

УДК 616.6-022.7-053.2-085.371:615.33.015.8

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.1.200409>

Т.В. Буднік ¹,
Л.В. Квашина ²

ВПЛИВ ВАКЦИНОТЕРАПІЇ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ В ПАЦІЄНТІВ З РЕКУРЕНТНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика ¹
кафедра нефрології та нирково-замісної терапії*

вул. Дорогожичська, 9, Київ, 04112, Україна

*ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» ²
відділення проблем здорової дитини та преморбідних станів*

вул. П. Майбороди, 8, Київ, 02000, Україна

Shuryk National Medical Academy of Postgraduate Education ¹

Department of Nephrology and Kidney Substitution Therapy

Dorohozhytska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O.M. Lukyanov National Academy of Medical Sciences of Ukraine» ²

Department of problems of healthy child and premorbid conditions

P. Maiborody str., 8, Kyiv, 02000, Ukraine

e-mail: budniktania8@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи. 2020. Т. 25, № 1. С. 109-115*

Cited: *Medicni perspektivi. 2020;25(1):109-115*

Ключові слова: *інфекція сечової системи, дівчата, антибактеріальна резистентність, вакциноterapia*

Ключевые слова: *инфекция мочевой системы, девочки, антибактериальная резистентность, вакциноterapia*

Key words: *urinary tract infection, girls, antibacterial resistance, vaccine therapy*

Реферат. Влияние вакцинотерапии на клинико-лабораторные показатели у пациентов с рекуррентной инфекцией мочевого системы. Будник Т.В., Квашнина Л.В. Рекуррентная инфекция мочевого системы (ИМС) остается актуальным вопросом в эру масштабной антибиотикорезистентности (АБР). Современные открытия свидетельствуют о ложности парадигм относительно стерильности мочи, указывают на определяющую роль микробной симбиоты в персистенции инфекции. Целью исследования стало изучение клинико-лабораторной эффективности вакцинотерапии у детей с рекуррентной ИМС. В течение 2018-2019 гг. велось наблюдение за 21 ребенком (девочки) в возрасте 7-18 лет. с рекуррентной ИМС в фазу обострения. По характеру терапии дети были разделены на группы: Ia - получали вакцинацию (VT) в комплексе терапии, Ib - комбинацию VT и АБТ, II – АБТ. Кроме общепринятых методов оценки клинико-лабораторного состояния пациента нефрологического профиля, были использованы современные не рутинные методы диагностики, такие как идентификация микробного возбудителя путем масс-спектрометрии MALDI TOF и определение чувствительности микроорганизмов методом МИК 90. В качестве вакцинотерапии применялось оригинальное поликомпонентное средство европейского производства. В составе препарата - лиофилизированные штаммы уропатогенов: *Escherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM7591), *Klebsiella pneumonia* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083). Препарат назначался по инструкции, длительность применения определялась индивидуально по клиническим показаниям от 3-х до 12-ти мес. По результатам исследования было определено, что VT приводит к восстановлению чувствительности резистентных штаммов патогенов. Вероятность восстановления чувствительности после 3-го цикла лечения составляла $OR=1,87\pm 1,13$ [0,2; 17,3] при ДИ 95% ($p<0,05$), после 6-го цикла терапии – $OR=4,5\pm 1,32$ [0,33; 60,1], что в 2,4 раза выше предыдущей. Максимально достоверно эффект восстановления чувствительности штаммов был подтвержден у пациентов после 9-го цикла терапии ($p=0,008$). Высокая сила ассоциации по критерию Спирмена указывала на зависимость бактериальной эффективности VT от длительности ее применения – $p=-0,97$ ($p<0,05$). Показано, что риск реинфекции после 3-х циклов вакцинотерапии в 20,5 раз меньше, чем после проведенного курса АБТ.

Abstract. Influence of vaccine therapy on clinical and laboratory parameters in patients with recurrent urinary tract infection. Budnik T.V., Kvashnina L.V. Recurrent urinary tract infection (UTI) remains a pressing issue in the era of large-scale antibiotic resistance (ABR). Modern discoveries testify to the paradigm's error regarding sterility of urine, pointing to the decisive role of the microbial symbiote in the persistence of infection. The purpose of the study was to study the clinical and laboratory efficacy of vaccine therapy in children with recurrent UTI. During the period 2018 - 2019, 21 children (girls) aged 7-18 years with recurrent UTI in the exacerbation phase were observed. By the nature of therapy, children were divided into groups: Ia - received vaccine therapy (VT) in the complex of therapy, Ib - a combination of VT and ABT, II – ABT. In addition to the generally accepted methods of assessing the clinical and laboratory status of a nephrologicals patient, modern non-routine diagnostic methods such as the identification of a microbial pathogen by MALDI TOF mass spectrometry and the determination of the susceptibility of microorganisms by the MIC 90 method were used. As vaccine therapy, the original multicomponent drug was used: *Escherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM7591), *Klebsiella pneumonia* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083). The drug was prescribed according to the instructions, the duration of use was determined individually by clinical indicators, from 3 to 12 months. According to the study, it was determined that VT leads to the restoration of the sensitivity of resistant strains of pathogens. The probability of recovery of sensitivity after the 3rd cycle of treatment was $OR=1,87\pm 1,13$ [0,2; 17,3] at CI 95% ($p<0,05$), after the 6th cycle of therapy – $OR=4,5\pm 1.32$ [0.33; 60.1], which is 2.4 times higher than the previous one. The effect of restoring the sensitivity of the strains was significantly confirmed in patients after the 9th cycle of therapy ($p=0.008$). A high association strength according to the Spearman criterion indicated the dependence of bacterial efficacy of VT on its term of application – $p=-0.97$, ($p<0.05$). It is shown that the probability of reinfection after 3 cycles of vaccine therapy is 20.5 times lower than after the course of ABT.

Інфекція сечової системи (ІСС) залишається невирішеним клінічним питанням для більшості лікарів та пацієнтів на сьогодні [5, 10]. У сучасних умовах повсюдної антибіотикорезистентності актуальності набуває моніторинг селекції резистентних штамів серед пацієнтів з різними аспектами ІСС (стать, вік, регіон, характер перебігу, коморбідні стани з боку органів сечової системи та/або інших) [4, 6]. Подібні наглядові дослідження досить рідкі, особливо в дитячій популяції [9, 11].

На цей час проводиться міжнародне глобальне дослідження поширеності інфекцій в урології (GPIU), ініційоване Європейським відділом інфекцій в урології (ESIU). За його результатами у період з 2003 по 2010 рік проаналізовано 19756 госпіталізованих пацієнтів [8]. За даними цього дослідження, в Україні полірезистентність серед дорослих з ІСС становить 50% випадків, тобто кожний другий пацієнт не відповідає на терапію комбінацією 2-х або навіть 3-х антибактеріальних препаратів.

У таких реаліях слід продовжувати вивчати інші стратегії лікування, альтернативні антибіотикотерапії, задля скорочення їх споживання [1]. Тому метою нашого дослідження стало вивчення клініко-лабораторної ефективності впливу вакцинотерапії на перебіг рекурентної інфекції сечової системи в дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні взяла участь 21 дитина жіночої статі віком від 7 до 18 років з рекурентною ІСС в активну фазу захворювання. Дослідження мало характер проспективного клінічного рандомізованого, тривало 1 рік (2018-2019 рр.) на базі дитячого нефрологічного відділення ДКЛ № 1, м. Київ, і проводилось за інформованою згодою батьків відповідно до Гельсінської декларації прав людини.

Верифікація діагнозів та вибір терапевтичної тактики відбувалися згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України № 627 від 3.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом».

Контингент досліджуваних був розподілений на 3 групи спостереження: до Ia (n=7) увійшли пацієнти, що отримували ВТ без антибактеріального супроводу, у групі Ib (n=7) хворі отримували комбінацію ВТ+АБТ, у II групі (n=7) – лише стандартну терапію із застосуванням АБТ тривалістю 10-14 днів. Серед пацієнтів у групах спостереження не було дітей з ознаками системної запальної реакції (СЗР) – відсутня комбінація таких клінічних ознак, як гіпертермія $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ та лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$.

Крім стандартно прийнятих методів діагностики, що застосовуються для оцінки стану пацієнтів нефрологічного профілю, нами було використано сучасні високоточні методи ідентифікації мікроорганізмів, такі як мас-спектрометрія MALDI-TOF та визначення мінімальної інгібуючої концентрації 90 (МІК 90), регламентовані європейським стандартом визначення чутливості мікроорганізмів EUCAST, 2018 [3].

У цілях ВТ було використано полікомпонентну оригінальну вакцину, в складі якої: *Escherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM7591), *Klebsiella pneumoniae* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083). Препарат призначали за інструкцією внутрішньо по 1 капсулі вранці натщесерце, циклами вакцинації від 3-х до 12-ти, що визначалось клінічною потребою. Особливістю застосування був режим чергування – 10 денного прийому та 20 денної перерви. Ефективність оцінювали через 1, 3, 6, 9 та 12 міс. застосування.

Очікуваний нами результат у разі застосування ВТ – позитивний клініко-мікробіологічний ефект, спрямований на зниження кількості та тяжкості загострень ІСС.

Задля оцінки характеру розподілу кількісних показників та перевірки нульової гіпотези H_0 користувалися тестом Шапіро – Уїлка W, якісних показників – критерієм χ^2 . Значення були представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону ($Q_1 - 25\%$; $Q_3 - 75\%$). Для порівняння трьох незалежних груп за однією ознакою користувались критерієм Краскела – Уоліса. Розрахунок абсолютних та відносних частот ймовірності виконували методом відношення шансів (ВШ) із розрахунком стандартної похибки за умови 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для аналізу залежності двох ознак застосовували кореляційний аналіз за Спірменом. Під час тестування статистичних гіпотез порогове значення для рівня значущості встановлено на рівні $\leq 0,05$ [7].

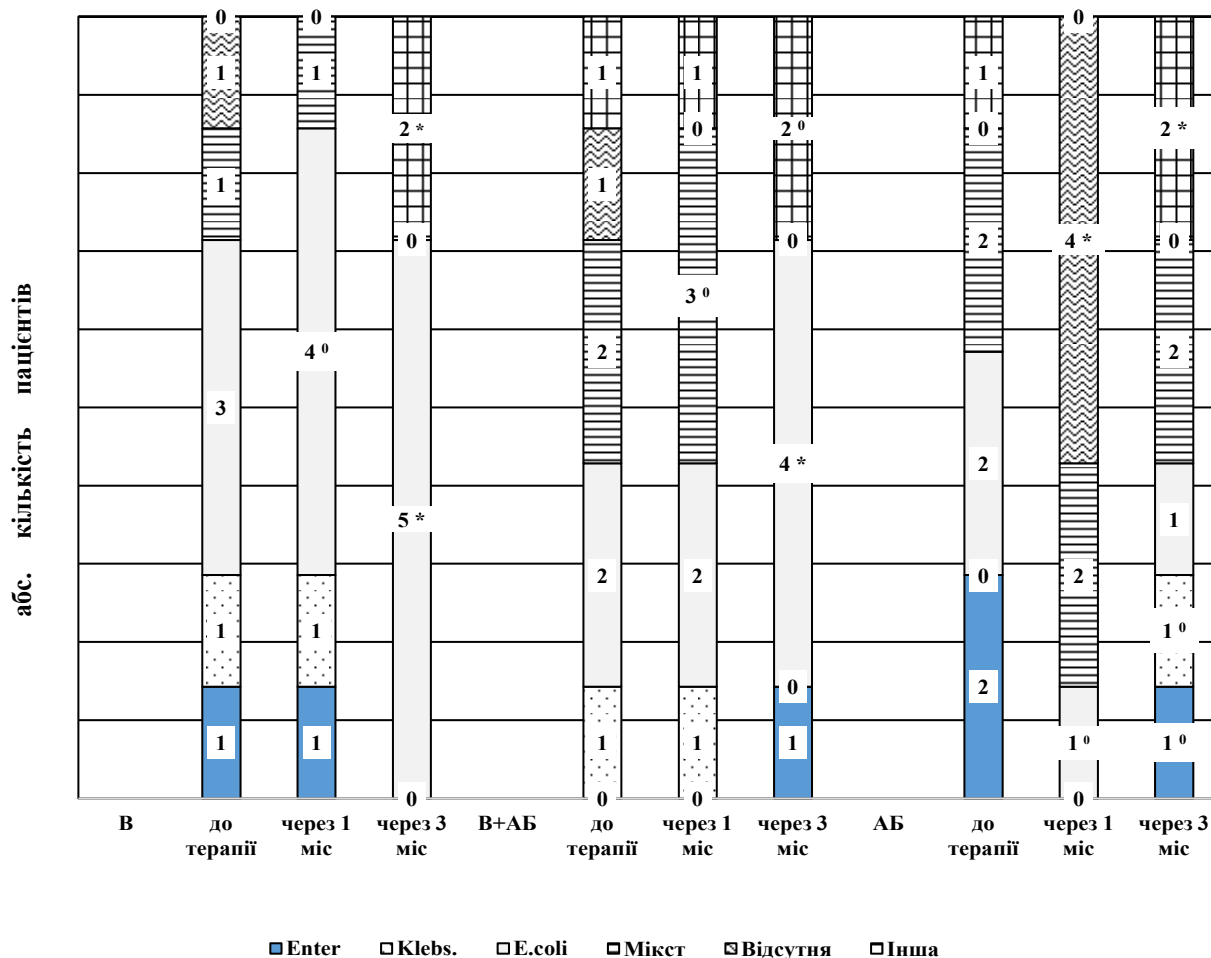
Математичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою такого програмного забезпечення: продукти Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., серійний № ZZS999000099100363DEMO-L).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Уся когорта досліджуваних на рекурентний перебіг ІСС була представлена дівчатками віком від 7 до 18 років. Середній вік пацієнтів становив $10 \pm 3,84$ року з міжквартильним діапазоном [8,5;15]. Усі хворі мали клініко-лабораторні ознаки загострення ІСС на час обстеження та від 3 до 8 епізодів ІСС в анамнезі.

Провідною нозологією серед пацієнтів у нашому дослідженні став хронічний пієлонефрит 13/21 (61,9%), хронічний цистит був представлений у кількості 7/21 (33,3%), в одного пацієнта констатовано одночасно хронічний пієлонефрит і хронічний цистит 1/21 (4,8%). Серед супутніх станів, які слід розглядати як сприятливі задля формування ускладненого рекурентного перебігу ІСС, були: однобічний міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) II ступеня – 3/21 та IV ступеня – 2/21, гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) – 4/21, ГАСМ з енурезом – 2/21, гіпоактивний СМ – 2/21, дизметаболічна нефропатія – 9/21. В одного пацієнта – 1/21 мала місце рефлюкс – нефропатія та 2/21 пацієнти мали хронічну ниркову недостатність II ступеня.

У результаті проведеної терапії була відмічена кількісна та якісна перебудова складу уропатогенів за результатами бактеріального аналізу сечі методом MALDI TOF (рис. 1).



Примітки: АБ – антибактеріальна терапія, В+АБ – вакцина + антибактеріальна терапія, В – вакцина; розбіжність показників за критерієм χ^2 з поправкою Сїтса позначено як * – при $p < 0,05$ та ° – при $p > 0,05$.

Рис. 1. Динаміка спектру мікроорганізмів під час терапії в групах порівняння за результатами MALDI TOF

У групі Іа (ВТ) та Ів (ВТ+АБТ) через 1 міс. після терапії змін у складі майже не відбулося, але вже через 3 міс. ВТ кишкову паличку було типовано в більшості пацієнтів Іа групи ($p=0,09$) та в Ів групі ($p=0,1$) як моноагент. У більшості пацієнтів ІІ групи (АБТ) наприкінці 1-го міс. спостереження показано відсутність мікробного агента ($p=0,002$) та вже наприкінці 3-го міс. терапії статистичної різниці в обсямі сечі порівняно зі станом до терапії не було. В одного пацієнта 1/7 відбулося заміщення флори на патогенного представника *Klebsiella pneumoniae*.

Динаміку чутливості урологічних збудників у групах порівняння зображено на рисунку 2.

Загальна кількість резистентних штамів уропатогенів серед обстежених становила 33,3% (7/21) на початок терапії. Аналіз динаміки змін

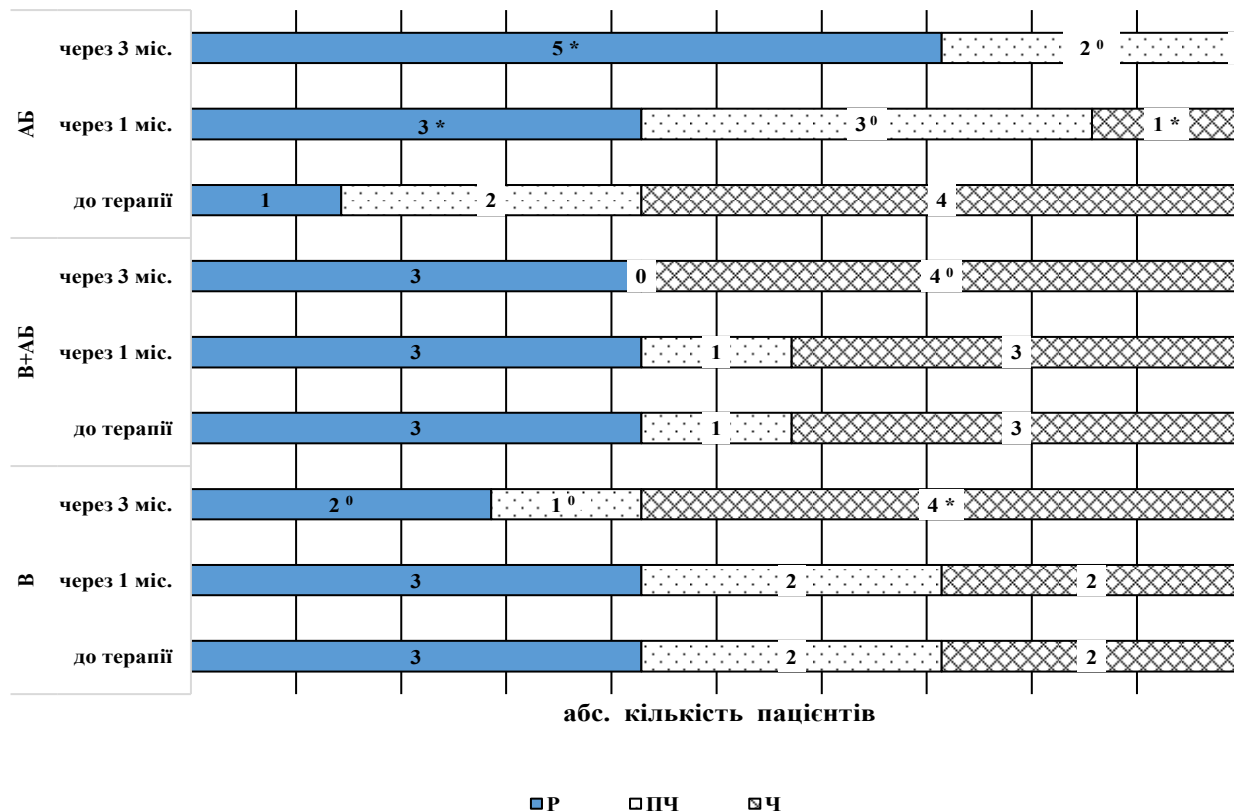
чутливості штамів під час терапії показав, що в групах пацієнтів (Іа та Ів), які отримували ВТ, після 3-го циклу збільшилась кількість пацієнтів із чутливими штамми та зменшилась кількість із резистентними ($p=0,1$). У ІІ групі пацієнтів унаслідок АБТ наприкінці 1-го міс. спостереження констатовано вірогідний приріст резистентних штамів ($p=0,001$) і повна відсутність чутливих штамів через 3 міс. від проведеної терапії.

Моніторинг резистентності в групах спостереження тривалістю до 12 місяців (табл.) дозволив виявити такі тенденції.

Після 3-го циклу ВТ було виявлено статистично значущу різницю за кількістю резистентних штамів між групою пацієнтів Іа (ВТ) та групою ІІ (АБТ), ($p=0,01$). Спостереження за пацієнтами груп Іа (ВТ) і Ів (ВТ+АБТ) протягом

року дозволило зробити висновки відносно лікувального ефекту ВТ у напрямку нівелювання АБР. У пацієнтів відновлювалась чутливість штамів до антибіотиків, що було засвідчено після

6-го циклу під час персональної оцінки МІК90 пацієнтів та статистично достовірно підтверджено цей ефект у пацієнтів після 9-го циклу ВТ ($p=0,008$).



Примітки: АБ – антибактеріальна терапія, В+АБ – вакцина + антибактеріальна терапія, В – вакцина; Р – резистентні штами, ПЧ – помірно чутливі, Ч – чутливі; розбіжність показників у групах порівняння оцінено за критерієм χ^2 з поправкою Сїтса й позначено як * – при $p<0,05$ та ⁰ – при $p>0,05$.

Рис. 2. Динаміка чутливості штамів унаслідок 3-х циклів ВТ у групах порівняння за результатами МІК 90

Аналіз кореляційної асоціації за Спірменом між показниками резистентності та кількістю циклів ВТ дозволив визначити зворотній зв'язок високого ступеня в обох групах спостереження, що отримували ВТ. Коефіцієнт кореляції Спірмена в групі Іа (ВТ) дорівнював $r=-0,97$ ($p<0,05$), у групі Ів (ВТ +АБТ) – $r=-0,94$ ($p<0,05$), тобто позбавлення резистентності прямо залежало від тривалості ВТ.

Аналіз показників відношення шансів (ВШ) підтвердив високу ймовірність формування резистентності ($OR=4,5\pm 1,32$ [0,33;63,5] при ДІ 95%) унаслідок АБТ протягом 1-го міс. спостереження та в 3,3 раза вищу ймовірність АБР наприкінці 3-го міс. спостереження після АБТ ($OR=15\pm 1,4$ [1,03;218,3]). Існувала вірогідна ймовірність відновлення чутливості мікроорганізмів у результаті ВТ після 3-го циклу ($OR=1,87\pm 1,13$ [0,2;17,3] при ДІ 95%), $p<0,05$) та в 2,4 раза ще вища після 6-го циклу терапії ($OR=4,5\pm 1,32$ [0,33;60,1] при ДІ 95%).

У Ів групі (ВТ+АБТ) повторних епізодів ІСС не спостерігалось до 12 міс. клінічного спостереження. У ІІ (АБТ) групі 3/7 пацієнти реалізували реінфекцію сечової системи протягом 3-го місяця спостереження.

Аналіз показників ВШ указав на вірогідно ($p<0,05$) високу ймовірність реінфекції ($OR=4,5\pm 1,32$ [0,34;60,2] при ДІ 95%) у разі застосування АБТ порівняно з 3 циклами ВТ ($OR=0,22\pm 1,32$ [0,02;2,9] при ДІ 95%). Так, ризик повторного епізоду ІСС у 20,5 разів виявився вищим після курсу АБТ, ніж при застосуванні 3-х циклів ВТ.

Отримані нами результати співзвучні з літературними даними [2] відносно перспективності всебічного вивчення альтернативної антибіотикам опції – вакцинотерапії для профілактики та лікування рекурентної ІСС у дітей.

Динаміка резистентності урологічних штамів у групах порівняння

Тривалість терапії	Ia група	Iв група	II група	p
0 міс.	3/7	3/7	1/7	'p=1,0 ''p=0,03
1 міс.	3/7	3/7	3/7	'''p=1,0
3 міс.	2/7	3/7	5/7	'p=0,44 ''p=0,09 °p=0,01
6 міс.	1/7	2/7	-	'p=0,4
9 міс.	0	1/7	-	'p=0,008
12 міс.	0	0	-	-

Примітки: Ia – група отримувала вакцину, Iв – вакцину + антибіотик, II – антибіотик. ' - порівняно групи Ia та Iв; ° - порівняно групи Ia та II; '' - порівняно групи Iв та II за критерієм χ^2 із поправкою Сйтса.

ВИСНОВКИ

1. Вакциноterapia виявила потужну ефективність у пацієнтів (дівчата віком 7-18 років) з рекурентною ICC і приводила до відновлення антибактеріальної чутливості урологічних збудників.

2. Імовірність відновлення чутливості штамів після 3-го циклу лікування вакциною становила $OR=1,87\pm 1,13$ [0,2;17,3] при ДІ 95% ($p<0,05$), після 6-го циклу – $OR=4,5\pm 1,32$ [0,33;60,1]. Максимально достовірно ефект відновлення чутливості штамів підтверджено у хворих після 9-го циклу терапії вакциною ($p=0,008$).

3. Висока сила асоціації за критерієм Спірмена свідчила про залежність бактеріальної ефективності від тривалості вакциноterapia, $r=-0,97$ ($p<0,05$).

4. Ризик реінфекції сечової системи після 3-х циклів вакциноterapia був у 20,5 разів менший, ніж після проведеного курсу антибактеріальної терапії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Brubaker L, Wolfe A. J. Microbiota in 2016: Associating infection and incontinence with the female urinary microbiota. *Nature Reviews Urology*. 2017. Feb. (Vol. 14, No. 2). P. 72-74.

DOI: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.262>

2. Brubaker L, Wolfe A. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2016. Oct. (Vol. 28, No. 5). P. 407-412.

DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000298>

3. Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines, 2018. URL: <https://clsi.org/>

4. Community profiling of the urinary microbiota: considerations for low-biomass samples / L. Karstens, et al. *Nature Reviews Urology*. 2018. Dec. (Vol. 15, No. 12). P. 735-749. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0104-z>

5. Copp H. L. Schmidt B. Work up of pediatric urinary tract infection. *Urologic Clinics of North America*. 2015. Vol. 42. P. 519-526.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.011>

6. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis / A. Bryce, et al. *British Medical Journal*. 2016. Vol. 15. P. 939-945. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i939>

7. Martin Bland. An introduction to medical statistics: Oxford University Press, 4th edition. 2015. 464 p. ISBN 978-0-19-958992-0

8. Microbial metagenome of urinary tract infection / A. Moustafa, et al. *Scientific Reports*. 2018. 12 Mar. (Vol. 8, No. 1). P. 4333.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22660-8>

9. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88 / C. Benito-Villalvilla, et al. *Mucosal Immunology*. 2017. Vol. 10, No. 4. P. 924-935. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.112>



10. Okarska-Napierała M., Wasilewska A., Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatrics Urology*. 2017, Vol. 13. P. 567-573.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.018>
11. Recent advances in managing lower urinary tract infections. *Lee SJ. F1000Res*. 2018. 21 Dec. (Vol. 7). pii: F1000 Faculty Rev-1964.
DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.16245.1>

REFERENCES

1. Brubaker L, Wolfe AJ. Microbiota in 2016: Associating infection and incontinence with the female urinary microbiota. *Nature Reviews Urology*. 2017 Feb;14(2):72-74.
doi: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.262>
2. Brubaker L, Wolfe A. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2016 Oct;28(5):407-12.
doi: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000298>
3. Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines; [Internet]. 2018. Available from: <https://clsi.org/>
4. Karstens L, Asquith M, Caruso V, Rosenbaum JT, Fair DA, Braun J, Gregory WT, Nardos R, McWeeney SK. Community profiling of the urinary microbiota: considerations for low-biomass samples. *Nature Reviews Urology*. 2018 Dec;15(12):735-49.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0104-z>
5. Copp HL, Schmidt B. Work up of pediatric urinary tract infection. *Urologic Clinics of North America*. 2015;42:519-26.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.011>
6. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2016;15:939-45.
doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i939>
7. Martin Bland An introduction to medical statistics: Oxford University Press, 4th edition. 2015;464. ISBN 978-0-19-958992-0
8. Moustafa A, Li W, Singh H, Moncera KJ, Torralba MG, Yu Y, Manuel O, Biggs W, Venter JC, Nelson KE, Pieper R, Telenti A. Microbial metagenome of urinary tract infection *Scientific Reports*. 2018 Mar 12;8(1):4333.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22660-8>
9. Benito-Villalvilla C, Cirauqui C, Diez-Rivero CM, Casanovas M, Subiza JL, Palomares O. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunology*. 2017;10(4):924-35. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.112>
10. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *J Pediatrics Urology*. 2017;13:567-73.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.018>
11. Recent advances in managing lower urinary tract infections. *Lee SJ. F1000Res*. 2018 Dec. 21;7. pii: F1000.
doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.16245.1>

Стаття надійшла до редакції
25.10.2019

