УДК 618.3-06:616.61-002.3

И. В. АЛЕКСЕЕНКО, Л. А. ИВАНОВА

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии ФПК и ППС, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить распространенность и этиологическую структуру инфекций мочевых путей (ИМП) у беременных с сахарным диабетом 1 типа, оценить чувствительность различных методов выявления ИМП.

Материалы и методы. Обследовано 192 беременных с сахарным диабетом 1 типа (СД 1), наличие мочевой инфекции устанавливалось по определению нитритов, лейкоцитарной эстеразы в общем анализе мочи, путем бактериологического посева классическим и экспресс-методом «ДипСтрик».

Результаты. ИМП выявлена в 57,3%. Частота бессимптомной бактериурии (>10^5 КОЕ/мл) (ББ) составила 35,9% (n=69), острого пиелонефрита – 19,8% (n=38), острого цистита – 1,6 % (n=3). Доля низкой ББ (10^2-10^4 КОЕ/мл) – 16,1% (n=31). В структуре возбудителей ИМП преобладала *Escherichia coli*: при ББ – 66,7%, при пиелонефрите –78,9%. На втором месте *Enterococcus faecalis*: при ББ – 14,5%, при пиелонефрите – 13,2%; *Klebsiella:* при ББ – 7,2%, при пиелонефрите – 5,3%. Другие возбудители *(Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus, Proteus)* встречались реже. Чувствительность нитритного теста для выявления ИМП составила 30%; чувствительность определения лейкоцитарной эстеразы для низкой ББ – 22,6%, для ББ – 52,2%, для пиелонефрита – 71%. Чувствительность экспресс-метода «ДипСтрик» относительно классического бактериологического посева составила 98%.

Заключение. Структура ИМП при СД 1 типа отличается от таковой у беременных без СД: при СД 1 «значимая» ББ преобладает над низкой ББ; доля манифестных форм при СД 1 гораздо выше, чем у беременных без СД. В структуре возбудителей ИМП у беременных с СД 1 грамположительные микробы (*E. faecalis, S. agalactiae и S. aureus*) имеют больший удельный вес по сравнению с беременными без СД, у которых более 80 % возбудителей ИМП являются грамотрицательными (*E. coli, K. pneumoniae и Proteus*). «Золотым стандартом» выявления ИМП, и прежде всего её бессимптомных форм, по-прежнему остаются культуральные методы. Причем экспресс-метод бактериологического посева «ДипСтрик» имеет чувствительность, сопоставимую с классическим вариантом посева (в нашем исследовании 98%).

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, беременность, мочевая инфекция, распространенность, возбудители

Для цитирования: Алексеенко И.В., Иванова Л.А. Этиологическая структура и распространенность инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 7-15. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-7-15

For citation: Alekseenko I.V., Ivanova L.A. Etiological structure and prevalence of urinary tract infection in pregnant women with type 1 diabetes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(2): 7-15. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-7-15

I. V. ALEKSEENKO, L. A. IVANOVA

ETIOLOGICAL STRUCTURE AND PREVALENCE OF URINARY TRACT INFECTIONS IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. To study prevalence and etiological structure of urinary tract infections (UTIs) in pregnant women with type 1 diabetes mellitus, to assess sensitivity of various methods of UTIs detection.

Materials and methods. 192 pregnant women with type 1 diabetes mellitus (DM1) were examined. The presence of a urinary infection was assessed by detection of nitrites, leukocyte esterase in general urinalysis and by bacteriological culture with the use of the classical and "DipStrik" express method.
Results. UTI has been detected in 57.3%. The frequency is as follows: asymptomatic bacteriuria (> 10^5 cfu /ml) (ABU) – 35.9% (n=69), acute pyelonephritis – 19.8% (n=38), acute cystitis – 1.6% (n=3). The proportion of low ABU (10^2-10^4 cfu/ml) is 16.1% (n=31). *Escherichia coli* prevailed in the structure of pathogens of UTI: in ABU – 66.7%, in pyelonephritis – 78.9%. Then goes *Enterococcus faecalis*: in ABU – 14.5%, in pyelonephritis – 13.2%; and then *Klebsiella*: in ABU – 7.2%, in pyelonephritis – 5.3%. Other pathogens (*Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus, Proteus*) were less common. Sensitivity of the nitrite test to detect UTI was 30%; sensitivity of leukocyte esterase detection for low ABU was 22.6%, for ABU – 52.2%, for pyelonephritis –71%. Sensitivity of the express method "DipStrik" with reference to classical bacteriological culture was 98%.
Conclusion. The structure of UTI in DM1 differs from that of in pregnant women without DM. In DM1 a "significant" ABU dominates over a low ABU. The share of manifest forms of UTI in DM1 is much higher than in pregnant without DM. In the structure of UTI pathogens in pregnant women with DM1 gram-positive microbes *(E. faecalis, S. agalactiae and S. aureus)* have a greater proportion compared with pregnant women without DM, in which more than 80% of UTI pathogens are gram-negative *(E. coli, K pneumoniae and Proteus)*. Cultural methods still remain the gold standard of UTI detection, and especially its asymptomatic forms. Moreover, the "DipStrik" express method of bacteriological culture has sensitivity comparable to the classical culture (in our study 98%).

Keywords: type 1 diabetes mellitus, pregnancy, urinary infection, prevalence, pathogens

Введение

В настоящее время благодаря успехам современной диабетологии беременность у женщин, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД 1), перестала быть редким явлением. На долю беременных с СД 1 приходится 0,2-0,3% [1]. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) при беременности диагностируется в 8-17 % случаев [2, 3]. У беременных с СД 1 риск ИМП выше в 2-4 раза [4, 5, 6, 7].

Беременность на фоне ИМП часто осложняется преэклампсией (30-40%), невынашиванием беременности (30%), гипохромной анемией (60%), плацентарной недостаточностью (до 100%), хронической гипоксией плода и задержкой его внутриутробного развития, рождением детей с низкой массой тела, высокой частотой внутриутробного инфицирования плода, гнойно-септическими заболеваниями новорожденных и вследствие этого повышенным риском перинатальной смертности (60-160‰) [8]. Установлено, что у рожениц с ИМП достоверно чаще встречаются аномалии родовой деятельности и послеродовые гнойно-воспалительные процессы в мочеполовой системе [9,10]. Наибольший риск в плане развития указанных осложнений имеют манифестные формы ИМП, прежде всего острый пиелонефрит [8]. Однако бессимптомная бактериурия (ББ) также ассоциирована с высокой частотой преэклампсии, невынашивания беременности, преждевременных родов, антенатальной гибели плода, гипотрофии новорожденного, послеродового эндометрита [1, 11, 12, 13, 14]. По данным разных авторов, распространенность ББ среди беременных составляет от 2 до 26% [2, 13]. В отсутствии лечения ББ в 20-40% случаев ведёт к развитию манифестных форм ИМП [11, 15].

У беременных с СД 1 ИМП способствуют прогрессированию диабетической нефропатии, декомпенсации углеводного обмена, в том числе развитию кетоза. Также при СД более часто возникают гнойные формы пиелонефрита и уросепсис [16, 17]. Даже асимптоматическое течение ИМП у больных СД может приводить к серьезному почечному повреждению и становиться причиной почечной недостаточности [17].

Таким образом, актуальность проблемы ИМП у беременных с СД 1 типа определяется их высокой распространенностью, частым развитием грозных осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода и новорождённого, декомпенсацией углеводного обмена на фоне ИМП и риском прогрессирования диабетической нефропатии.

На сегодняшний день не определена распространенность бессимптомных и манифестных форм ИМП среди беременных с сахарным диабетом 1 типа, отсутствуют данные об этиологической структуре возбудителей различных форм ИМП у данной категории пациенток. В связи с этим настоящее исследование является актуальным.

Цель исследования: изучение распространенности и этиологической структуры ИМП у беременных с СД 1 типа, оценка чувствительности различных методов выявления ИМП.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического и урологического отделений Краевой клинической больницы №2 (ККБ №2), а также отделений акушерской патологии беременности №1 (АПБ №1) и №2 (АПБ №2) краевого перинатального центра ККБ №2 г. Краснодара с 2012 по 2017 гг. За указанный период было обследовано 192 беременных с СД 1, госпитализированных в стационар на разных сроках гестации. Критериями включения в исследование были: СД 1, беременность, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие аномалий развития почек и мочевыво-

дящих путей (МВП), гломерулонефрита, мочекаменной болезни, любой стадии диабетической нефропатии, существовавшей до беременности. Всем пациенткам проводилось обследование в соответствии с современными алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом ФГБУ Эндокринологического научного центра Минздрава РФ. Обследование включало: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр (в том числе термометрию в подмышечной впадине утром и вечером), лабораторные исследования (общий анализ мочи (ОАМ)), общий анализ крови, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, экспресс-метод бактериологического посева мочи с помощью "ДипСтриков", определение нитритов мочи, определение микроальбуминурии, суточной протеинурии, креатинина и мочевины крови, гликированного гемоглобина (HbA1c) крови, суточного профиля гликемии, кетонурии, пробу Реберга, мазки на флору из уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища, инструментальные исследования (УЗИ почек и УЗИ фетоплацентарного комплекса).

"ДипСтрики" представляют собой пластиковую подложку, на которую с обеих сторон нанесены питательные среды (хромогенный агар и Мак-Конки агар). Хромогенная питательная среда является неселективной и обеспечивает рост практически всех известных уропатогенных бактерий (*Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter*, *Serratia*, стафилококки и стрептококки группы B и D). Питательная среда Мак-Конки является селективной и позволяет дифференцировать колиформные и лактозо-неферментирующие бактерии, подавляя рост грамположительных микроорганизмов. Устройство обеспечивает штриховое нанесение жидкого биологического материала на питательные среды и предназначено для бактериологического анализа мочи. Штриховой метод нанесения обеспечивает рост изолированных колоний даже при высокой концентрации бактерий в пробе. Посев исследуемого материала производится непосредственно в месте забора, что исключает чрезмерный рост бактериальной флоры при транспортировке в лабораторию.

Все беременные, находившиеся на лечении в эндокринологическом и урологическом отделениях, осматривались акушером-гинекологом. В целях дифференциальной диагностики ИМП с генитальной инфекцией оценивались результаты посева отделяемого влагалища, цервикального канала и уретры. Пациентки с воспалительными изменениями в половых органах в исследование не включались.

Для уточнения наличия диабетической ретинопатии беременным с СД 1 офтальмологом осуществлялась офтальмоскопия после расширения зрачка. Пациентки с наличием микрососудистых осложнений исключались из исследования ввиду частого сочетания диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии.

Все пациентки вели дневник самоконтроля гликемии и дневник самоконтроля симптомов ИМП, разработанный авторами. Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие. Все данные обследования пациенток вносились в разработанную авторами регистрационную карту.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток находился в интервале от 18 до 37 лет, средний возраст составил 26,3±0,34 года. Дебют СД 1 приходился на возраст от 3 до 33 лет, в среднем 15,87±0,45 лет. Средняя длительность СД 1 к моменту наступления беременности была 10,5±0,39 лет. 108 женщин (56,3%) имели первую беременность, 43 женщины (22,4%) были повторнобеременными, 41 пациентка (21,3%) имела третью и более беременность. 189 беременностей (98,4%) были одноплодными, у 3 женщин (1,6%) была многоплодная беременность. 160 беременностей (83,3%) были запланированными. Пациентки включались в исследование в I триместре беременности во время госпитализации в эндокринологический стационар, в дальнейшем осуществлялась повторная госпитализация во II триместре и у ряда пациенток в III триместре. Часть пациенток после 35 нед. госпитализиравалась в АПБ перинатального центра. 73% пациенток получали инсулинотерапию аналоговыми инсулинами ультракороткого и длительного действия, 23% – генно-инженерными человеческими инсулинами. 11 пациенток из числа обследуемых находились на помповой инсулинотерапии, начатой на этапе планирования беременности. Компенсация диабета оценивалась интегрально: по уровню HbA1c, результатам лабораторного гликемического профиля и дневнику самоконтроля (7-10 измерений в сутки). HbA1c<6 % отмечался у 21,9% пациенток (n=42); 6%≤HbA1c≤ 7% – 44,2% (n=85); HbA1c>7% – 33,9% (n=65).

Для исключения диабетической нефропатии определяли микроальбуминурию и суточную протеинурию. Пациентки с уровнем микроальбуминурии более 30 мг/сут в исследование не включались.

Основной целью исследования было определение признаков ИМП в исследуемой группе. Для этого оценивалось наличие лейкоцитурии и положительного теста на нитриты в ОАМ. Всем пациенткам проводился классический бактериологический посев мочи на питательные среды в чашках Петри с определением чувствительности к антибактериальным препаратам в случае положительного результата посева, а также экспресс-метод бакпосева с использование "ДипСтриков". Согласно принятому в мире определению ББ [18] при отсутствии симптомов ИМП и выявлении бактери-

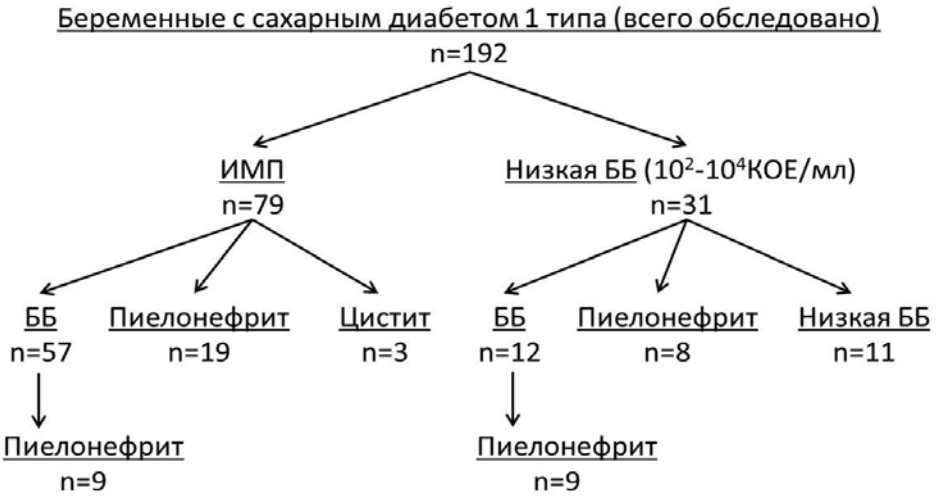

Рис. 1. Дизайн исследования ИМП у беременных с сахарным диабетом 1 типа.
Fig. 1. Design of the study of UTI in pregnant women with type 1 diabetes mellitus.
ИМП – инфекция мочевыводящих путей; ББ – бессимптомная бактериурия с титром ≥10^5 КОЕ/мл; низкая ББ – низкая бессимптомная бактериурия с титром 10^2-10^4 КОЕ/мл.

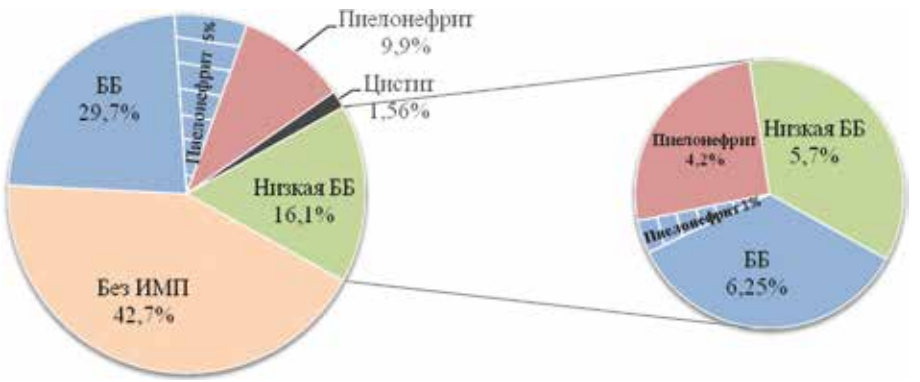

Рис. 2. Структура инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа.
Fig. 2. Structure of urinary tract infections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus.

урии в титре ≥10^5 КОЕ/мл проводилось повторное культуральное исследование с интервалом 3-7 дней (72-168 ч).

Исходно различные формы ИМП были выявлены у 79 обследуемых (41,1%) (рис.1). Из них у 57 человек (29,7%) отмечалась ББ с титром ≥10^5 КОЕ/мл. Симптомные мочевые инфекции исходно развились у 22 пациенток: острый цистит у 3 человек (1,56%), острый пиелонефрит у 19 человек (9,9%). У 9 человек с непролеченной ББ в дальнейшем развился острый пиелонефрит. Кроме того, у 31 обследуемой (16,1%) была обнаружена низкая форма бессимптомной бактериурии (низкая ББ) с титром 10^2-10^4 КОЕ/мл, которая согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям не подлежит терапии. В ходе дальнейшего наблюдения у 12 пациенток с низкой ББ развилась «значимая» бактериурия, причем у 2 беременных, отказавшихся от лечения, она перешла в острый пиелонефрит. Ещё в 8 случаях низкая ББ также привела к развитию пиелонефрита. Таким образом, из 192 беременных с СД 1 суммарно ББ развилась у 69 человек (35,9%), причем у 57 человек (29,7%) исходно и у 12 человек (6,2%) из низкой ББ; острый пиелонефрит суммарно развился у 38 человек (19,8%), из них у 19 человек (9,9%) исходно, у 9 человек (4,7%) из ББ, у отказавшихся от лечения пациенток, у 10 человек (5,2%) из низкой ББ. Острый цистит диагностирован у 3 беременных (1,6%). Представленные данные проиллюстрированы приведенной схемой (рис. 1) и диаграммой (рис. 2).

При сравнении показателей HbA1c у пациенток с различными формами ИМП были получены следующие результаты: пиелонефрит в 39,5% (n=15) развился при 6%≤HbA1c≤7%, в 57,9% (n=22) – при HbA1c>7% и лишь в 2,6% (n=1) – при HbA1c<6%; ББ в 33,3% (n=23) – при HbA1c<6%, в 52,2% (n=36) – при 6%≤HbA1c≤7%, в 14,5% (n=10) – при HbA1c>7%; низкая ББ в 25,8% (n=8) – при HbA1c<6%, в 54,8% (n=17) – при 6%≤HbA1c≤7%, в 19,4% (n=6) – при HbA1c>7%; цистит в 66,7% (n=2) при 6%≤HbA1c≤7%, в 33,3% (n=1) – при HbA1c>7%.

Нами была проанализирована зависимость развития ИМП у беременных с СД 1 в зависимости от срока гестации. ББ у 49,3% (n=34) пациенток выявлена при первичном обследо-

Таблица 1 / Table 1

Уровни гликированного гемоглобина у беременных с сахарным диабетом 1 типа и различными формами инфекций мочевыводящих путей

Levels of glycated hemoglobin in pregnant women with type 1 diabetes mellitus and various forms of urinary tract infections

Гликированный гемоглобин (HbA1c)	Пиелонефрит	ББ (>10^5 КОЕ/мл)	Низкая ББ (10^2-10^4 КОЕ/мл)
HbA1c<6%	2,6%	33,3%	25,8%
6%≤HbA1c≤7%	39,5%	52,2%	54,8 %
HbA1c>7%	57,9%	14,5%	19,4%

вании на раннем сроке беременности. У 39,1% (n=27) женщин ББ возникла во II триместре и у 11,6% (n=8) ББ была обнаружена в III триместре. Развитие острого пиелонефрита произошло во II триместре беременности у 57,9% (n=22). В I и III триместрах острый пиелонефрит развился у одинакового количества обследуемых, что составило по 21,1% (n=8). Острый цистит у 2 (66,7%) пациенток развился во II триместре, у 1 (33,3%) пациентки в III триместре. Низкая ББ у большей части обследуемых 45,2% (n=14) была выявлена во II триместре, у 38,7% (n=12) – в I триместре и у 16,1 % (n=5) – в III триместре. При анализе полученных данных II триместр нами был разбит на первую половину (14-21 нед.) и вторую половину (22-27 нед.), т.к. у 23,7% (n=9) пиелонефрит развился в первой половине II триместра и у 34,2% (n=13) во второй половине II триместра; ББ в 23,2% (n=16) – в первой половине II триместра, в 15,9% (n=11) – во второй половине II триместра; низкая ББ в 25,8% (n=8) – в первой половине II триместра, в 19,4% (n=6) – во второй половине II триместра (таб. 2).

Ведущим возбудителем ИМП у беременных с СД 1 в нашем исследовании оказалась представитель рода *Enterobacteriaceae Escherichia coli*, частота её выявления при ББ составила 66,7% (n=46), при низкой ББ – 67,7% (n=21), при пиелонефрите – 78,9% (n=30), при цистите – 100% (n=3). Вторым по частоте высеваемости оказался *Enterococcus faecalis:* при ББ – 14,5 % (n=10), при низкой ББ – 19,4 % (n=6), при пиелонефрите – 13,2% (n=5). Другие возбудители высевались реже: *Klebsiella pneumonia* обусловила 7,2% (n=5) случаев ББ, 6,5% (n=2) – низкой ББ, 5,3 % (n=2) – пиелонефрита; *Streptococcus agalactiae* – 5,8 % (n=4) ББ и 3,2% (n=1) низкой ББ; *Staphylococcus aureus* – 2,9% (n=2) ББ и 2,6% (n=1) пиелонефрита; *Proteus* – 2,9 % (n=2) ББ и 3,2 % (n=1) низкой ББ (таб. 3). Чувствительность выделенных микроорганизмов к тестируемым антибактериальным препаратам оказалась достаточно высокой.

При сравнении различных методов определения инфицированности мочевыводящих путей (МВП) было установлено, что нитритный тест был отрицателен во всех случаях низкой ББ и давал положительный результат в 30 % (n=33) случаев подтвержденной ИМП (ББ, пиелонефрит, цистит). Нами была проанализирована взаимосвязь нитритного теста и культурального метода для ББ и манифестных форм ИМП (пиелонефрит, цистит). Нитритный тест был положителен в 24,6 % (n=17) подтвержденной культуральным методом ББ, в случае манифестных форм чувствительность теста оказалась несколько выше – 39% (n=16). Лейкоцитурия отмечалась в 22,6% (n=7) низкой ББ, в 52,2% (n=36) случаев ББ, в 71% (n=27) пиелонефрита и 100% (n=3) цистита. Чувствительность

Таблица 2 / Table 2

Распределение инфекций мочевыводящих путей по триместрам беременности

Distribution of urinary tract infections in pregnancy trimesters

Вид ИМП	I триместр	II триместр		III триместр
		14-21 нед.	22-27 нед.	
ББ (n=69)	49,3% (n=34)	39,1% (n=27)		11,6% (n=8)
		23,2% (n=16)	15,9% (n=11)	
Низкая ББ (n=31)	38,7% (n=12)	45,2% (n=14)		16,1% (n=5)
		25,8% (n=8)	19,4% (n=6)	
Пиелонефрит (n=38)	21,1% (n=8)	57,9% (n=22)		21,1% (n=8)
		23,7% (n=9)	34,2% (n=13)	
Цистит (n=3)	0%	66,7% (n=2)		33,3% (n=1)

Таблица 3 / Table 3

Этиологическая структура инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа

Etiological structure of urinary tract infections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus

Вид ИМП	Возбудитель					
	E. coli	*E. faecalis*	*Klebsiella*	*Strept. agalactiae*	*Staphylococcus*	*Proteus*
ББ (n=69)	66,7% (n=46)	14,5% (n=10)	7,2% (n=5)	5,8% (n=4)	2,9% (n=2)	2,9% (n=2)
Низкая ББ (n=31)	67,7% (n=21)	19,4% (n=6)	6,5% (n=2)	3,2% (n=1)	—	3,2% (n=1)
Пиелонефрит (n=38)	78,9% (n=30)	13,2% (n=5)	5,3% (n=2)	—	2,6% (n=1)	—
Цистит (n=3)	100% (n=3)	—	—	—	—	—

экспресс-метода с использованием "ДипСтриков" относительно классического бакпосева и в нашем исследовании составила 98%.

29 пациенткам, у которых во время пребывания в стационаре не были выявлены лабораторные признаки ИМП, исследование было продолжено на амбулаторном этапе. Оно включало проведение ОАМ и посевов мочи классическим и экспресс-методами с интервалом в 2 нед. В разные сроки после выписки из стационара у 8 (27,6%) пациенток была выявлена истинная бактериурия, у 6 (20,7%) – низкая ББ (рис. 3). Причем у 5 человек ББ развилась впервые, а у 3 пациенток оказалась рецидивной.

Таким образом, частота выявления ИМП у беременных с СД 1 в нашем исследовании составила 57,3%. В структуре ИМП преобладала ББ – 35,9% (n=69). На долю острого пиелонефрита пришлось 19,8% (n=38), острого цистита – у 1,6 % (n=3). Доля низкой ББ составила 16,1% (n=31). По данным Л.Л. Болотской и соавт. (2009), в течение 15 лет изучавших течение беременности при СД 1, ИМП выявлялась в 44,4%. У беременных без СД распространенность ИМП значительно ниже. Так в исследовании 2012-2013 гг. с участием 8000 беременных частота ИМП составила 25,5%. При этом ББ с титром ≥10^5 КОЕ/мл диагностировалась в 11,3%, низкая ББ (10^2-10^4 КОЕ/мл) – в 12,3%, клинически выраженная мочевая инфекция – в 1,9% [14]. В ещё одном крупном исследовании (n=1081) определена распространенность ИМП во время беременности как 14,8%. Преобладающей инфекцией была ББ – 11,1%, острый пиелонефрит выявлен у 1,5% беременных, острый цистит – у 1,9% [19]. По данным других авторов, частота манифестной уроинфекции при беременности – 3,6% [11].Таким образом, полученные нами результаты согласуются с многочисленными данными о том, что при СД ИМП встречаются в 2-3 раза чаще [4, 5, 7]. Структура ИМП при СД 1 отличается от таковой у беременных без СД: при СД 1 типа «значимая» ББ преобладает над низкой ББ (35,9% vs 16,1%), вероятнее всего за счет наличия при СД 1 факторов, благоприятствующих размножению микроорганизмов и переходу бактериурии с низким титром в категорию «значимой». Кроме того удельная доля манифестных ИМП при СД 1 типа гораздо выше, чем у беременных без нарушений углеводного обмена (21,4% vs 1,9-3,6 %).

В исследуемой группе (n=192) HbA1c<6% отмечался у 21,9%, 6%≤HbA1c≤7% – у 44,2%, что объясняется мотивированностью пациенток, частым контролем уровня гликемии и самостоятельной коррекцией доз хорошо обученными в «школах диабета» пациентками, а также госпитализацией в эндокринологический стационар в критические периоды с целью коррекции инсулинотерапии. По результатам нашего исследования пиелонефрит преимущественно (57,9%) развился на фоне HbA1c>7% и в 39,5% случаев при 6%≤HbA1c≤7%. ББ в 33,3% наблюдалась при уровне HbA1c<6%, в 52,2%– при 6%≤HbA1c≤7%; низкая ББ (10^2-10^4 КОЕ/мл) в 25,8% – при HbA1c<6%, в 54,8% – при 6%≤ HbA1c≤7%. Из представленных данных можно сделать выводы: 1) уровень HbA1c>7% способствует развитию пиелонефрита у беременных с СД 1; 2) асимптоматические формы ИМП (ББ и низкая ББ) у данной категории пациеток обнаруживаются в подавляющем большинстве случаев (85,5% для ББ и 80,6% для низкой ББ) при HbA1c ≤7%.

Из литературных источников известно, что критическими сроками беременности для развития пиелонефрита являются 22-28 недели гестации, т.е. вторая половина II триместра. В нашем исследовании у 44,8 % беременных с СД 1 типа пиелонефрит манифестировал до 22 недели (в I триместре или первой половине II триместра). Таким образом, сроки манифестации ИМП у беременных с СД 1 отличаются от таковых у беременных без СД. По данным литературы, частота пиелонфрита у беременных без СД в I триместре – 9,6 %, во II триместре – 78,3%, в III триместре – 43% [8]. По данным Братчикова О. И. и соавт. (2012), серозный

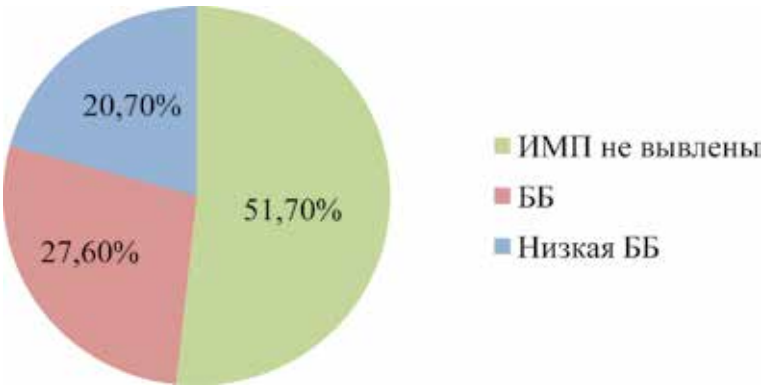

Рис. 3. Частота выявления инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа по результатам динамического наблюдения 1 раз в 2 недели.

Fig. 3. The incidence of urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus according to the results of dynamic observation with the frequency once every 2 weeks.

пиелонефрит в I триместре развился в 13,9 % (n=22), во II триместре – 72,1% (n=115), в III триместре – 14% (n=23); гнойный пиелонефрит в I триместре – 8,2% (n=11), во II триместре – 71,3% (n=94), в III триместре – 20,5% (n=27). В то время как у пациенток с СД 1, развитие пиелонефрита во II триместре зафиксировано нами лишь в 57,9% (n=22), а в I и III триместрах в 21,1% (n=8) соответственно. Полученные результаты указывают на то, что при беременности на фоне СД 1 пиелонефрит чаще развивается на более ранних сроках гестации в отличие от беременных без СД, что обусловлено наличием дополнительных предрасполагающих к ИМП факторов у беременных с СД 1: диабетическая нейропатия, вызывающая нарушение вегетативной регуляции мочевых путей и, как следствие, усугубляющая расстройства уродинамики, обусловленные беременностью; глюкозурия, создающая благоприятные условия для размножения микроорганизмов; сниженный иммунитет [6, 15]. По данным Uncu Y. et al. (2002), частота выявления ББ увеличивается в процессе развития беременности, составляя в I триместре 0,9 %, во II – 1,8 %, в III – 5,6 %. По результатам нашего исследования, ББ у большинства пациенток определялась уже на ранних сроках беременности: у 49,3% (n=34) в I триместре (начиная с 4-й нед. гестации). Во II триместре частота выявляемости ББ была ниже и составила 39,1% (n=27), в III триместре – 11,6% (n=8). Преобладание ББ в I триместре, возможно, обусловлено наличием бактериурии до беременности.

Структура возбудителей ИМП у беременных с СД 1 типа отличается от таковой у беременных без СД. У беременных с СД 1 типа наряду с E. coli лидирующие позиции занимает грамположительный *E. faecalis и Klebsiella*, в то время как в общей популяции беременных *E. coli* выявляется в 65-70%, *K. pneumonia* – до 10%, *P. mirabilis* – до 7%, *Staphylococcus spp.* – 2%, *Enterococcus spp.* – до 5% [22, 23]. Кроме того возбудителями ИМП у беременных с СД 1 выступают *S. agalactiae и S. aureus*, редко высеваемые из мочи беременных без СД. Таким образом, согласно полученным нами результатам грамположительные агенты *(E. faecalis, S. agalactiae и S. aureus)* в структуре ИМП у беременных с СД 1 имеют больший удельный вес по сравнению с беременными без СД, у которых более 80 % возбудителей ИМП являются грамотрицательными *(E. coli, K. pneumoniae и Proteus)*. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы, где указывается, что при осложненных ИМП, к которым относится беременность на фоне СД, доля грамотрицательных агентов снижается, а чаще выделяются грамположительные микробы – *S. aureus и saprophyticus, Enterococcus spp.* и др. [24].

Чувствительность тестов на нитриты в качестве маркера бактериурии у беременных с СД 1 оказалась низкой: лишь у четверти пациенток (24,6 %) с ББ, подтвержденной культуральным методом, нитритный тест был положителен; в случае манифестных форм чувствительность теста оказалась несколько выше – 39% (n=16). По данным других исследователей, чувствительность нитритного теста относительно культурального исследования для выявления ББ составляет от 43% до 74,4%, для ИМП в целом – от 35% до 85% [25, 26, 27]. Более низкую чувствительность данного теста у беременных с СД 1 можно объяснить прежде всего тем фактом, что в структуре ИМП у беременных с СД 1 типа на долю грамположительных микроорганизмов (*E. faecalis, S. agalactiae, S. aureus),* не образующих нитратредуктазу, переводящую нитраты мочи в нитриты, по нашим данным, в совокупности приходится 23,2%. Таким образом, диагностическая значимость нитритного теста для выявления прежде всего ББ у беременных с СД 1 низкая и, следовательно, данный тест непригоден в качестве первичного скрининга.

Чувствительность определения лейкоцитарной эстеразы в нашем исследовании была невысока при бессимптомных формах ИМП (для низкой ББ – 22,6%, для ББ – 52,2%) и сопоставимой с результатами других исследователей при манифестных ИМП (пиелонефрит-71%, цистит – 100%). По данным иностранных авторов, чувствительность теста на лейкоцитурию для выявления ББ составляет от

56,8% до 77% [26, 28], для манифестных форм – от 75% до 96% [25, 27]. Лейкоцитурия не всегда определяется в серозной стадии пиелонефрита, в силу того что на этой стадии воспаления отсутствует деструкция мочевого эпителия. Лейкоциты в моче не выявляются также при окклюзионных формах ИМП, когда имеется полная обтурация мочеточника [29]. Чувствительность определения лейкоцитарной эстеразы снижается при высоких уровнях белка и глюкозы в моче, что особенно актуально для пациенток с СД 1 [25]. Учитывая превалирование ББ в структуре ИМП у беременных с СД 1 и её высокую прогностическую значимость в плане перехода в пиелонефрит, данный метод скрининга на бактериурию представляются нам также недостаточно эффективным. По-прежнему «золотым стандартом» выявления инфекций МВП, и прежде всего её бессимптомных форм, остаются более затратные культуральные методы. Причем экспресс-метод бакпосева с помощью "ДипСтриков" в нашем исследовании показал 98% корреляцию с классическим вариантом посева в чашках Петри. Возможность проведения посева на "ДипСтриках" непосредственно в месте забора мочи, что исключает риск контаминации образца мочи в процессе транспортировки в лабораторию, и сокращение сроков получения результата (18-24 ч) в сравнении с классическим посевом (36 ч) позволяет рекомендовать использование экспресс-метода в качестве скрининга у беременные с СД 1 типа.

Частота развития ИМП при отрицательных результатах первого скрининга по результатам нашего исследования составила 27,6% (n=8). В этой связи регламентированная приказом МЗ РФ 572н частота скрининга на мочевую инфекцию у беременных с СД 1 типа – однократно (после 14 недель) – представляется нам недостаточной. Рекомендуемая нами частота культурального скрининга на ИМП у беременных с СД 1 – 1 раз в 2 нед. на протяжении всей беременности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология: учебник для вузов.* М.: ГЭОТАР – Медиа; 2014. 432 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology: uchebnik dlya vuzov.* Moscow: GEOTAR – Media; 2014. 432 p. (In Russ.)].

2. Боровкова Е.И., Макаров И. О., Шешукова Н.А. и др. Инфекции мочевыводящих путей во время беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010; 3: 60-63. [Borovkova E.I., Makarov I. O., Sheshukova N.A., Kulikov I.A. Urinary Tract Infections during pregnancy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2010; 3: 60-63. (In Russ.)].

3. Almushait M.A., Mohammed H.A., Al-Harthy D.A. et al. Prevalence and Predisposing Factors of Urinary Tract Infections among Pregnant Women in Abha General Hospital. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research.* 2013; 11(1):18-29.

4. Болотская Л.Л., Ефремова Н.В., Сунцов Ю.И. Особенности течения беременности у пациенток с дебютом сахарного диабета 1 типа в препубертатный период. Данные 15-летнего клинического наблюдения. *Сахарный диабет.* 2009; 12(4): 28-31. DOI: 10.14341/2072-0351-5700. [Bolotskaya L.L., Efremova N.V., Suntsov Y.I. Specific features of pregnancy in patients with type 1 diabetes mellitus in the prepubertal period. Results of a 15-year long clinical observation. *Diabetes mellitus.* 2009; 12(4): 28-31. (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/2072-0351-5700].

5. Fareid M.A. Frequency and Susceptibility Profile of Bacteria Causing Urinary Tract Infections among Women. *New York Science Journal.* 2012; 5(2): 72.

6. Funfstuck R., Nicolle L.E., Hanefeld M. et al. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2012; 77(1): 40-48. DOI: 10.5414/cn107216.

7. Hamdan H.Z., Kubbara E., Adam A.M. et al. Urinary tract infections and antimicrobial sensitivity among diabetic patients at Khartoum, Sudan. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* 2015; 14: 26. DOI: 10.1186/s12941-015-0082-4.

8. Шехтман М.М. *Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных.* М.: Триада – Х; 2013. 896 с. [Shekhtman M.M. *Guidelines for extragenital pathology in pregnant women.* Moscow: Triada – X; 2013. 896 p. (In Russ.)].

9. Никольская И.Г., Ветчинникова О.Н., Синякова Л.А. и др. Инфекции мочевыводящих путей при беременности. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология.* 2014; 3(35): 34-38. [Nikolskaya I.G., Vetchinnikova O.N., Sinyakova L.A., Budykina T.S. Urinary Tract Infections during Pregnancy. Effective pharmacotherapy. *Obstetrics and Gynecology.* 2014; 3(35): 34-38. (In Russ., English abstract)].

10. Ходжамуродов А.М., Солихов Д.Н., Косимов М.М. и др. Восстановление уродинамики при осложненных формах пиелонефрита у беременных. *Урологические ведомости.* 2015; 5(2): 25-27. DOI: 10.17816/uroved5225-27. [Khodzhamurodov A.M., Solikhov D.N., Kosimov M.M., Umarova Z.I. Urodynamics recovery in pregnant patients with complicated forms of pyelonephritis. *Urologicheskie vedomosti.* 2015; 5(2): 25-27. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/uroved5225-27].

11. Козырев Ю.В., Густоварова Т.А., Крюковский С.Б. Распространенность, факторы риска, эффективность и безопасность антимикробной терапии бессимптомной бактериурии у беременных. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012; XIX(3): 135-137. [Kozyrev Y.V., Gustovarova T.A., Krjukovskij S.B. Prevalence, risk factors, effectiveness and security of antimicrobial therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2012; XIX(3): 135-137. (In Russ., English abstract)].

12. Bilano V.L., Ota E., Ganchimeg T. et al. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO Secondary Analisis. *PloS ONE.* 2014; 9(3): e91198. DOI: 10.1371/journal.pone.0091198.

13. Jain V., Das V., Agarval A. et al. Asimptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north indian women. *Indian J Med Res.* 2013; 137: 753-758.

14. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А., Наумкина Е.В. Распространенность, факторы риска, осложнения бессимптомной бактериурии у беременных. *Мать и дитя в Кусбассе.* 2014; 2(57): 66-70. [Kravchenko E.N., Gordeeva I.A., Naumkina E.V. Prevalence, risk factors, complications of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Mat' i ditja v Kusbasse.* 2014; 2(57): 66-70. (In Russ., English abstract)].

15. Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Бессимтомная бактериурия у беременных: диагностика и лечение. *Альманах клинической медицины.* 2014; 30: 57-60. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-57-60. [Gordovskaya N.B., Korotchaeva Y.V. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: diagnostics and treatment. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014; 30: 57-60. (In Russ., English abstract). DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-57-60].

16. Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом: диагностика, профилактика, лечение. *Международный эндокринологический журнал.* 2005; 2(2). DOI: 10.14341/dm2001324-30. [Shamkhalova M.Sh., Chugunova L.A. Urinary Tract Infections in patients with diabetes: diagnostics, prevention, treatment. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal.* 2005; 2(2). (In Russ.). DOI: 10.14341/dm2001324-30].

17. Шестакова М.В. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом. *Российский медицинский журнал.* 2007; 15(4):10-14. [Shestakova M.V. Urinary Tract Infections in patients with diabetes. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2007; 15(4):10-14. (In Russ.)].

18. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et. al. Infections diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 643-654. DOI: 10.1086/427507.

19. Каптильный В.А., Берешвили М.В., Красильщиков И.М. Формирование патологии фетоплацентарного комплекса у беременных бессимптомной инфекцией нижних мочевыводящих путей. *Интерактивная наука.* 2016; 1: 27-32. DOI: 10.21661/r-17375. [Kaptilniy, V. A., Berishvili, M. V., Krasilshchikov, I. M. Formation of pathology of fetoplacental complex in pregnant women with asymptomatic infection of the lower urinary tract. *Interaktivnaja nauka*. 2016; 1: 27-32. (In Russ., English abstract). DOI: 10.21661/r-17375].

20. Братчиков О.И., Охотников А.И., Озеров А.Л., Чаплыгина С.В. Хирургическая тактика и лечение гнойно-деструктивных форм острого пиелонефрита беременных. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2012; 1: 44-51. [Bratchikov O.I., Okhotnikov A.I., Ozerov A.L., Chaplygina S.V. Surgical approach and treatment of purulent destructive forms of acute pyelonephritis in pregnant women. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik 'Chelovek i ego zdorov'e'.* 2012; 1: 44-51. (In Russ., English abstract)].

21. Uncu Y. et al. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2002; 29(4): 281-285.

22. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010−2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012; 14(4): 280-303. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. Jejdel'shtejn M.V., Shevelev A.N., Grinev A.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. Modern conditions of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinal tract infections in Russia: results of the study «DARMIS» (2010−2011). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 14(4): 280-303. (In Russ., English abstract)].

23. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Российские национальные рекомендации.* М.: ООО «Прима-принт»; 2013. 64 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A. Antimicrobial treatment and prevention of kidneys, urinal tract infections, and infecions of male genital organs. *Rossijskie nacional'nye rekomendacii.* Moscow: OOO «Prima-print»; 2013. 64 p. (In Russ.)].

24. Рафальский В.В. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек. *Consilium Medicum.* 2006; 8(4): 5-8. [Rafalskij V.V. Antibacterial treatment of an acute purulent kidneys infection. Consilium Medicum. 2006; 8(4): 5-8. (In Russ.)].

25. Wilson M.L, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(8): 1150-1158. DOI: 10.1086/383029.

26. Jayalakshmi J., Jayaram V.S. Evaluation of various screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2008; 51(3): 379-381. DOI: 10.4103/0377-4929.42516.

27. Pickard R. (Chair), Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E et al. *EAU Guidelines on urological infections.* European Association of Urology Guidelines; 2016. 16p. http://uroweb.org/guideline/urological-infections/.

28. Eigbefoh J.O. The diagnostic accuracy of the rapid dipstick test to predict asymptomatic urinary tract infection of pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.* 2008; 28(5): 490-495. DOI: 10.1080/01443610802196914.

29. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Дударева Л.А. Лейкоцитурия: вопросы дифференциальной диагностики. *Consilium medicum*. 2012; 7: 67-72. [Batyushin M.M., Pasechnik D.G., Dudareva L.A. Leukocyturia: differential diagnosis questions. *Consilium medicum*. 2012; 7: 67-72. (In Russ.)].

30. Приказ Минздрава России от 01.11.2012. №572н (ред. от 17.01.2014). Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=239049. [The order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation from 01.11.2012 (amended 17.01.2014)].

Поступила / Received 26.12.2017
Принята в печать / Accepted 15.03.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: *Алексеенко Илона Викторовна; тел.: +7-918-361-31-18; e-mail: a_ilona@inbox.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.*

Corresponding author: *Ilona V. Alekseenko; tel.: +7-918-361-31-18; e-mail: a_ilona@inbox.ru; 4, Sedina Street, Krasnodar, Russia, 350063.*