimoxazole, fluoroquinolones and cephalosporins.
- The four old oral antibiotics, fosfomycin trometamol, nitrofurantoin, nitroxoline and pivmecillinam, should now be favoured as first-choice antibiotics for the treatment of uUTI, because they still show low resistance, are effective and exhibit only low collateral damage.
- Although international and national guidelines also favour these antibiotics as first choice for this indication, implementation of the guidelines is still suboptimal.

- Международные и национальные рекомендации выделяют четыре «старых» антибиотика как препараты первой линии (фосфомицина трометамол, нитрофурантоин, нитроксолин, пивмециллинам)

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Цистит у женщин

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:**N30.0, N30.1, N30.2**

Год утверждения (частота пересмотра):**2021**

Возрастная категория:**Взрослые**

Пересмотр не позднее:**2023**

ID:**14**

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Инфекция мочевых путей при беременности

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:**O23, O23.0, O23.1, O23.2, O23.3, O23.4, O23.9, O86.2, O86.3**

Год утверждения (частота пересмотра): **2022**

Возрастная категория:**Взрослые**

Пересмотр не позднее:

ID:**719**

Разработчик клинической рекомендации

- **Российское общество акушеров-гинекологов**
- **Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов"**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЗАРЕГИСТРИРОВАНО
Регистрационный № 68686
от "04" июня 2022 г.

ПРИКАЗ

29 апреля 2022 г. № 298н

Москва

Об утверждении
Порядка диагностики состояния микробиоты,
осуществления мер по сохранению или восстановлению
нормальной микробиоты человека

В соответствии с частью 6 статьи 10 Федерального закона от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2021, № 1, ст. 31) приказываю:

1. Утвердить прилагаемый Порядок диагностики состояния микробиоты, осуществления мер по сохранению или восстановлению нормальной микробиоты человека.
2. Настоящий приказ вступает в силу с 1 июля 2022 года.

Министр М.А. Мурашко

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 25 сентября 2017 г. № 2045-р

МОСКВА

1. Утвердить прилагаемую Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (далее - Стратегия).

2. Минздраву России совместно с заинтересованными федеральными органами исполнительной власти в 6-месячный срок представить в Правительство Российской Федерации план мероприятий по реализации Стратегии.

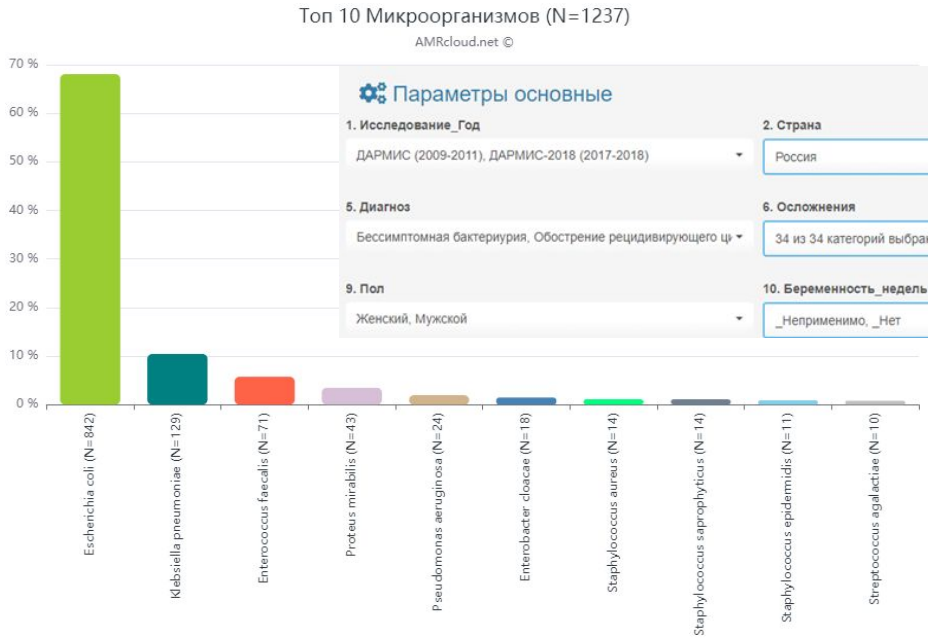
3. Рекомендовать органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации учитывать в своей деятельности положения Стратегии.

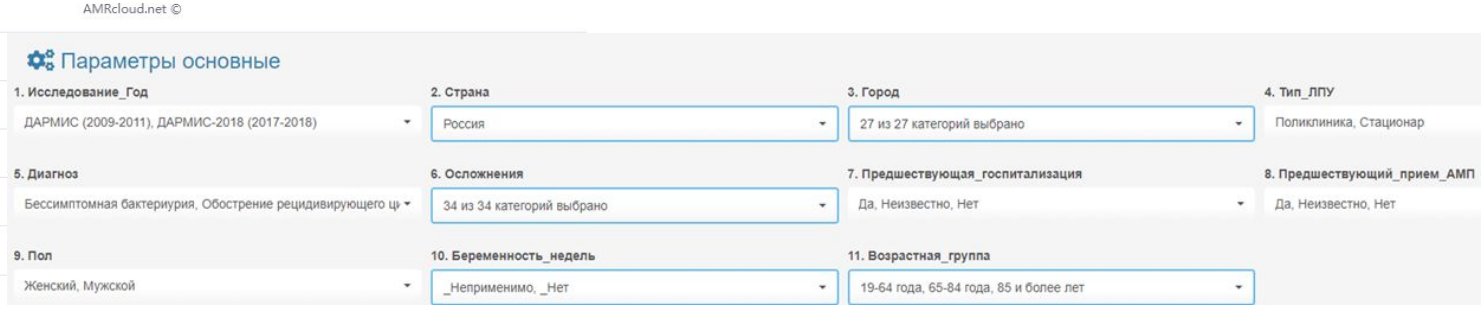
Председатель Правительства
Российской Федерации Д.Медведев

- Стратегия на период до 2030 года
- Определяет политику государства по ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, биологическим и химическим средствам
- **изучение механизма** появления антимикробной резистентности и мониторинг ее распространения;
- **совершенствование мер предупреждения** и ограничения распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью;
- **разработка противомикробных препаратов** и альтернативных средств для профилактики, диагностики и лечения заболеваний инфекционного характера;
- **доведение информации населению** по вопросам применения противомикробных средств и проблемам антимикробной резистентности;
- развитие и поддержание международного сотрудничества в области ограничения и предупреждения антимикробной резистентности

XIV СЪЕЗД И XXII КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

Профиль возбудителей ИМП в РФ 2009-2018 (ДАРМИС)

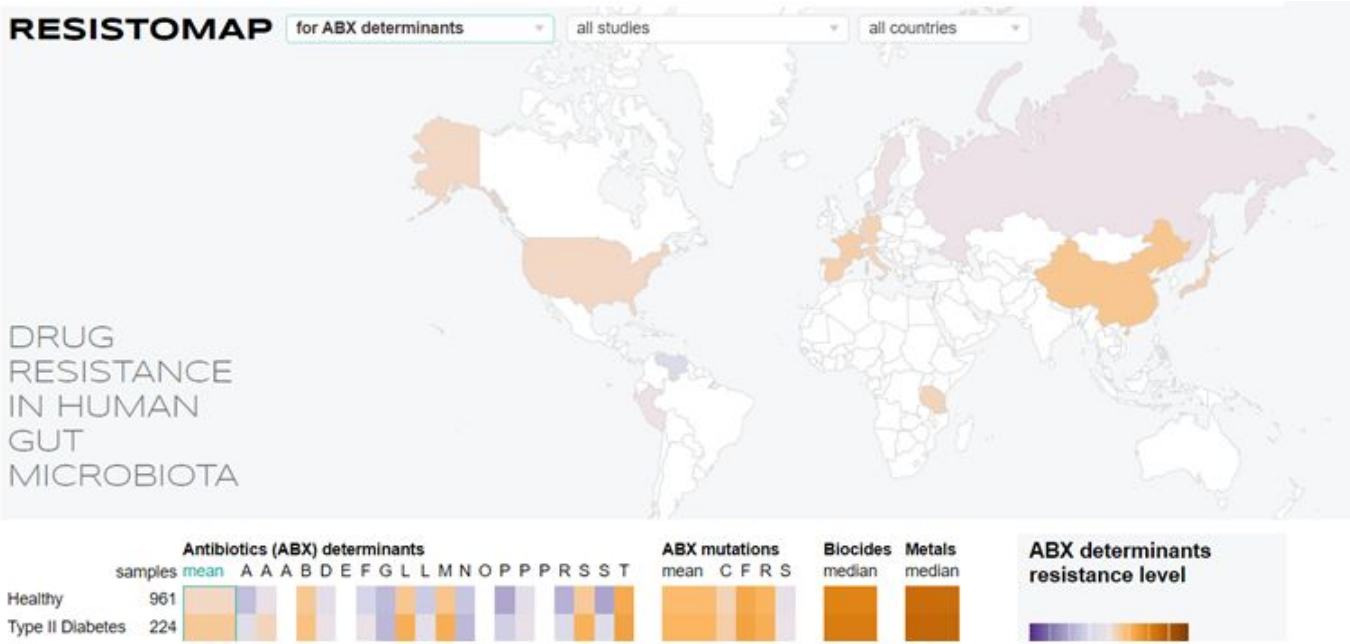




Алгоритм позволяет выбрать параметры и оценить эффективность доступных антибиотиков

MAKMAX IACMAC

Карта антибиотикорезистентности



- Объединяет результаты 12 исследований 2012-2016

Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis – ARESC study 2003-2006

3254 уропатогенов

E. Coli	76,3%
S. Saprophyticus	3,6%
Klebsiella pneumonia	3,5%
Proteus mirabilis	3,1%
Enterococcus faecalis	3,0%
Citrobacter	1%
Enterobacter	0,8%
Pseudomonas aeruginosa	0,2%
Др. энтеробактерии	4,4%
грамположительные	3,7%

International Journal of Antimicrobial Agents 34 (2009) 407–413

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag

The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections

Gian Carlo Schito[a,*], Kurt G. Naber[b], Henry Botto[c], Juan Palou[d], Teresita Mazzei[e], Laura Gualco[a], Anna Marchese[a]

Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis – ARESC study 2003-2006

Страны	% отрицательных урокультур
Austria	11,8
Brasile	1,9
Germania	20,2
Spain	10,9
France	36,4
Hungary	49,3
Italy	41,3
Netherlands	21,4
Poland	42,5
Russia	37,1

International Journal of Antimicrobial Agents 34 (2009) 407–413

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag

The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections

Gian Carlo Schito[a,*], Kurt G. Naber[b], Henry Botto[c], Juan Palou[d], Teresita Mazzei[e], Laura Gualco[a], Anna Marchese[a]

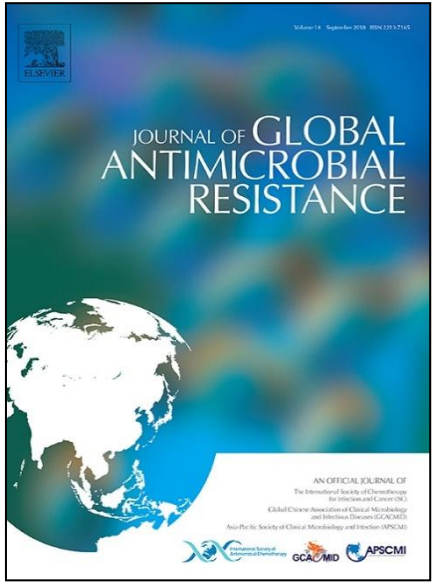
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *E. COLI* У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ИМП В РОССИИ: RESOURCE STUDY (201

Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study

Vladimir Rafalskiy[a], Dmitry Pushkar[b], Sergey Yakovlev[c], Oleg Epstein[d], Mikhail Putilovskiy[e], Sergey Tarasov[d], Alexey Glazunov[f,*], Sergeiy Korenev[a], Ekaterina Moiseeva[a], Natalia Gorelysheva[e]

[a] Medical Institute Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 A. Nevskogo st, Kaliningrad, Russian Federation
[b] Urology Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow, Russian Federation
[c] Internal Diseases Department #2 of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[d] Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation
[e] OOO «NPF «MATERIA MEDICA HOLDING», Moscow, Russian Federation
[f] Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russian Federation

	P,%	n/N
ФОСФОМИЦИН	1.2%	183/15860
НИТРОФУРАНТОИН	4.5%	909/20303
ЦЕФИКСИМ	16.6%	487/2936
КО-ТРИМОКСАЗОЛ	30.3%	5529/18275



Rafalskiy V., Pushkar D., Yakovlev S. et al. J Glob Antimicrob Resist 2020; 21:188-94

Антибиотикорезистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в Российской Федерации

В. В. Рафальский

https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56

- Наиболее частый возбудитель - E. Coli (72,4%-90,6%)
- Высокой активностью обладают цефиксим, нитрофурантоин, фосфомицин
- Стабильно высокая резистентность определяется к ампициллину (33,1% - 41,5%) и ко-тримоксазолу (19,3% – 26,2%).

Исследование Research	UTIAP-1	UTIAP-2	UTIAP-3	ARESC[1]	UTIAP-4	DARMIS[2]
Год проведения Year of holding	1998	2001	2005	2006	2009	2011

Contents lists available at ScienceDirect

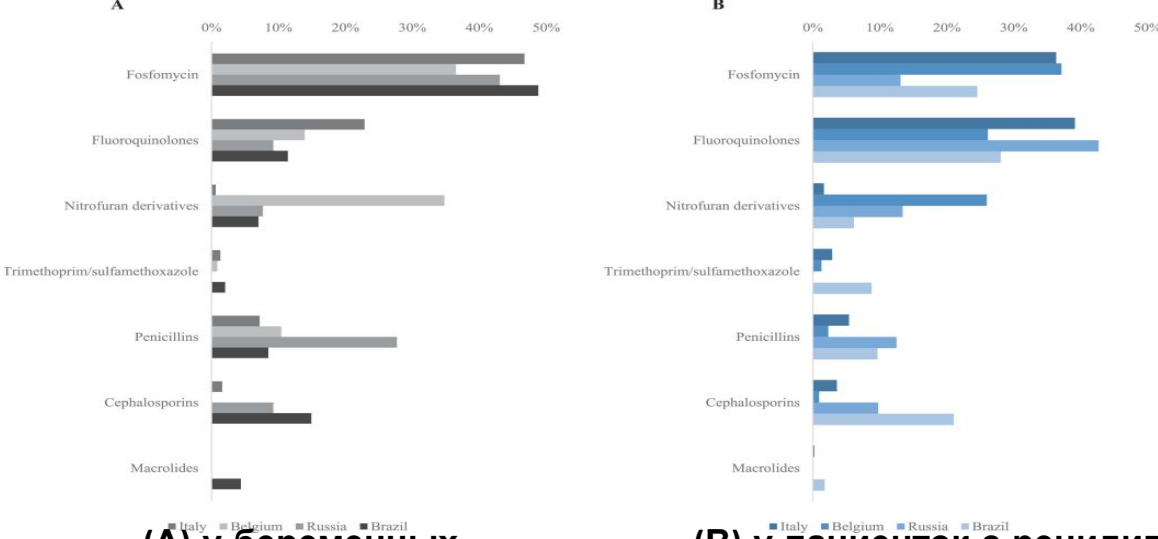
International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Office-based approach to urinary tract infections in 50 000 patients: results from the REWIND study

Tommaso Cai[a], Ivan Palagin[b], Roberto Brunelli[c], Riccardo Cipelli[d,*], Eliano Pellini[e], José Carlos Truzzi[f], Siska Van Bruwaene[g]

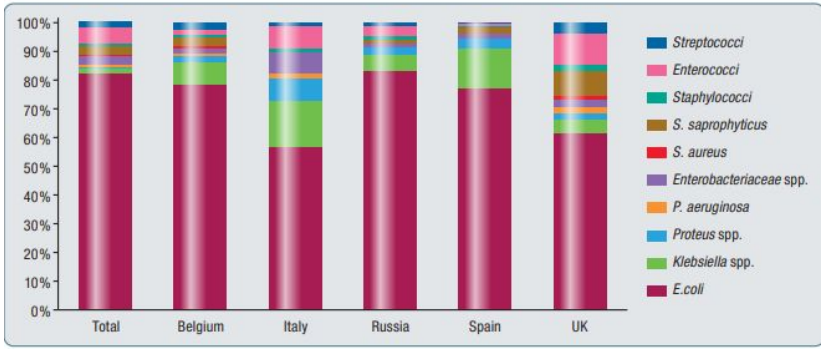
[a] Department of Urology, Santa Chiara Regional Hospital, Trento, Italy
[b] Institute of Antimicrobial Chemotherapy of Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation
[c] Department of Maternal and Child Health and Urological Sciences, Policlinico Umberto I Hospital, 'Sapienza' University of Rome, Rome, Italy
[d] IQVIA, Milano, Italy
[e] Department of Gynaecology, Faculdade de Medicina do ABC, São Paulo, Brazil
[f] Division of Urology – Medical Student Health Service, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil
[g] AZ Groeninge, Kortrijk, Belgium

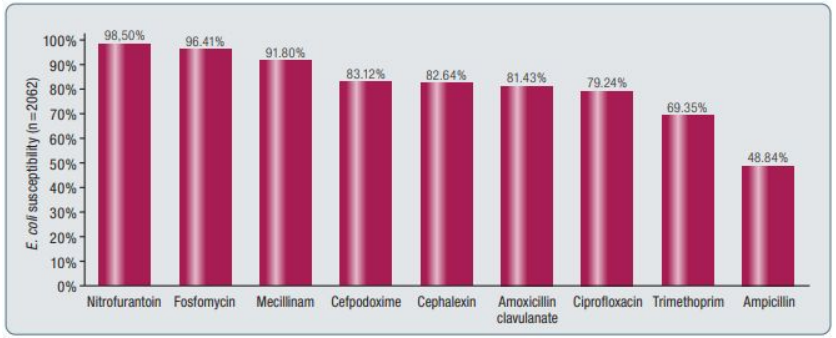


(A) у беременных ИМП **(B) у пациенток с рецидив**

- REWIND (REal World INternational Database)
- 49 548 пациенток с ИМП: Италия (n=38 812), Бельгия (n=8335), Россия (n=1503) и Бразилия (n=898)
- Фосфомицина трометамол - антибиотик первой линии во всех странах: 38.8% (n=10 715) в Италии, 35.7% (n=2750) в Бельгии, 21.6% (n=266) в России и 39.7% (n=294) в Бразилии
- Ципрофлоксацин второй по частоте назначения антибиотик в Италии (24.6%, n=6796), России (14.9%, n=184) Бразилии (9.6%, n=71)
- Другим часто назначаемым препаратом в Бельгии был нитрофурантоин (24.5%, n=1890), в отличии от других стран

Johansen TEB, Livermore DM, Cai T, Tutone M. SURF (SUsceptibility and Resistance of uropathogens to Fosfomycin in comparison with other antimicrobial agents): an international microbiological surveillance study. Poster presented at, 40th Congress of the Société Internationale d'Urologie, 2020 Oct 10-11, virtual.
and
Cai T, Johansen TEB, Livermore DM, Tutone M. Clinical implications of SURF-data (SUsceptibility and Resistance of uropathogens to Fosfomycin in comparison with other antimicrobial agents) on empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in women. Poster presented at, 40th Congress of the Société Internationale d'Urologie, 2020 Oct 10-11, virtual.





- **SURF** (SUsceptibility and Resistance of uropathogens to Fosfomycin), Апрель - Ноябрь 2019 года
- 2848 изолятов из образцов мочи пациентов с внебольничными ИНМП; 473 (16.6%) из лабораторий Бельгии, 581 (20.4%) Италии, 565 (19.8%) Испании, 393 (13.8%) Великобритании и 836 (29.3%) из России
- E. coli наиболее частый уропатоген во всех странах, 2064 (72.5%) изолятов
- Второй по частоте уропатоген K. pneumoniae (237; 8.3%)
- Фосфомицин активен в отношении >90% изолятов E. coli
- К фосфомицину были чувствительны >90% ESBL-продуцирующие изоляты

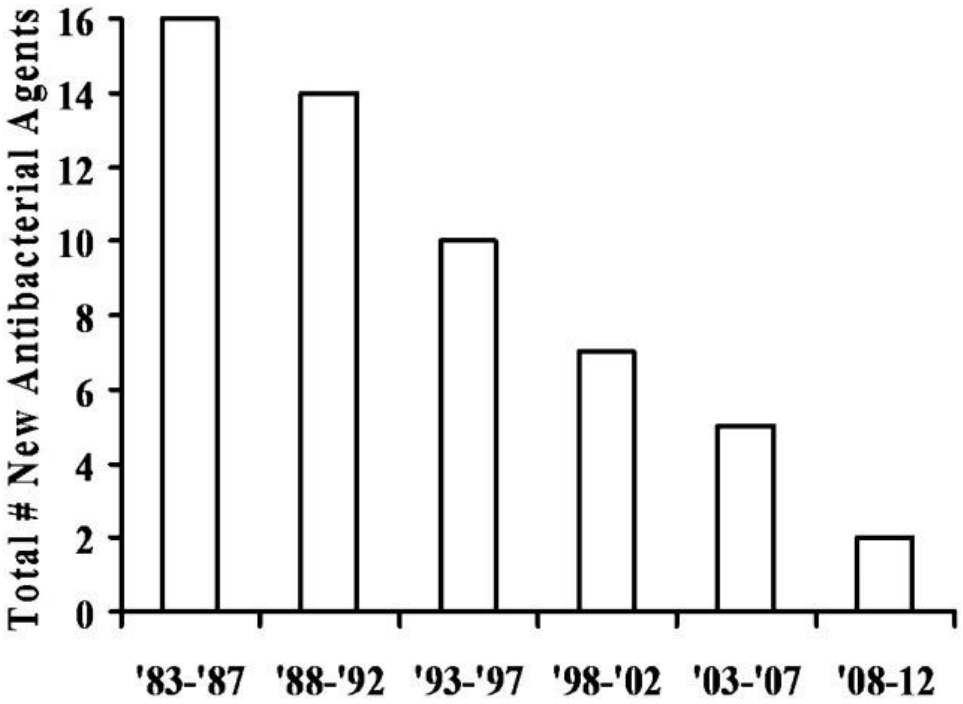
ELSEVIER
Journal of Global Antimicrobial Resistance
Volume 17, June 2019, Pages 25-34

Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia

Sofia Ny [a, b], Petra Edquist [a], Uga Dumpis [c], Kirsi Gröndahl-Yli-Hannuksela [d], Julia Hermes [e], Anna-Maria Kling [a], Anja Klingeberg [e], Roman Kozlov [f], Owe Källman [b], Danuta O. Lis [h], Monika Pomorska-Wesołowska [h], Māra Saule [c], Karin Tegmark Wisell [a], Jaana Vuopio [d], Ivan Palagin [f], NoDARS UTIStudy Group [1]

- the Northern Dimension Antibiotic Resistance Study (NoDARS): Финляндия, Германия, Латвия, Польша, Россия и Швеция
- Амбулаторные пациентки (18–65 лет) с симптомами неосложненной ИМП
- 775 (60.5%) изолятов E. coli из 1280 образцов мочи, 17.9% (229/1280) урокультур выявили другие микроорганизмы
- В 21.6% (276/1280) случаев негативная урокультура
- Уровень резистентности к нитрофурантоину, фосфомицину и мециллинаму составил 1.2%, 1.3% и 4.1%
- Высокие уровни резистентности наблюдались к ампициллину (39.6%), триметоприму (23.8%), триметоприм/сульфаметоксазолу (22.4%), амоксициллин/клавулановой кислоте (16.7%) и ципрофлоксацину (средний 15.1%, в России 28.4%)

Антибактериальные средства , одобренные FDA



IDSA Public Policy. Clin Infect Dis. 2011;52(Suppl 5):S397-S428.

2015-2022 гг. –

5 новых антибактериальных препаратов, одобренных FDA

Список приоритетных патогенов для исследований и разработки новых антибиотиков

1: Критически важные

Acinetobacter baumannii, карбапенем-резистентные

Pseudomonas aeruginosa, карбапенем-резистентные

Enterobacteriaceae, карбапенем-резистентные, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL)

2: Важные

Enterococcus faecium, ванкомицин-резистентные

Staphylococcus aureus, метициллин и ванкомицин- резистентные

Helicobacter pylori, кларитромицин-резистентные

Campylobacter spp., фторхинолон-резистентные

Salmonellae, фторхинолон-резистентные

Neisseria gonorrhoeae, цефалоспорин и фторхинолон-резистентные

3: Средние

Streptococcus pneumoniae, не чувствительные к пенициллину

Haemophilus influenzae, ампицилин-резистентные

Shigella spp., фторхинолон-резистентные

Всемирная организация здравоохранения

ШЕСТЬДЕСЯТ ДЕВЯТАЯ СЕССИЯ ВСЕМИРНОЙ АССАМБЛЕИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ — A69/24 Add.1

Пункт 14.4 предварительной повестки дня — 13 мая 2016 г.

Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам

Варианты создания глобального механизма по развитию и благому управлению для поддержки разработки, контроля, распределения и надлежащего использования новых противомикробных препаратов, средств диагностики, вакцин и других мер

Новые антибиотики

- **ceftolozane/tazobactam** (ZERBAXA), FDA 2014
- **ceftazidime/avibactam** (AVYCAZ), FDA 2015
- **meropenem/vaborbactam** (VABOMERE), FDA 2017
- **имипенем, циластатин и релабактам** (RECARBRIO), препарат для лечения взрослых с осложненными инфекциями мочевыводящих путей (ИМП) и осложненными внутрибрюшными инфекциями, FDA 2019

Новые антибиотики

- **Плазомицин** (ZEMDRI)— аминогликозид нового поколения
- **Фосфомицин** получил от FDA статус Qualified Infectious Disease Product (QIDP), антибактериального препарата для лечения серьёзных и жизнеугрожающих инфекций. В пилотном клиническом исследовании у пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей, включая острый пиелонефрит, парентеральная лекарственная форма фосфомицина (Zolyd) оказалась сопоставимой по эффективности с пиперациллином/тазобактамом
- **Эравациклин (XERAVA)**— из группы тетрациклинов (близок к тигециклину), FDA 2018

Новые антибиотики

- **Цефтобипрол (Zeftera)** – представитель 5 поколения цефалоспоринов
- **Цефидерокол (Fetroja)** FDA 2019 - siderophore cephalosporin (осложненная ИМП, семейство Enterobacteriaceae, резистентные к карбапенемам)
- Сидерофорные антибиотики связываются со свободным железом и используют бактериальные активные каналы транспорта железа для пересечения внешней мембраны грамотрицательных бактерий и достижения периплазматического пространства
- Цефидерокол, первый конъюгированный с сидерофором антибиотик, разработан для преодоления механизмов устойчивости к карбапенемам (т. е. действующий по принципу Троянского коня)

ARTICLES | VOLUME 18, ISSUE 12, P1319-1328, DECEMBER 01, 2018

Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial

Simon Portsmouth, MD • David van Veenhuyzen, MBChB • Roger Echols, MD • Mitsuaki Machida, MS • Juan Camilo Arjona Ferreira, MD • Mari Ariyasu, BPharm • et al. Show all authors

ARTICLES | VOLUME 21, ISSUE 2, P226-240, FEBRUARY 01, 2021

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Prof Matteo Bassetti, MD • Roger Echols, MD • Yuko Matsunaga, MD • Mari Ariyasu, BPharm • Yohei Doi, MD • Ricard Ferrer, MD • et al. Show all authors

- Цефидерокол обладает внутренней стабильностью от гидролиза карбапенемазами
- В отличие от других новых агентов, цефидерокол активен против устойчивых к антибиотикам патогенов (включая продуцентов серин и металло-β-лактамаз (MBL) карбапенемаз), Pseudomonas aeruginosa , Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens
- Необходимость в антибиотиках с новыми бактериальными мишенями

COMMENT | VOLUME 21, ISSUE 2, P153-155, FEBRUARY 01, 2021

Cefiderocol: the Trojan horse has arrived but will Troy fall?

Emily L Heil • Pranita D Tamma

CORRESPONDENCE | VOLUME 19, ISSUE 1, P22-23, JANUARY 01, 2019

Cefiderocol for treatment of complicated urinary tract infections

Florian M E Wagenlehner • Kurt G Naber

THE LANCET
Infectious Diseases

Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):226-240.
Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):153-155.
Lancet Infect Dis. 2018 Dec;18(12):1319-1328
Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(1):22-23.

В.Н. КАСЯН[1], А.В. ЗАЙЦЕВ[1], Т.А. ПЕРЕПАНОВА[2], Л.Г. ПИВАЗЯН[3], Б.Л. ГРИГОРЯН[3], Ю.А. КУПРИЯНОВ[1], Г.Р. КАСЯН[1], Д.Ю. ПУШКАРЬ[1]

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НИФУРАТЕЛА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

- Эффективность нифуратела в качестве препарата для терапии инфекций мочевыводящих путей сопоставима и иногда превосходит эффективность других антибиотиков
- Нифурател демонстрирует более выраженную терапевтическую эффективность и лучшую переносимость в сравнении с нитрофурантоином
- Сегодня нельзя изолированно рассматривать ИНМП у женщин и не учитывать состояние биоценоза влагалища и кишечника

Акушерство и гинекология. 2021; 6: 168-176

Нифурател

- Оценка безопасности нифуратела - анализ результатов **62 исследований** - **6319 пациентов**
- В целом у **2,2% пациентов** зафиксированы **нежелательные побочные реакции**
- При лечении **более чем 150 беременных женщин** серьезных нежелательных реакций не отмечено
- Благоприятный токсикологический профиль, практически не токсичен в остром тесте у мышей и крыс и хорошо переносится при повторном пероральном и вагинальном приемах
- Препарат может применяться у беременных, отсутствие тератогенных эффектов

Global Prevalence Study on Infections in Urology (GPIU-Study)

pathogens

MDPI

Article

The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections

Florian Wagenlehner [1,*,†], Zafer Tandogdu [2,†], Riccardo Bartoletti [3], Tommaso Cai [4], Mete Cek [5], Ekaterina Kulchavenya [6], Béla Köves [7], Kurt Naber [8], Tamara Perepanova [9], Peter Tenke [7], Björn Wullt [10], Florian Bogenhard [11] and Truls Erik Bjerklund Johansen [12]

Received: 22 October 2015; Accepted: 13 January 2016; Published: 19 January 2016

- Глобальное исследование распространенности инфекций в урологии направлено на получение глобального взгляда на Healthcare-associated UTI (ИМП связанные с оказанием мед. помощи)
- GPIU проводится ежегодно с 2003, свыше 27542 пациентов, 856 урологов из 70 стран принимают участие в сборе данных
- У 9,4% диагностированы ИМП (70,4% составляли женщины)

Утвержденные технологии обнаружения патогенов

Технологии	Определение чувствительности к антибиотику	Преимущества	Недостатки
Нитриты и лейкоцитарная эстераза	нет	На месте оказания помощи	Плохая специфичность
Общий анализ мочи и микроскопия	нет	Быстро обнаруживает присутствие бактерий	Без идентификации патогенов
Традиционная культура	да	Стандарт диагностики, чувствительный и недорогой	Отнимает много времени
MALDI-TOF масс-спектрометрия (матричная лазерная десорбционная ионизация - время пролета)	В разработке	Быстрый, чувствительный, специфический, потенциал для одновременного обнаружения AST	Дорого для начального оборудования
Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)	В разработке	Быстрое обнаружение, высокая чувствительность и специфичность	Требуется несколько проб для всех возможных патогенов в моче
Микрофлюидика Биосенсорный анализ ИМП (не одобрен FDA)	В разработке	Интегрированная платформа, быстрое обнаружение образцов, взятых непосредственно у пациента, компактность	Система не полностью автоматизирована, плохие данные из-за низкой концентрации бактерий
ПЦР (клинические изоляты)	Доступны пробы гена устойчивости	Конкретный, чувствительный и быстрый	Требуется несколько проб для всех возможных патогенов в моче и обширная первоначальная обработка
Иммунологические анализы RapidBac	Нет	Быстро и недорого	Плохая специфичность и чувствительность
Прямое рассеяние света Уро-Квик, БактериоСкан	В разработке	Недорогой потенциал для АСТ	Нет идентификации видов Nat Rev Urol. 2017 May ; 14(5): 296–310.

Validity of microscopy for diagnosing urinary tract infection in general practice – a systematic review

Anja Kofod Beyer, Gloria Cristina Cordoba Currea and Anne Holm

Research Unit for General practice and Department of General Practice, University of Copenhagen, København, Denmark

- Специфичность варьировала от 27% до 100%, чувствительность от 47% до 97%
- В настоящее время не существует консенсуса, основанного на фактических данных, относительно использования микроскопии мочи в общей практике
- Световая микроскопия с масляной иммерсией обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но требует много времени
- Фазово-контрастная микроскопия выполняется быстро и имеет высокую специфичность, но более низкую чувствительность
- Когда врачи используют микроскопию мочи, они всегда должны отправлять мочу на посев, если есть сомнения

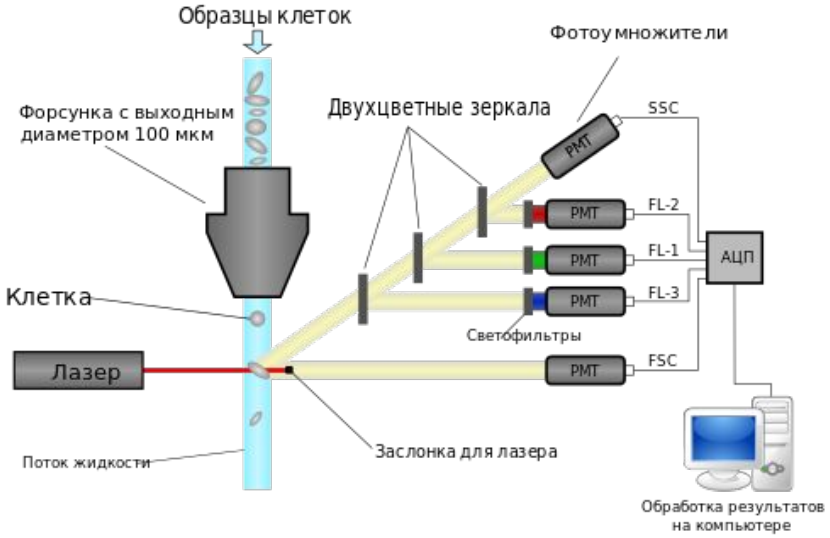
Scand J Prim Health Care . 2019; 37 (3): 373–379.

Review Article

Automated Flow Cytometry: An Alternative to Urine Culture in a Routine Clinical Microbiology Laboratory?

Patricia Mejuto,[1] Mariam Luengo,[2] and Julio Díaz-Gigante[1]

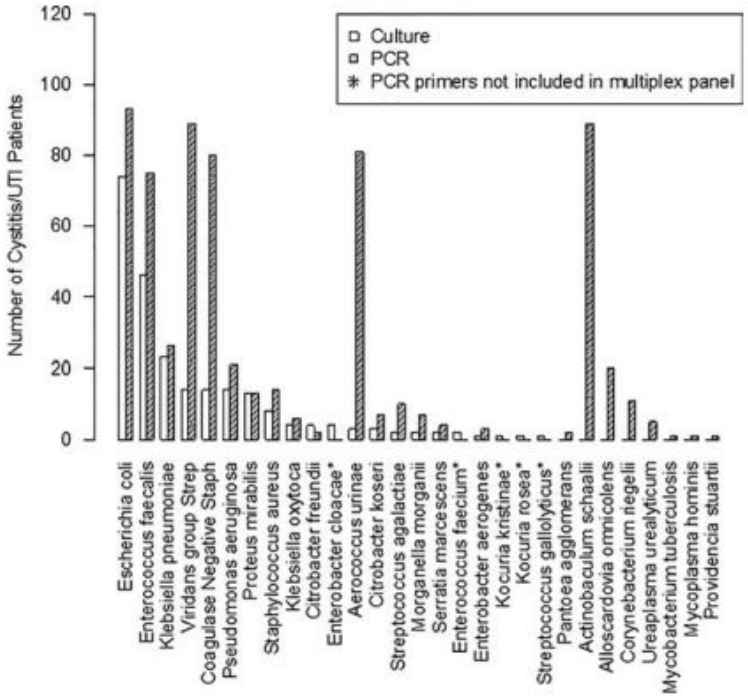
[1]*Department of Microbiology, Hospital del Oriente de Asturias Francisco Grande Covián, Arriondas, Asturias, Spain*
[2]*Department of Biochemistry, Hospital del Oriente de Asturias Francisco Grande Covián, Arriondas, Asturias, Spain*



- Проточная цитометрия — метод исследования дисперсных сред в режиме поштучного анализа элементов дисперсной фазы по сигналам светорассеяния и флуоресценции
- Системы для быстрого оптического анализа отдельных клеток, которые позволяют одновременно анализировать химические и / или физические характеристики отдельных частиц мочи
- Чувствительность (SE) 96%, специфичность (SP) 78%
- Проточная цитометрия является ценным методом скрининга образцов мочи для эффективного исключения ИМП и может способствовать снижению количества ненужных

International Journal of Microbiology
Volume 2017, Article ID 1382736, 8 pages

Мультиплексный анализ инфекций мочевыводящих путей (ИМП) на основе ПЦР в сравнении с традиционным посевом мочи для выявления значимых патогенов у пациентов с симптомами



- 582 пациента (mid. age - 77) с симптомами ИМП нижних отделов мочевыводящих путей
- ПЦР выявила уропатогены у 326 пациентов (56%, 326/582), а посев мочи - у 217 пациентов (37%, 217/582)
- Мультиплексная ПЦР не уступает посеву мочи в обнаружении и идентификации бактерий

Kirk J. Wojno, David Baunoch, Natalie Luke et al. UROLOGY 136: 119–126, 2020.

TOPIC PAPER

Check for updates

Metagenomics in diagnosis and improved targeted treatment of UTI

Matthew Dixon[1] · Maria Stefil[1] · Michael McDonald[2,3] · Truls Erik Bjerklund-Johansen[4] · Kurt Naber[5] · Florian Wagenlehner[6] · Vladimir Mouraviev[2,3,7]

World J Urol. 2020 Jan;38(1):35-43.

A Head-to-Head Comparative Phase II Study of Standard Urine Culture and Sensitivity Versus DNA Next-generation Sequencing Testing for Urinary Tract Infections

Michael McDonald, MD,[1,2] Darian Kameh, MD,[3] Mark E. Johnson, PhD,[4] Truls E. Bjerklund Johansen, MD, DMSci,[5] David Albala, MD,[6] Vladimir Mouraviev, MD, PhD[7,8]
[1]Department of Urology, Florida Hospital Celebration Health, Celebration, FL; [2] Department of Surgery, University of Central Florida, Orlando, FL; [3]Department of Pathology, Florida Hospital Celebration Health, Celebration, FL; [4]Department of Statistics, University of Central Florida, Orlando, FL; [5]Department of Urology, Oslo University Hospital and University of Oslo, Norway; [6]Department of Urology, Associate Medical Professionals, Syracuse, NY; [7]Central Florida Cancer Institute, Davenport, FL; [8]Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL

Rev Urol. 2017;19(4):213–220

- Геномная революция изменила понимание инфекции мочевыводящих путей
- Метагеномика может исследовать широкие популяции микробных сообществ, анализируя всю ДНК, присутствующую в образце
- Диагностика ИМП только по клиническим критериям имеет процент до 33%ошибок
- Сравнительное исследование стандартных тестов (посев + чувствительность) мочи и секвенирования ДНК следующего поколения (next generation sequencing, NGS)
- У 13 из 44 пациентов были положительные результаты посева мочи, тогда как у 44 из 44 пациентов были положительные результаты ДНК NGS

Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection

Valerie P. O'Brien[a], **Thomas J. Hannan**[b], **Anthony J. Schaeffer**[c], and **Scott J. Hultgren**[a]

[a]Department of Molecular Microbiology and Center for Women's Infectious Disease Research, Washington University School of Medicine, Saint Louis, Missouri

[b]Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine, Saint Louis, Missouri

[c]Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois,

- Среди изолятов одного вида уропатогены сильно различаются по своему генетическому и эпигенетическому составу, представлены большим и разнообразным количеством серотипов и профилей факторов вирулентности
- Генетические и экологические переменные хозяина, определяющие степень и характер иммунного ответа слизистой оболочки мочевого пузыря на инфекцию, значительны и плохо изучены
- Два человека могут быть инфицированы одним и тем же штаммом, но иметь разные реакции на инфекцию - от бессимптомной бактериурии до тяжелого цистита и пиелонефрита

Curr Opin Infect Dis. 2015 Feb;28(1):97-105.

AUA/CUA/SUFU Guideline, 2019 (Update 2022)

AUA Guideline Article

THE JOURNAL of UROLOGY®
www.auajournals.org/journal/juro

Updates to Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline

Jennifer T. Anger,[1] Brooke R. Bixler,[2] Rebecca S. Holmes,[3] Una J. Lee,[4] Yahir Santiago-Lastra[1] and Shelley S. Selph[3]

- Мочевые пути здоровых людей содержат сложное микробное сообщество, которое, вероятно, важно для поддержания нормальной функции мочевого пузыря
- **Влияние чувствительных тестов (высокопроизводительное секвенирование, ПЦР) на точность диагноза не задокументировано и пока не может быть рекомендовано для включения в клиническую практику**
- Обнаружение микроорганизмов будет связано с увеличением диагностической путаницы и дилемм, включая гипердиагностику и избыточное лечение
- Несмотря на растущее стремление к точной диагностике ИМП у пациентов с СНМП, особенно при отсутствии положительных результатов посева мочи, следует проявлять крайнюю осторожность, чтобы не полагаться на эти технологии, когда польза остается недоказанной, а вероятность увеличения вреда остается значительной

Не только бактерии?

Архив журнала / 2015 / №4

Вирусные инфекции: вирус папилломы человека и генитальный герпес 1-го и 2-го типов как причина хронического рецидивирующего цистита с выраженным дизурическим синдромом у женщин с гипоспадией и гипермобильностью уретры

Т.И. Деревянко, В.В. Рыжков
— ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Архив журнала / 2019 / №5

Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей

DOI: https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.5.136-139

Х.С. Ибишев, Т.О. Лаптева, Д.В. Крахоткин, Н.Н. Рябенченко
— Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «РостГМУ», Ростов-на-Дону, Россия

Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis?

Jan-Niclas Mumm [a,], Andreas Osterman [b,c], Michael Ruzicka [d], Clemens Stihl [e], Theresa Vilsmaier [f], Dieter Munker [g], Elham Khatamzas [d], Clemens Giessen-Jung [d], Christian Stief [a], Michael Staehler [a], Severin Rodler [a]*

[a] Klinik und Poliklinik für Urologie, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; [b] National Reference Center for Retroviruses, Max von Pettenkofer Institute and Gene Center, Faculty of Medicine, LMU München, Munich, Germany; [c] German Center for Infection Research, Munich Partner Site, Munich, Germany; [d] Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; [e] Klink für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; [f] Klink für Frauenheilkunde, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; [g] Medizinische Klinik V, Klinikum der Universität München, Munich, Germany

Med Hypotheses. 2020 Dec;145:110375. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110375. Epub 2020 Nov 5.

COVID-19 inflammation results in urine cytokine elevation and causes COVID-19 associated cystitis (CAC)

Laura E Lamb [1], Nivedita Dhar [2], Ryan Timar [3], Melissa Wills [3], Sorabh Dhar [4], Michael B Chancellor [5]

Is BK Virus-Associated Cystitis a Generalized Epithelial Disease?

Schneidewind L.[a] · Neumann T.[a] · Zimmermann K.[b] · Weigel M.[a] · Schmidt C.A.[a] · Krüger W.[a]
Author affiliations

Keywords: Allogeneic stem cell transplantation · Haemorrhagic cystitis · BK virus
Acta Haematol 2019;141:65–67

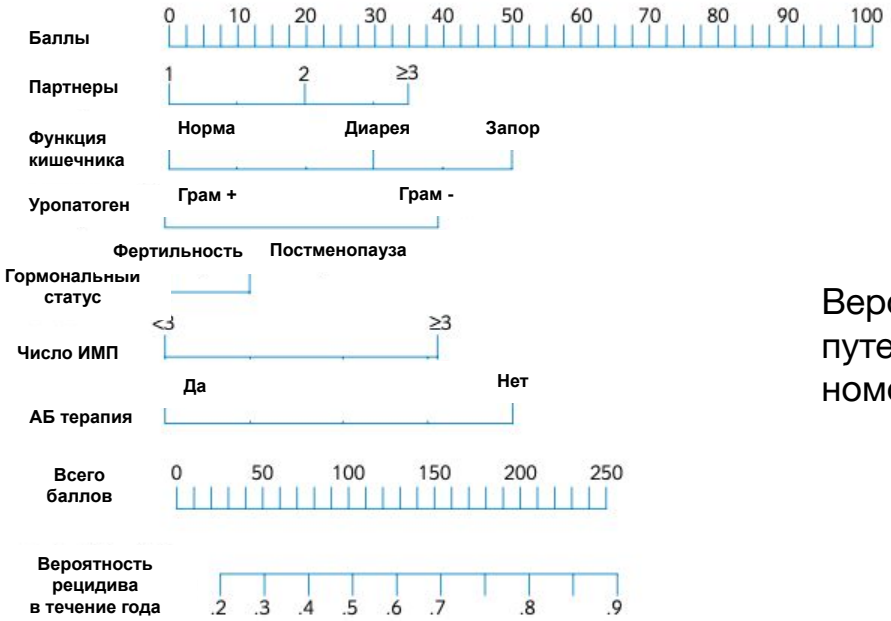
Int Urol Nephrol. 2022; 54(1): 17–21.
Published online 2021 Nov 17. doi: 10.1007/s11255-021-03030-2
PMCID: PMC8597545
PMID: 34787782

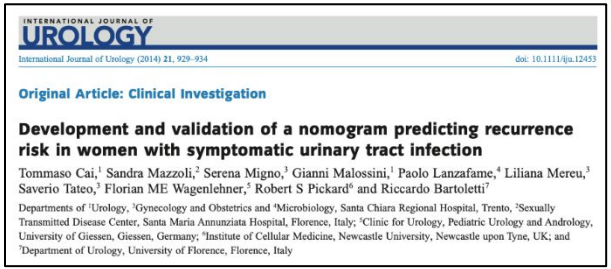
Long COVID and COVID-19-associated cystitis (CAC)

Laura E. Lamb,[1,2] Ryan Timar,[3] Melissa Wills,[3] Sorabh Dhar,[3,4,5] Steve M. Lucas,[3] Dragana Komnenov,[3,4] Michael B. Chancellor,[1,2] and Nivedita Dhar[4,5]

LUTIRE

Nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection





INTERNATIONAL JOURNAL OF UROLOGY

International Journal of Urology (2014) 21, 929–934 doi: 10.1111/iju.12453

Original Article: Clinical Investigation

Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection

Tommaso Cai,[1] Sandra Mazzoli,[2] Serena Migno,[3] Gianni Malossini,[1] Paolo Lanzafame,[4] Liliana Mereu,[3] Saverio Tateo,[3] Florian ME Wagenlehner,[5] Robert S Pickard[6] and Riccardo Bartoletti[7]

Departments of [1]Urology, [2]Gynecology and Obstetrics and [4]Microbiology, Santa Chiara Regional Hospital, Trento, [2]Sexually Transmitted Disease Center, Santa Maria Annunziata Hospital, Florence, Italy; [3]Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, University of Giessen, Giessen, Germany; [6]Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; and [7]Department of Urology, University of Florence, Florence, Italy

Вероятность рецидива в течение 12 месяцев путем определения баллов по шкале вверху номограммы и общего суммирования

* - АБ терапия – предшествующее лечение бессимптомной бактериурии

https://lutire.recap-cystitis.com

Cai T. et al. 2014, Int J Urol 21:929-34

- Исследования по профилактике ИМП показывают разные результаты
- Количество и качество исследований недостаточно

Randomized Controlled Trial > World J Urol. 2014 Feb;32(1):79-84.
doi: 10.1007/s00345-013-1091-6. Epub 2013 Apr 30.

D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial

Bojana Kranjčec [1], Dino Papeš, Silvio Altarac

eau

Grey Zone

Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections

Jennifer Kranz [a,b,,†], Stefanie Schmidt [b,†], Laila Schneidewind [b,c]*

Clinical Trial > BMJ. 2001 Jun 30;322(7302):1571. doi: 10.1136/bmj.322.7302.1571.

Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women

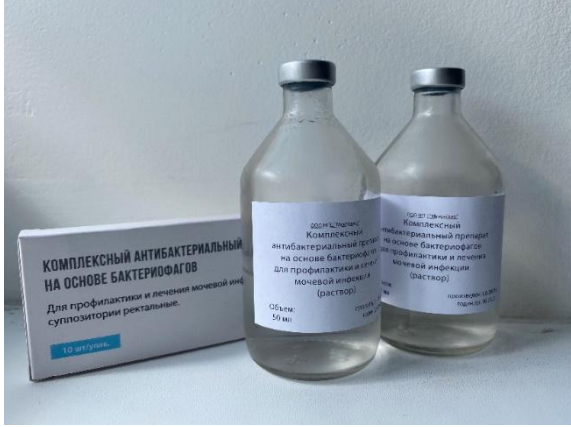
T Kontiokari [1], K Sundqvist, M Nuutinen, T Pokka, M Koskela, M Uhari

Clinical Trial > Can J Urol. 2002 Jun;9(3):1558-62.

A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women

Lynn Stothers [1]

Бактериофаги в терапии хронического рецидивирующего цистита *



- **Комплаентность 100%** на момент последнего визита**
- **76%** (n = 38/50) обучены методике **самокатетеризации**
- *Снижение титра патогенных бактерий (**32%**, n = 24/75)*
- *Изменение чувствительности уропатогенов к антибиотикам*

- **Уменьшение клинической симптоматики** (PUF + ACSS)
- **Бактериологический анализ** мочи пациенток показал преимущественный рост E. Coli в клинически значимом титре (≥ 10^4 КОЕ/мл) на 1-2 визите с постепенным уменьшением до клинически незначимых титров (≤ 10^3 КОЕ/мл) на момент прохождения 3-4 визита, а также рост *Klebsiella spp., Enterococcus fecalis, Proteus mirabilis* и микст инфекций в клинически значимом титре (≥ 10^4 КОЕ/мл) на 1-2 визите, в большинстве случаев с динамикой с постепенного уменьшения до клинически незначимых титров (≤ 10^3 КОЕ/мл) на момент прохождения 3-4 визита.

** $(N_{ожид} – N_{реал})/N_{ожид}$ x 100%

*данные исследования МГМСУ

- Применение бактериофагов эффективно и безопасно
- Большинство фагов уничтожают целевые патогенные бактер
- Отсутствие супер- и микстинфекций
- Не токсичны для организма
- Имеют минимальные ограничения к применению
- Снижена вероятность формирования фагорезистентных штаммов
- Может быть альтернативой у пациентов, длительно получающих а/б терапию
- Индивидуализация
- Доза и способ введения
- Не является альтернативой а/б терапии
- Требует дальнейшего изучения

Результаты

- Во-первых, исследование по внутрипузырному применению бактериофагов при инфекциях мочевых путей показало, что воздействие бактериофага на уропатогены эффективно способствуют деструкции созревшей биоплёнки. Действие бактериофагов на процессы деструкции биоплёнки оценивалось после начала лечения на 14, 30 и 90 день путём бактериологического исследования мочи и обнаружения персистирующих форм уробактерий, не обнаруженных на 1 визите до начала лечения. В ходе данного исследования было установлено, что в большинстве случаев бактериофаги вызвали деструкцию биопленок. Данный вопрос требует дальнейшего изучения. Вероятно, это связано с литическими характеристиками используемых в исследовании фагов. Учитывая то, что, начиная с 14 до 90 день исследования по данным бактериологического исследования мы продолжали обнаруживать персистирующую уроинфекцию, но в меньшем титре, это наблюдение позволило констатировать, что многократное применение бактериофага эффективно предотвращает образование биоплёнки. На фоне многократного применения бактериофагов титр уропатогенов снижалася в ходе исследования и продолжал оставаться на низком уровне практически на всем протяжении исследования.

- Во-вторых, внутрипузырное применение бактериофагов оказывает антибактериальное действие на планктонные культуры. Выявление персистирующих форм уропатогенов предполагает повышение титра планктонных культур уропатогенов, что способствует более высокой биодоступности бактериофагов в отношении уроинфекций. Полученные нами данные подтверждают, что подавляющем большинстве случаев произошла полная иррадикация и снижение титра уропатогенов.

- В-третьих, отмечено влияние бактериофагов на чувствительность уропатогенов к антибактериальным препаратам. Путём бактериологического исследования мочи дополнительно определялась чувствительность к антибактериальным препаратам. После внутрипузырной терапии бактериофагами в некоторых случаях отмечено появление чувствительностьи уропатогенов к антибиотикам к которым определялась резистентность на момент включения в исследование.

Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine

Ariel R Brumbaugh and **Harry LT Mobley***
Department of Microbiology and Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA

- Urovac® (Solco Basel AG, Birsfelden, Switzerland and Protein Express, Cincinnati, OH, USA) содержит десять инактивированных нагреванием штаммов уропатогенов (6 штаммов UPEC и по одному штамму Proteus mirabilis, Morganella morganii, Enterococcus faecalis и Klebsiella pneumoniae)
- Urostim (National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, Bulgaria)
- Urvakol® (Institute of Microbiology, Prague, Czech Republic) (Urvakol также содержит штамм Pseudomonas aeruginosa, а UROstim содержит K. pneumoniae)
- Uromune® (Inmunotek and Q-Pharma, Spain) (Вакцина Uromune® Состоит из смеси инактивированных штаммов Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris и Enterococcus faecalis)
- Вакцины, создаваемые с помощью генной инженерии (генетически модифицированный изогенный штамм патогенной E. coli, CP 923)
- Вакцины на основе бактериальных токсинов UPEC (α-hemolysin, CNF-1, cytolethal distending toxin, secreted autotransporter toxins Sat, Pic and Tsh)
- Uro-Vaxom (OM-Pharma) – лиофилизированная смесь 18 штаммов Escherichia coli

AR Brumbaugh, HLT Mobley. Expert Rev Vaccines. 2012 June; 11(6): 663–676.

J Adolesc Health. 2007 May ; 40(5): 418–424.

URINARY SYMPTOMS IN ADOLESCENT FEMALES: STI OR UTI?

Jill S. Huppert, M.D., M.P.H.*, Frank Biro, M.D.*, Dongmei Lan, M.S.**, Joel E. Mortensen, Ph.D.§, Jennifer Reed, M.D.#, and Gail B. Slap, M.D., M.S.*

Dysuria in the Emergency Department: Missed Diagnosis of *Chlamydia trachomatis*

Morgan D Wilbanks, MD*
James W Galbraith, MD†
William M Geisler, MD, MPH‡

* University of Alabama at Birmingham, School of Medicine, Birmingham, Alabama
† University of Alabama at Birmingham, Department of Emergency Medicine, Birmingham, Alabama
‡ University of Alabama at Birmingham, Department of Medicine, Birmingham, Alabama

Overdiagnosis of Urinary Tract Infection and Underdiagnosis of Sexually Transmitted Infection in Adult Women Presenting to an Emergency Department

Myreen E. Tomas,[a,c] Damon Getman,[b] Curtis J. Donskey,[c] Michelle T. Hecker[d]

- Необходимо обследование сексуально активных молодых женщин с СНМП на ИМП и ИППП
- Ненормальный анализ мочи не обязательно предполагает наличие положительного посева
- Из 264 б-х: 152 (58%) - ИМП, 23 (9%) – ИМП+ИППП, 75 (28%) - ИППП
- Анализ мочи, посев мочи и ПЦР на хламидии, гонококки, а также микроскопия нативного препарата для выявления трихомонад

West J Emerg Med . 2014 Mar;15(2):227-30.
J Clin Microbiol. 2015; 53(8):2686-92

COMMENTARY Thomas E Finucane.
Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Md.
Am J Med. 2017 Mar;130(3):e97-e98.
THE AMERICAN JOURNAL of MEDICINE®

'Urinary Tract Infection' and the Microbiome

- Нынешняя парадигма лечения неосложненной инфекции мочевыводящих путей может быть ошибочна
- Избежать рецидива – основная задача
- СНМП, бактериемия, пиелонефрит и другие нарушения мочевыводящих путей являются дисбиотической верхушкой гораздо большего айсберга сложных взаимодействий между хозяином и микробами, которые происходят вне поля зрения стандартных культур
- Сдвиг парадигмы в общем подходе к инфекции; «переход клинической практики от тела как поля битвы к перспективе человека как среды обитания потребует переосмысления того, как человек управляет человеческим телом»
- «ИМП» — это нечетко определенная, гипердиагностируемая и чрезмерно леченная «инфекция», нерациональное использование антибиотиков наносит серьезный ущерб безопасности пациентов и здоровью населения

1. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010 1;50(5):625
2. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. J Clin Microbiol. 2014 Mar;52(3):871-6.
3. Sobel JD. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2009:957–985
4. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. N Engl J Med 2012; 366:1028-1037.
5. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. Science. 2012 Jun 8;336(6086):1255-62.