

И.Н. ЗАХАРОВА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, И.М. ОСМАНОВ<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, Э.Б. МУМЛАДЗЕ<sup>1</sup>, к.м.н., Е. Б. МАЧНЕВА<sup>1</sup>, к.м.н., Е.В. ТАМБИЕВА<sup>1</sup>, к.м.н., Г.Б. БЕКМУРЗАЕВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Российский научный исследовательский медицинский университет им. И.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

# БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ: СМЕНА ОБЩЕПРИНЯТОГО ВЗГЛЯДА

За последние 50 лет неоднократно менялись подходы к диагностике и лечению бессимптомной бактериурии (ББУ). Ранее бактериурия рассматривалась как проявление скрытой патологии, которую необходимо выявлять и лечить антибактериальными препаратами. Однако по мере накопления и появления новых научных данных, совершенствования методов исследования стало понятно, что наличие ББУ у человека не только не вредит его здоровью, но, скорее, напротив, защищает его от развития инфекции мочевых путей (ИМП). В настоящее время многие исследователи вновь обратились к изучению ББУ, получив уникальные данные, свидетельствующие о том, что понимание этой проблемы может помочь раскрыть ранее неизвестные патогенетические, иммунные и генные механизмы развития ИМП, в результате чего будут получены и принципиально новые возможности их эффективного лечения. Это представляется особенно важным в эру повсеместно возрастающей резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

**Ключевые слова:** бессимптомная бактериурия, инфекция мочевых путей, острый цистит, пиелонефрит, факторы вирулентности, *E. coli*.

I.N. ZAKHAROVA<sup>1</sup>, MD, Prof., I.M. OSMANOV<sup>2</sup>, MD, Prof., E.B. MUMLADZE<sup>1</sup>, PhD in medicine, E.B. MACHNEVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, E.V. TAMBIEVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, G.B. MEKBURZAEVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup>Pirogov Russian Scientific and Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>3</sup>Bashlyaeva Children Municipal Clinical Hospital of the Ministry of Health of Moscow

## ASYMPTOMATIC BACTERIURIA: CHANGE OF THE COMMON OPINION

Over the last 50 years an approach to diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria (BB) has changed. Previously bacteriuria was considered as a manifestation of an underlying pathology that must be identified and treated with antibiotics. However the accumulation and emergence of new scientific data to improve methods of research allowed understanding that the presence of BB in humans is not only harmful to health but rather on the contrary protects it from developing symptomatic urinary tract infection (UTI). Currently, many researchers turned to the study of BB, having unique data, showing that understanding this issue can help uncover previously unknown pathogenetic, immunological and genetic mechanisms of development of IMP, the result of which will be obtained and new opportunities for effective treatment. This is particularly important in the era of ubiquitous increasing microbial resistance to antibiotics.

**Keywords:** asymptomatic bacteriuria, urinary tract infection, acute cystitis, pyelonephritis, virulence factors, *E. coli*.

**Определение.** Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия представляет собой выделение с мочой бактерий в количестве, соответствующем их росту в мочевых путях, при отсутствии симптомов патологии мочевых путей [1, 2]. Критерии ИМП у детей, утвержденные европейскими экспертами, представлены в *таблице 1*.

В отечественных рекомендациях дано следующее определение: «Бактериурия – присутствие бактерий в моче (более  $10^5$  КОЕ в 1 мл мочи), выделенной из мочевого пузыря. Асимптоматической бактериурией называют бактериурию, обнаруженную при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка при отсутствии каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы» [4].

**Распространенность бессимптомной бактериурии.** Эпидемиологических данных, которые охватывали бы все группы населения, в настоящее время не представлено, особенно мало данных о распространенности ББУ среди детей. Однако существует немало опубликованных материалов

по исследованию ББУ в отдельных популяциях. Например, канадские исследователи показывают, что распространенность ББУ сильно варьирует в зависимости от исследуемой группы людей (*табл. 2*) [5].

В отечественной литературе представлены в основном исследования ББУ у беременных женщин [6, 7], и крайне мало данных о ее распространенности среди других групп населения.

**История развития представлений о бессимптомной бактериурии.** Бессимптомная бактериурия привлекала внимание многих ученых во всем мире. Один из наиболее полных обзоров исторического развития представлений о ББУ проведен канадским ученым L.E. Nicolle – одна

**Таблица 1.** Критерии инфекции мочевых путей у детей [3]

Образец мочи, полученный путем надлобковой пункции мочевого пузыря	Образец мочи, полученный путем катетеризации мочевого пузыря	Образец мочи, полученный путем свободного мочеиспускания (средняя порция)
Любое количество КОЕ/мл (не меньше 10 идентичных колоний)	$\geq 1000 - 50\,000$ КОЕ/мл	$\geq 10^4$ КОЕ/мл с симптомами $\geq 10^5$ КОЕ/мл без симптомов

из статей опубликована под заголовком «Смена парадигмы в сторону нелечения бессимптомной бактериурии» [1]. История изучения ББУ берет свое начало в середине 1950-х годов, когда Е.Н. Kass с соавт. впервые выделили ее в качестве отдельного клинического феномена. Они описали отличие истинной бактериурии от загрязнения образцов мочи бактериями в процессе их сбора. В оригинальном исследовании Е.Н. Kass [8] бактериологическому анализу были подвергнуты парные образцы мочи, собранные двумя способами (путем катетеризации мочевого пузыря и путем свободного мочеиспускания) у 67 клинически здоровых, ранее не леченных женщин. В результате женщины были разделены на две группы: в первой группе в обоих образцах выявлена одинаковая бактериурия  $>10^3$  КОЕ / мл, во второй группе – в образцах, полученных путем катетеризации мочевого пузыря, величина бактериурии оказалась меньшей.

В 1933, 1939 и 1957 гг. были опубликованы данные серии аутопсий, в которых описан хронический пиелонефрит в качестве универсальной причины почечной недостаточности [9]. При этом не более чем у 30% лиц с хроническим пиелонефритом, выявленном при аутопсии, диагноз ИМП был выставлен при жизни. На основании имеющихся в то время данных наиболее разумной представлялась гипотеза о том, что ББУ часто сочетается с воспалением мочевых путей, вследствие чего играет значимую роль в развитии хронической почечной недостаточности и смертности от хронического пиелонефрита [1].

**В отечественных рекомендациях дано следующее определение: «Бактериурия – присутствие бактерий в моче (более  $10^5$  КОЕ в 1 мл мочи), выделенной из мочевого пузыря. Асимптоматической бактериурией называют бактериурию, обнаруженную при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка при отсутствии каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы»**

Исследования, проведенные в 60-х гг., показали связь стойкой ББУ у женщин с развитием пиелонефрита во время беременности [5]. Также была показана связь ББУ у беременных женщин с преждевременными родами, задержкой внутриутробного развития и повышенной неонатальной смертностью [5].

Гипотеза о несомненном вреде ББУ ее первооткрывателем Е.Н. Kass в 1962 г. была представлена следующим образом: «В настоящее время существуют четкие доказательства того, что бактериурия является одной из самых распространенных инфекций среди людей, что она может быть хронической и стойкой, что она может влиять на структуру и функцию мочевых путей, и что она играет важную роль в развитии заболеваний у человека от рождения до глубокой старости, начиная от недоношенности, заканчивая гипертонией и почечной недостаточностью» [10].

Однако интерес к изучению ББУ среди ученых не снижался, был проведен целый ряд исследований, в том числе длительных, проспективных, в которых участвовали различные группы населения. Так, в Швеции в 1980 г. были опубликованы результаты популяционного исследования, в котором участвовали взрослые женщины с ББУ. Результаты исследования показали, что через 24 месяца после окончания антибактериальной терапии бактериурия рецидивировала в 52% случаев [11].

**Один из наиболее полных обзоров исторического развития представлений о ББУ проведен канадским ученым L.E. Nicolle – одна из статей опубликована под заголовком «Смена парадигмы в сторону нелечения бессимптомной бактериурии»**

Другие проспективные исследования 80–90-х гг. прошлого века показали, что у женщин с диагностированной в начале исследования бактериурией она часто рецидивировала вне зависимости от проведенной антибактериальной терапии. При этом у наблюдаемых женщин не было отмечено увеличения частоты развития артериальной гипертензии, почечной недостаточности или более высокой смертности [12, 13].

Проспективные исследования в США и Швеции, включавшие девочек от 5 до 15 лет, показали, что антибактериальная терапия не снижает распространенность бактериурии, частоту пиелонефрита с формированием «нефункционирующей» паренхимы, т. е. рубцовым поражением паренхимы почек, а следовательно, не приносит пользы здоровью обследованных детей [14, 15].

Плацебо-контролируемое исследование A.W. Asscher et al. (1969), в котором проводилась оценка эффективности антибактериального лечения ББУ у взрослых женщин

**Таблица 2. Распространенность ББУ в различных популяциях взрослых людей [5]**

Группы населения	Распространенность бактериурии	
Здоровые женщины пременопаузального возраста	1,0–5,0%	
Беременные женщины	1,9–9,5%	
Женщины в постменопаузе (50–70 лет)	2,8–8,6%	
Больные сахарным диабетом	Женщины	9–27%
	Мужчины	0,7–11%
Пожилые люди в сообществе	Женщины	10,8–16%
	Мужчины	3,6–19%
Пожилые люди при долгосрочном уходе	Женщины	25–50%
	Мужчины	15–40%
Пациенты с повреждениями спинного мозга	50%	
Пациенты с постоянным мочевым катетером	100%	

(возраст 20–65 лет), показало, что через год после окончания лечения у 37% женщин, получавших антибактериальный препарат, и у 36% женщин, получавших плацебо, развилась инфекция мочевых путей, следовательно, лечение ББУ не принесло пользы этим женщинам [16].

В дальнейшем были проведены клинические исследования по лечению ББУ среди различных групп населения: у детей, небеременных женщин, пожилых людей, пациентов с травмой спинного мозга и диабетом, у пациентов с постоянным мочевым катетером. Авторы пришли к выводам, что лечение ББУ не снижает частоту ИМП [2, 17], не дает никаких других краткосрочных или долгосрочных преимуществ, а напротив, реинфекция после антибактериальной терапии учащается и ассоциируется с ростом резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Однако среди всех групп населения ученые отдельно выделяют беременных женщин. Лечение ББУ, диагностированной у них на ранних сроках беременности, достоверно снижает частоту развития пиелонефрита на более поздних сроках беременности, улучшая состояние плода [5].

Обзор Cochrane (2011) показал, что лечение ББУ у детей не уменьшает частоту инфекции и не влияет на рост почек [18]. Последние исследования ББУ у пациентов, перенесших трансплантацию почки, показали, что ББУ не способствует снижению функции почек, не повышает риск возникновения тяжелой инфекции, отторжения трансплантата и не увеличивает смертность этих пациентов [19].

Подобная эволюция взглядов на ББУ, безусловно, потребовала разработки официальных рекомендаций по диагностической и терапевтической тактике в отношении ББУ. К сожалению, не во всех странах и не для всех групп

**Таблица 3. Рекомендации по диагностике и лечению ББУ у взрослых\* [2]**

Группа населения	Уровень рекомендации
<b>Скрининг и лечение рекомендуются</b>	
Беременные женщины	AI
Мужчины с трансуретральной резекцией простаты	AI
Другие травматичные урологические процедуры	AIII
<b>Скрининг и лечение не рекомендуются</b>	
Небеременные женщины в пременопаузе	AI
Женщины с сахарным диабетом	AI
Другие субъекты, живущие в сообществе	AII
Пожилые люди из социальных учреждений	AI
Пациенты с повреждением спинного мозга	AII
Пациенты с постоянными мочевыми катетерами	AI

\* Согласно IDSA–US Public Health Service Grading System (USPHS) for ranking recommendations in clinical guidelines (A – наибольшая сила рекомендации, I–III – качество данных).

населения такие рекомендации существуют, поэтому чаще всего решение о тактике ведения пациента с ББУ врач, в том числе педиатр, принимает самостоятельно, исходя из собственного опыта и знаний. Представляют интерес рекомендации Американского общества инфекционных болезней по диагностике и лечению ББУ у отдельных групп населения, которые представлены в *таблице 3* [2].

**Данные исследований подтверждают тезис о том, что в лечении ИМП, там, где возможно, следует избегать назначения антибиотиков и использовать альтернативные методы лечения и профилактики ввиду того, что антибиотики могут быть самостоятельным фактором риска дальнейшего персистирования патогенных штаммов**

При этом авторы представленных рекомендаций отмечают, что они не касаются пациентов с нейтропенией после трансплантации почки, а также больных, перенесших плановые ортопедические операции, поскольку по данным группам людей нет достоверных исследований.

**Может ли бессимптомная бактериурия играть защитную роль?** В последние десятилетия учеными обсуждается не только безвредность, но и возможная протективная роль ББУ. Об этом свидетельствуют результаты целого ряда исследований, причем не исключается новая смена парадигмы в сторону искусственного создания ББУ.

Так, в ранее упомянутом исследовании A.W. Asscher et al. [16] отмечено, что лечение бактериурии связано с повышенным риском возникновения реинфекции. Особый интерес представляет исследование шведского ученого S. Hansson et al. (1989), в котором авторы изучали ББУ у школьниц, получавших антибактериальную терапию по поводу стрептококкового фарингита [20]. У 15% школьниц в течение 30 дней после окончания антибактериальной терапии фарингита препаратом пенициллинового ряда развилась ИМП с выделением штаммов *E. coli*, отличных от штаммов, определяемых у них в начале исследования (до курсов антибактериального лечения). При этом когда антибактериальный препарат для лечения фарингита был изменен на эритромицин (препарат, который не влияет на бактериурию), у всех девочек вновь появилась бактериурия со штаммом *E. coli*, выделенным до начала лечения, без развития ИМП. Таким образом, ликвидация бактериурии при помощи антибактериальных препаратов явилась фактором риска развития ИМП у девочек, включенных в исследование. Данные этих исследований подтверждают тезис о том, что в лечении ИМП, там, где возможно, следует избегать назначения антибиотиков и использовать альтернативные методы лечения и профилактики ввиду того, что антибиотики могут быть самостоятельным фактором риска дальнейшего персистирования

патогенных штаммов. В определенных случаях (для профилактики) оправдано назначение растительных лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, например препарат Канефрон® Н.

Ряд исследователей в последние годы изучали искусственное создание ББУ для предотвращения появления ИМП у пациентов с частыми рецидивами [21]. При этом авторы представили гипотезу о том, что бактериурия, обусловленная непатогенным штаммом *E.coli*, предотвращает заражение более вирулентными штаммами, которые чаще вызывают ИМП. Поскольку ББУ напоминает комменсализм на других участках слизистой оболочки организма, то преднамеренное создание ББУ – это, возможно, новая стратегия предотвращения повторных эпизодов ИМП [22].

Первые попытки искусственного создания ББУ для профилактики ИМП с помощью непатогенного штамма *E. coli* осуществлялись с применением *E. coli* 83972 – штамма, который был выделен у молодой девушки с персистирующей в течение 3 лет ББУ без изменения функции почек [23]. Штамм *E. coli* 83972 является непатогенным, он никогда не является причиной развития ИМП, однако содержит ген, который кодирует Р фимбрии (факторы вирулентности) [24, 25].

Позднее с помощью генно-инженерных технологий из дикого штамма *E. coli* 83972 был получен лабораторный штамм *E. coli* HU2117. Этот штамм имеет мутацию в гене *rarG*, способной сделать функциональными фимбрии, чаще всего являющиеся фактором патогенности при пиелонефрите. Однако лабораторный штамм *E. coli* HU2117 практически не отличается от природного штамма *E. coli* 83972 по способности к колонизации мочевого пузыря и предотвращению образования биопленки из уропатогенов на мочевых катетерах [21, 24, 26].

R.O. Darouiche et al. (2012) подробно осветили следующие возможные механизмы защитного действия *E. coli* 83972 для профилактики ИМП: конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества и участки для адгезии, продукция бактериоцинов, предотвращение образования биопленки [21].

**Перспективные исследования в США и Швеции, включавшие девочек от 5 до 15 лет, показали, что антибактериальная терапия не снижает распространенность бактериурии, частоту пиелонефрита с формированием «нефункционирующей» паренхимы, т. е. рубцовым поражением паренхимы почек, а следовательно, не приносит пользы здоровью обследованных детей**

Конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества. *E. coli* 83972 конкурирует с другими бактериями за питательные вещества – в эксперименте в совместных культурах она росла быстрее, чем несколько штаммов уропатогенных *E. coli*, как в пробирке, так и на мышиной модели колонизации мочевого пузыря.


**Bionorica®**

## Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

# Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02

### Природа. Наука. Здоровье.

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)  
[www.mastopatiaforum.ru](http://www.mastopatiaforum.ru)

- ✔ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ✔ Уменьшает количество повторных обострений
- ✔ Повышает эффективность антибактериальной терапии



**Золототысячник**



**Любисток**



**Розмарин**

РЕКЛАМА

*Продукция бактериоцинов.* Бактериоцины (колицины и микроцины) являются антибиотическими белками, продуцируемыми многими видами бактерий, которые убивают восприимчивые бактерии того же вида. Экспериментальные исследования показали, что нанесение на мочевой катетер с колицин-продуцирующего штамма *E. coli* полностью предотвращало колонизацию катетера восприимчивым уропатогеном. *E. coli* 83972 не производит бактериоцинов при исследовании в лабораторных условиях, но геномные исследования позволяют предположить, что она имеет генетический потенциал для продукции 3 микроцинов (H47, M и B17).

**Молекулярная основа воспалительных процессов в мочевом пузыре при остром цистите не до конца выяснена, однако показано, что взаимодействие бактерий с эпителием мочевого пузыря запускает воспалительные каскады, подключающие также соседние клетки слизистой оболочки (тучные клетки и макрофаги)**

*Конкуренция с уропатогенными штаммами за участки для адгезии.* Предположительно, прикрепление пробиотического штамма кишечной палочки может предотвратить прикрепление патогенных бактерий. Роль приверженности к колонизации человеческого мочевого пузыря *E. coli* 83972 была изучена в ряде исследований. В пользу модели «прикрепление-конкуренция» *E. coli* 83972 служит ее обнаружение в слушенных уроэпителиальных клетках и на мочевых катетерах.

*Предотвращение образования биопленки.* В эксперименте предварительное нанесение на мочевые катетеры *E. coli* 83972 предотвратило их колонизацию различными уропатогенами. Эти результаты свидетельствуют о том, что наличие биопленки *E. coli* 83972 препятствует последующей колонизации катетеров патогенными бактериями [21].

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ

Несмотря на все возрастающий интерес к ББУ со стороны ученых, в настоящее время до конца не ясны причины феномена, почему же у некоторых индивидуумов на протяжении многих лет существует ББУ без вреда для здоровья, а у других манифестирует ИМП. Часть исследователей склоняется к преимущественной роли макроорганизма и наличия у него факторов риска развития ИМП. Однако данная гипотеза подтверждается в основном на примере инфекции верхних мочевых путей, когда ее манифестация обусловлена структурными изменениями мочевых путей (аномалии развития, пузырно-мочеточниковый рефлюкс). В то же время механизмы развития острого цистита до настоящего времени до конца не ясны. Другие исследователи уделили большее внимание свойствам микроорганизма в развитии ИМП, а именно комплексу факторов

вирулентности бактерий, таким как фимбрии, токсины, капсулы и т.д. Предполагается, что эти факторы присутствуют у уропатогенных штаммов и отсутствуют у штаммов, выделяемых при ББУ.

Принципиально новый взгляд на механизмы развития ИМП в эксперименте на примере острого цистита у мышей представила совместная группа ученых из Германии, Швеции и Канады. В представленном исследовании рассматриваются не только ранее неизвестные молекулярные механизмы развития ИМП, но и возможность создания новых методов терапии [27].

Молекулярная основа воспалительных процессов в мочевом пузыре при остром цистите не до конца выяснена, однако показано, что взаимодействие бактерий с эпителием мочевого пузыря запускает воспалительные каскады [28, 29], подключающие также соседние клетки слизистой оболочки (тучные клетки и макрофаги) [27, 30]. Исследователи показали, что переход слизистой оболочки мочевого пузыря от адекватного врожденного иммунного ответа к острому воспалению связан с нарушением молекулярного контроля образования провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$ . Причем нарушение контроля выработки ИЛ-1 $\beta$  является не только генетически обусловленной особенностью организма, но и инфекционно-зависимым процессом [31, 32]. Полученные авторами исследования данные свидетельствуют о том, что острый цистит сходен с гипертрофическими заболеваниями [33–35], при которых была зарегистрирована терапевтическая эффективность ингибиторов ИЛ-1 $\beta$  [36].

Что же происходит при ББУ? В данном случае слизистая оболочка подвергается воздействию бактерий с более низкой вирулентностью и остается относительно невосприимчивой, несмотря на наличие большого количества бактерий в просвете мочевого пузыря [37, 38]. Штаммы, обуславливающие ББУ, приобрели способность избежать элиминации врожденными иммунными механизмами макроорганизма, воздействуя на РНК-полимеразу II и ингибируя экспрессию определенных генов хозяина [39]. Бессимптомные штаммы воздействуют на иммунную систему макроорганизма на уровне экспрессии генов и обеспечивают себе тем самым благоприятную среду обитания.

**Все последние данные о молекулярных и генных механизмах формирования ББУ получены благодаря совершенствованию методов исследования, появлению метода секвенирования генома, молекулярной диагностики и генно-инженерных технологий**

Однако и организм человека, в свою очередь, воздействует на микроорганизмы при формировании ББУ. В исследовании J. Zdziarski et al. (2010) представлен пример эволюции одного бактериального штамма у разных пациентов с искусственно созданной ББУ. Авторы пришли к выводу, что организм хозяина, по-видимому, персонализирует свою микробиоту. До начала исследования была получена полная последовательность генома бессимптомного

штамма *E. coli* 83972, затем проведено сравнение его генома с геномом его потомков, полученных после колонизации мочевого пузыря у разных пациентов. Было идентифицировано 34 мутации, которые влияли на гены, отвечающие за метаболические процессы и факторы вирулентности, в результате у каждого пациента были получены уникальные «свои» штаммы. На примере данного исследования показано, что адаптивная эволюция бактерий определяется свойствами внутренней среды хозяина, при этом эволюция в сторону комменсализма, а не вирулентности способствует бессимптомной колонизации мочевого пузыря [39].

Безусловно, все последние данные о молекулярных и генных механизмах формирования ББУ получены благодаря совершенствованию методов исследования, появлению метода секвенирования генома, молекулярной диагностики и генно-инженерных технологий. Раскрыты далеко не все тайны взаимодействия макро- и микроорганизма при развитии ИМП и существовании ББУ. Однако открытия последних лет вновь перевернули все ранее существовавшие представления о ББУ, и открыли возможности поиска принципиально новых методов и средств терапии ИМП.



## ЛИТЕРАТУРА

- Nicolle LE. The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria. *Pathogens*. 2016 Apr 19, 5(2): E38.
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guideline for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40: 643-654.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ ESPU Guidelines. *Eur Urol*, 2014, Dec 1. pii: S0302-2838(14)01181-6.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. [Электронный ресурс] / М.: Союз педиатров России, 2015. Режим доступа: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_imvp.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf).
- Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: When to screen and when to treat? *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 2003, 17: 367-394.
- Козырев Ю.В. Бессимптомная бактериурия у беременных, лечебно-диагностические аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: М., 2013. 24 с.
- Пустотина О.А. Бессимптомная бактериурия у беременных: о чем говорит доказательная медицина. *Медицинский совет*, 2016, 4: 123-129.
- Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans. Am. Soc. Physiol.*, 1956, 69: 56-64.
- Freedman LR. Chronic pyelonephritis at autopsy. *Ann. Intern. Med.*, 1967, 66: 697-710.
- Kass E.H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann. Intern. Med.*, 1962, 56: 46-53.
- Bengtsson C, Bengtsson U, Lincoln K. Bacteriuria in a population sample of women. Prevalence, characteristics, results of treatment, and prognosis. *Arch. Med. Scand.*, 1980, 208: 417-423.
- Tencer J. Asymptomatic bacteriuria - A long term study. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1988, 22: 31-34.
- Bengtsson C, Bengtsson U, Bjorkelund C, Lincoln KM, Sigurdson JA. Bacteriuria in a population sample of women: 24-year follow-up study. Results from the prospective population based study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1998, 32: 284-289.
- Savage DC, Adler K, Howie G, Wilson MI. Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet*, 1975, 1: 356-361.
- Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. *J. Pediatr.*, 1978, 1: 889-893.
- Asscher AW, Sussman M, Waters WE, Evans JA, Campbell H, Evans KT, Williams JE. Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman II. Response to treatment and follow-up. *BMJ*, 1969, 1: 804-806.
- Meiland R, Geerling SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166: 2222-2227.
- Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpau IM. Interventions for covert bacteriuria in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD006943. doi: 10.1002/14651858.CD006943
- Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: Diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 2014, 28: 91-104.
- Hansson S, Jodal U, Lincoln K, Svanborg-Eden C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls. II Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infection. *BMJ*, 1989, 298: 856-859.
- Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 55: 1400-1407.
- Wullt B, Svanborg C. Deliberate Establishment of Asymptomatic Bacteriuria - A Novel Strategy to Prevent Recurrent UTI. *Pathogens*, 2016 Sep, 5(3): 52.
- Andersson P, Engberg I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Hull R, Hull S, Svanborg C. Persistence of *Escherichia coli* bacteriuria is not determined by bacterial adherence. *Infect Immun*, 1991 Sep, 59(9): 2915-21.
- Darouiche RO, Green BG, Donovan WH, Chen D, Schwartz M, Merritt J, Mendez M, Hull RA. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology*, 2011 Aug, 78(2): 341-6.
- Hull R, Rudy D, Donovan W, Svanborg C, Wieser I, Stewart A, Darouiche R. Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *J Urol*, 2000 Mar, 163(3): 872-7.
- Darouiche RO, Riosa S, Hull RA. Comparison of *Escherichia coli* strains as agents for bacterial interference. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010 Jun, 31(6): 659-61.
- Ambite I, Puthia M, Nagy K, Cafaro C, Nadeem A, Butler DS, Rydström G, Filenko NA, Wullt B, Miethke T, Svanborg C. Molecular Basis of Acute Cystitis Reveals Susceptibility Genes and Immunotherapeutic Targets. *PLoS Pathog*, 2016 Oct, 12(10): e1005848.
- Agace W, Hedges S, Ceska M, Svanborg C. IL-8 and the neutrophil response to mucosal Gram negative infection. *J Clin Invest*, 1993, 92: 780-785.
- Ragnarsdottir B, Fischer H, Godaly G, Gronberg-Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D, et al. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008, 38(Suppl 2): 12-20.
- De Man P, Jodal U, Vankooten C, Svanborg C. Bacterial Adherence as a Virulence Factor in Urinary-Tract Infection. *APMIS*. 1990, 98(12): 1053-1060.
- Netea MG, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, Dinarello CA, Joosten LA. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Annu. Rev. Immunol.*, 2015, 33: 49-77.
- Lee MS, Kwon H, Lee EY, Kim DJ, Park JH, Tesh VL, et al. Shiga Toxins Activate the NLRP3 Inflammasome Pathway To Promote Both Production of the Proinflammatory Cytokine Interleukin-1beta and Apoptotic Cell Death. *Infect. Immun.*, 2015, 84(1): 172-186.
- Dinarello CA. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360(23): 2467-2470.
- Zhao R, Zhou H, Su SB. A critical role for interleukin-1beta in the progression of autoimmune diseases. *Int. Immunopharmacol.*, 2013, 17(3): 658-669.
- Dujmovic I, Mangano K, Pekmezovic T, Quattrocchi C, Mesaros S, Stojasavljevic N, et al. The analysis of IL-1 beta and its naturally occurring inhibitors in multiple sclerosis: The elevation of IL-1 receptor antagonist and IL-1 receptor type II after steroid therapy. *J. Neuroimmunol.*, 2009, 207(1-2): 101-106.
- Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 2014, 65: 223-244.
- Sunden F, Hakansson L, Ljunggren E, Wullt B. *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J. Urol.*, 2010, 184(1): 179-185.
- Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2014, 27(1): 90-96.
- Zdziarski J, Brzuszkiewicz E, Wullt B, Liesegang H, Biran D, Voigt B, et al. Host Imprints on Bacterial Genomes-Rapid, Divergent Evolution in Individual Patients. *PLoS Pathog*, 2010, 6(8).