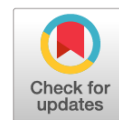


УДК 618.2-06:616.379-008.64:616.6-022.7:616.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD115215>

# Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин с сахарным диабетом

Т.А. Хуснутдинова<sup>1, 2</sup>, Е.В. Шипицына<sup>1</sup>, А.А. Крысанова<sup>1, 2</sup>, А.М. Савичева<sup>1, 2</sup>, Р.В. Капустин<sup>1, 3</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** Инфекции мочевыводящих путей относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям у женщин и являются самой частой причиной инфекционных осложнений беременности, особенно при сахарном диабете 1-го типа. Для адекватного лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1-го типа необходимо проводить регулярный мониторинг резистентности уропатогенов с целью актуализации эмпирических схем антибактериальной терапии.

**Цель** — определить спектр уропатогенов и активность антибактериальных препаратов в отношении возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа и без сахарного диабета.

**Материалы и методы.** В исследовании был проанализирован 91 штамм микроорганизмов, полученных от беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа и без сахарного диабета. Определение чувствительности микроорганизмов ко всем антибактериальным препаратам проводили диско-диффузионным методом.

**Результаты.** В группе беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа в этиологической структуре уропатогенов энтеробактерии составили 84,8 %, наиболее часто встречались *Escherichia coli* (71,7 %) и *Klebsiella* spp. (13,0 %). В группе беременных женщин без сахарного диабета в структуре уропатогенов энтеробактерии составили 75,6 %, при этом *E. coli* являлась возбудителем инфекций мочевыводящих путей у 62,2 % женщин, *Klebsiella* spp. — у 11,1 %. Грамположительные уропатогены выделяли значительно реже. В группе беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа максимальной антибактериальной активностью в отношении *E. coli* обладали пиперациллин + тазобактам, карбапенемы, нитрофурантоин и амикацин (100 %), фосфомицин и гентамицин (97 %). Чувствительность *E. coli* к различным цефалоспорином варьировала в диапазоне 84,9–90,9 %. В группе беременных женщин без сахарного диабета с инфекциями мочевыводящих путей самые высокие показатели чувствительности *E. coli* наблюдали для пиперациллина + тазобактама, карбапенемов, фосфомицина, нитрофурантоина, гентамицина и амикацина (100 %). Чувствительность *E. coli* к цефалоспорином II–III поколений варьировала в диапазоне 75,0–82,1 %, к цефепиму — составила 96,4 %. Наименьшую активность в отношении *E. coli* в двух группах продемонстрировали ампициллин и амоксициллин + клавулановая кислота. Частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия уропатогенными энтеробактериями у беременных с сахарным диабетом 1-го типа составила 15,8 %, у беременных без сахарного диабета — 18,1 %.

**Заключение.** Значимых различий в активности антибактериальных препаратов в отношении возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин с сахарным диабетом и без сахарного диабета выявлено не было.

**Ключевые слова:** беременность; инфекции мочевыводящих путей; сахарный диабет; уропатогенные бактерии; антибиотикорезистентность.

## Как цитировать:

Хуснутдинова Т.А., Шипицына Е.В., Крысанова А.А., Савичева А.М., Капустин Р.В. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин с сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 1. С. 53–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD115215>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD115215>

# Antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in pregnant women with diabetes mellitus

Tatiana A. Khusnutdinova<sup>1, 2</sup>, Elena V. Shipitsyna<sup>1</sup>, Anna A. Krysanova<sup>1, 2</sup>, Alevtina M. Savicheva<sup>1, 2</sup>, Roman V. Kapustin<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Urinary tract infections are among the most common infectious diseases in women and are the most frequent cause of infectious complications of pregnancy, especially in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. For adequate treatment of urinary tract infections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus, it is requisite to regularly monitor antimicrobial resistance of uropathogens in order to update empirical schemes of antibacterial therapy.

**AIM:** The aim of this study was to determine the spectrum of uropathogens and the activity of antibacterial drugs against pathogens of community-acquired urinary tract infections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus or without diabetes mellitus.

**MATERIALS AND METHODS:** We analyzed 91 strains obtained from pregnant women with or without type 1 diabetes mellitus. The sensitivity of microorganisms to all antibacterial drugs was evaluated by the disk diffusion method.

**RESULTS:** In the group of pregnant women with type 1 diabetes mellitus in the etiological structure of uropathogens, enterobacteria accounted for 84.8%, *Escherichia coli* (71.7%) and *Klebsiella* spp. (13.0%) being the most common. In the group of pregnant women without diabetes mellitus in the structure of uropathogens, enterobacteria accounted for 75.6%, while *E. coli* was the causative agent of urinary tract infections in 62.2% of women and *Klebsiella* spp. in 11.1%. Gram-positive uropathogens were isolated much less frequently. In the group of pregnant women with type 1 diabetes mellitus, piperacillin/tazobactam, carbapenems, nitrofurantoin, and amikacin (100%), as well as fosfomycin and gentamicin (97%), had the maximum antibacterial activity against *E. coli*. The sensitivity of *E. coli* to various cephalosporins varied in the range of 84.9–90.9%. In the group of pregnant women without diabetes mellitus and with urinary tract infections, the highest *E. coli* sensitivity rates were observed for piperacillin/tazobactam, carbapenems, fosfomycin, nitrofurantoin, gentamicin, and amikacin (100%). *E. coli* sensitivity to second and third generation cephalosporins varied in the range of 75.0–82.1%, and it was 96.4% to cefepime. Ampicillin and amoxicillin/clavulanate demonstrated the least activity against *E. coli* in the two study groups. The rate of extended spectrum beta-lactamase production by uropathogenic enterobacteria in pregnant women with type 1 diabetes mellitus was 15.8% of the strains, and in pregnant women without diabetes mellitus, it was 18.1%.

**CONCLUSIONS:** There were no significant differences in the activity of antibacterial drugs against the pathogens of community-acquired urinary tract infections in pregnant women with or without diabetes mellitus.

**Keywords:** pregnancy; urinary tract infections; diabetes mellitus; uropathogenic bacteria; antibacterial resistance.

## To cite this article:

Khusnutdinova TA, Shipitsyna EV, Krysanova AA, Savicheva AM, Kapustin RV. Antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in pregnant women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(1):53–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD115215>

## ОБОСНОВАНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям у женщин и являются самой частой причиной инфекционных осложнений беременности. По данным разных исследований, распространенность ИМП во время беременности колеблется от 2,3 до 15 % [1]. Предположительно, анатомо-физиологические изменения в организме женщины, такие как дилатация и удлинение мочеточников, снижение тонуса мочеточников и мочевого пузыря, а также увеличение остаточного объема мочевого пузыря, способствуют застою мочи и пузырно-мочеточниковому рефлюксу. Эти изменения в организме беременной женщины создают условия, благоприятные для роста бактерий и восходящей инфекции. Кроме анатомических изменений бактериальному росту также способствуют изменения физико-химических свойств мочи: глюкозурия, более высокое содержание аминокислот и продуктов распада гормонов, повышение pH [2,3].

Беременные женщины с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) подвержены повышенному риску развития инфекционных заболеваний, и наиболее частым местом инфекции у них являются мочевыводящие пути. По данным исследования Л.Л. Болотской и соавт. (2009), 15 лет изучавших особенности течения беременности у пациенток с СД1, частота ИМП в этой когорте составляет 44,4 % [4]. Риск развития ИМП у беременных с СД1 выше из-за наличия дополнительных факторов риска, таких как дисфункция мочевого пузыря (вызванная вегетативной нейропатией), высокая глюкозурия, а также выраженные изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета (нарушение функции нейтрофилов, более низкий уровень цитокинов в моче и лейкоцитов) [5]. Пациенты с СД склонны к более тяжелым формам инфекционно-воспалительного процесса в мочевой системе (абсцессу почки, папиллярному некрозу и эмфизематозному пиелонефриту), даже бессимптомное течение ИМП у них может привести к серьезному почечному повреждению и стать причиной почечной недостаточности [6].

В основе лечения ИМП на фоне СД лежат эффективная терапия СД и его осложнений и адекватное назначение антибактериальных препаратов (АБП). Антибактериальную терапию при ИМП в первые дни лечения назначают эмпирически до получения результатов микробиологического исследования мочи, при этом схемы лечения для пациенток без СД и с нарушением углеводного обмена не отличаются. Однако у пациентов с СД отмечают более высокие показатели назначения АБП, включая АБП широкого спектра действия. Основой для выбора препарата служат локальные или региональные данные о наиболее распространенных возбудителях ИМП и их чувствительности к АБП.

Во всем мире в последние годы отмечают тенденцию к снижению чувствительности возбудителей ИМП к АБП,

применяемым в терапии ИМП, что может приводить к неблагоприятным клиническим исходам из-за неэффективности лечения. Для рационального выбора АБП для терапии ИМП и сдерживания растущей резистентности к АБП необходимо проводить постоянный мониторинг структуры уропатогенов и их антибиотикорезистентности, в том числе, при ИМП у пациентов с СД.

**Цель исследования** — определить спектр уропатогенов и активность АБП в отношении возбудителей внебольничных ИМП у беременных женщин с СД и без СД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты бактериологического исследования мочи, полученные от беременных женщин с СД1 и беременных женщин без СД, обратившихся в НИИ АГиР им. Д.О. Отта на разных сроках беременности в период с октября 2017 г. по декабрь 2021 г. с клиническими диагнозами «бессимптомная бактериурия», «острый и хронический цистит», «хронический пиелонефрит».

Материалом для исследования была средняя порция утренней свободно выпущенной мочи, полученная после туалета наружных половых органов. Бактериологическое исследование клинического материала проведено с использованием хромогенной питательной среды для выделения возбудителей инфекций мочевого тракта (Brilliance UTI Clarity Agar, Oxoid, Великобритания) с определением количества микробных клеток в 1 мл мочи. В соответствии с рекомендациями Европейского общества урологов и Федеральными клиническими рекомендациями значимой бактериурией для диагностики цистита и пиелонефрита считали величины  $10^3$  КОЕ/мл и более и  $10^4$  КОЕ/мл и более соответственно, а также  $10^5$  КОЕ/мл и более в двух последовательных пробах мочи, полученных с интервалом более 24 ч, для диагностики бессимптомной бактериурии [7, 8].

Идентификацию выделенных микроорганизмов до вида осуществляли с применением масс-спектрометрического анализа с использованием времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS, BRUKER Daltonics, Германия). Определение чувствительности выделенных уропатогенов к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона (Oxoid, Великобритания), интерпретацию результатов осуществляли в соответствии критериями Европейского комитета по определению чувствительности к АБП (EUCAST, версия 10.0).

Выделенные штаммы уропатогенных бактерий тестировали на чувствительность к различным препаратам, таким как бета-лактамы (ампициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефподоксим, цефиксим, цефепим, имипенем, меропенем), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), нитрофурантоин, фосфомицин, триметоприм + сульфаметоксазол.

Продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у исследованных штаммов (*E. coli*, *Klebsiella* spp.) определяли методом двойных дисков по синергизму действия относительно БЛРС-продуцирующих штаммов амоксициллина + клавулановой кислоты и цефалоспоринов III поколения (цефтазидима, цефотаксима). Для внутреннего контроля качества определения чувствительности использовали штамм *E. coli* ATCC 25922, тестируемый параллельно с клиническими микроорганизмами. Различия показателей в группах женщин с СД и без СД определяли с помощью критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включен 91 штамм уропатогенных микроорганизмов, полученных от беременных женщин с диагностированной ИМП. Все штаммы разделены на две группы: 46 штаммов выделены от беременных женщин с СД1 (в возрасте от 18 до 37 лет, медиана 32 года) и 45 штаммов — от беременных женщин без СД (в возрасте 19 до 47 лет, медиана 32 года). Среди нозологических вариантов внебольничных ИМП в группе беременных с СД1 доля бессимптомной бактериурии составила 67,4 %, пиелонефрита — 26,1 %, цистита — 6,5 %, а в группе беременных женщин без СД — 51,1 %, 35,6 % и 13,3 % соответственно.

В группе беременных женщин с СД1 общая доля представителей порядка *Enterobacteriales* составила 84,8 %. Самым частым выявляемым возбудителем ИМП были *E. coli* (71,7 %) и *Klebsiella* spp. (13,0 %). Среди грамположительных уропатогенов выделены *Enterococcus faecalis* (8,7 %), *Staphylococcus saprophyticus* (4,4 %), *Streptococcus agalactiae* (2,2 %). В группе беременных женщин без СД в этиологической структуре уропатогенов удельный вес энтеробактерий составил 75,6 %, при этом *E. coli* являлась возбудителем ИМП у 62,2 % женщин, *Klebsiella* spp. — у 11,1 %. Кроме этого, выделены *Morganella morganii* (2,2 %), *Enterococcus faecalis* (11,1 %),

*S. agalactiae* (11,1 %) и *S. saprophyticus* (2,2 %). Значимых различий в отношении уропатогенов в исследуемых группах не обнаружено. Видовой состав возбудителей внебольничных ИМП, выделенных у женщин с СД и без СД, представлен в табл. 1.

Определение активности АБП в отношении клинических изолятов часто имеет решающее значение для выбора оптимальной антибактериальной терапии. Результаты оценки чувствительности *E. coli* в группе беременных женщин с СД1 и беременных женщин без СД представлены в табл. 2.

В группе беременных женщин с СД1 наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали пиперациллин + тазобактам (100 %), карбапенемы (100 %), нитрофурантоин (100 %) и амикацин (100 %) — устойчивые к ним штаммы не выявлены. Получены также показатели высокой чувствительности уропатогенной *E. coli* к фосфомицину (97 %) и гентамицину (97 %) — к данным АБП выявлены единичные устойчивые штаммы. Чувствительность к различным цефалоспорином варьировала в диапазоне 84,9–90,9 % и составила для цефподоксима 84,9 %, цефотаксима и цефтриаксона — по 87,9 %, цефтазидима, цефепима и цефиксима — по 90,9 %. Отмечена высокая частота выделения штаммов уропатогенной *E. coli*, резистентных к ампициллину (60,6 %), амоксициллину + клавулановой кислоте (27,3 %). Доля резистентных штаммов к ципрофлоксацину, офлоксацину и норфлоксацину составила по 21,2 %, к триметоприму + сульфаметоксазолу — 9,1 %.

В группе беременных женщин без СД самые высокие показатели чувствительности уропатогенной *E. coli* также наблюдались для пиперациллина + тазобактама, карбапенемов, фосфомицина, нитрофурантоина, гентамицина и амикацина. К данным препаратам не выявлено ни одного устойчивого штамма, чувствительность составила 100 %. Кишечная палочка также обладала чувствительностью к цефалоспорином II и III поколений: к цефотаксиму и цефтазидиму — по 78,6 %, цефтриаксону

**Таблица 1.** Структура возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей, выделенных у беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа и беременных женщин без сахарного диабета

**Table 1.** The structure of pathogens causing community-acquired urinary tract infections isolated from pregnant women with type 1 diabetes mellitus and pregnant women without diabetes mellitus

Возбудитель	Беременные с сахарным диабетом 1-го типа (n = 46), n (%)	Беременные без сахарного диабета (n = 45), n (%)	Отношение шансов (статистическая значимость)
<i>Enterobacteriales</i>	39 (84,8)	34 (75,6)	1,80 (p = 0,3030)
<i>E. coli</i>	33 (71,7)	28 (62,2)	0,65 (p = 0,3778)
<i>Klebsiella</i> spp.	6 (13,0)	5 (11,1)	1,20 (p = 1,0)
<i>Morganella morganii</i>	–	1 (2,2)	0,00 (p = 0,4945)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (8,7)	5 (11,1)	0,76 (p = 0,7394)
<i>S. agalactiae</i>	1 (2,2)	5 (11,1)	0,18 (p = 0,1106)
<i>S. saprophyticus</i>	2 (4,4)	1 (2,2)	2,00 (p = 1,0)

**Таблица 2.** Чувствительность *E. coli*, выделенных от беременных женщин с сахарным диабетом и без сахарного диабета**Table 2.** The sensitivity of *E. coli* isolated from pregnant women with type 1 diabetes mellitus and pregnant women without diabetes mellitus

Антибиотики	Беременные с сахарным диабетом 1-го типа (n = 33)		Беременные без сахарного диабета (n = 28)		Отношение шансов (статистическая значимость)
	чувствительные штаммы/чувствительность, n (%)	резистентные штаммы/резистентность, n (%)	чувствительные штаммы/чувствительность, n (%)	резистентные штаммы/резистентность, n (%)	
Ампициллин	13 (39,4)	20 (60,6)	16 (57,1)	12 (42,9)	0,49 (p = 0,2037)
Амоксициллин + клавулановая кислота	24 (72,7)	9 (27,3)	18 (64,3)	10 (35,7)	1,48 (p = 0,5822)
Пиперациллин + тазобактам	33 (100)	0 (0)	28 (100)	0 (0)	–
Цефотаксим	29 (87,9)	4 (12,1)	22 (78,6)	6 (21,4)	1,98 (p = 0,4899)
Цефтазидим	30 (90,9)	3 (9,1)	22 (78,6)	6 (21,4)	2,73 (p = 0,2787)
Цефтриаксон	29 (87,9)	4 (12,1)	21 (75)	7 (25)	2,42 (p = 0,3166)
Цефподоксим	28 (84,9)	5 (15,1)	21 (75)	7 (25)	1,87 (p = 0,3563)
Цефиксим	30 (90,9)	3 (9,1)	23 (82,1)	5 (17,9)	2,17 (p = 0,4515)
Цефепим	30 (90,9)	3 (9,1)	27 (96,4)	1 (3,6)	0,37 (p = 0,6175)
Меропенем	33 (100)	0 (0)	28 (100)	0 (0)	–
Имипенем	33 (100)	0 (0)	28 (100)	0 (0)	–
Ципрофлоксацин	26 (78,8)	7 (21,2)	20 (71,4)	8 (28,6)	1,49 (p = 0,5610)
Офлоксацин	26 (78,8)	7 (21,2)	22 (78,6)	6 (21,4)	1,01 (p = 1,0)
Норфлоксацин	26 (78,8)	7 (21,2)	22 (78,6)	6 (21,4)	1,01 (p = 1,0)
Фосфомицин	32 (97)	1 (3)	28 (100)	0 (0)	0 (p = 1,0)
Нитрофурантоин	33 (100)	0 (0)	28 (100)	0 (0)	–
Гентамицин	32 (97)	1 (3)	28 (100)	0 (0)	0 (p = 1,0)
Амикацин	33 (100)	0 (0)	28 (100)	0 (0)	–
Триметоприм + сульфаметоксазол	30 (90,9)	3 (9,1)	21 (75)	7 (25)	3,33 (p = 0,1637)

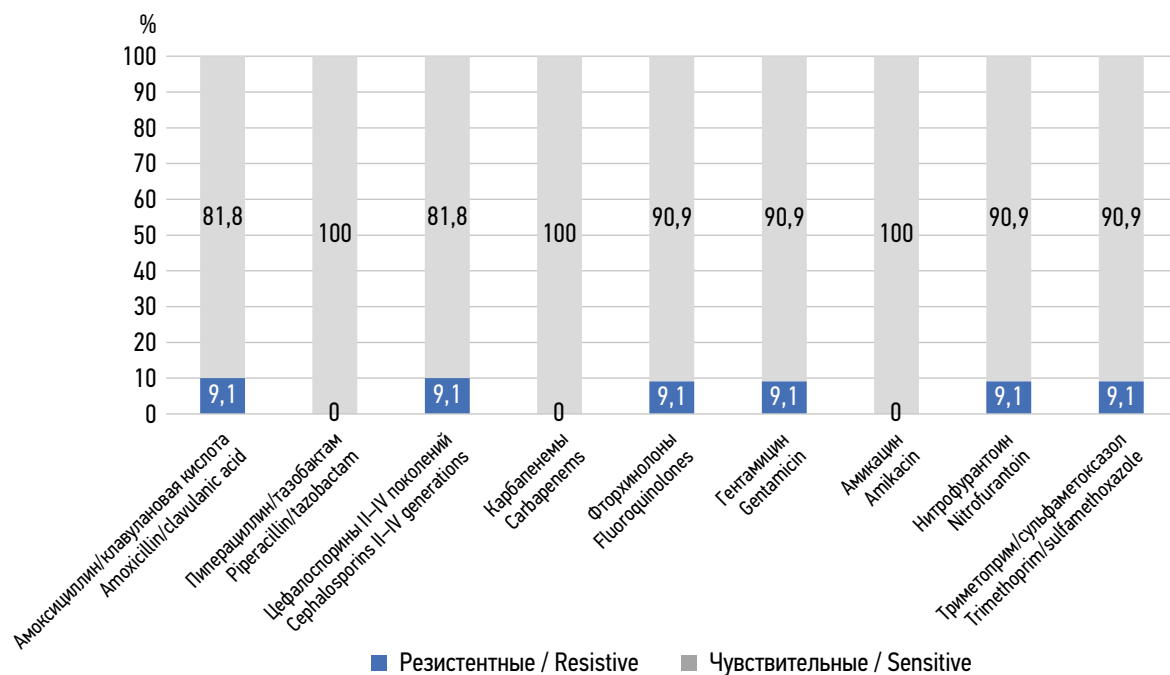
и цефподоксиму — по 75,0 %, цефиксиму — 82,1 %, цефепиму (цефалоспорины VI поколения) — 96,4 %. К ципрофлоксацину ее чувствительность составила 71,4 %, к офлоксацину и норфлоксацину чувствительны оказались по 78,6 % штаммов *E. coli*, к триметоприму + сульфаметоксазолу — 75,0 %. Высокая частота выделения резистентных штаммов уропатогенной *E. coli* к ампициллину (57,1 %) и амоксициллину + клавулановой кислоте (64,3 %) отмечена в группе беременных без СД. Для всех АБП различия в показателях резистентности в двух группах были статистически незначимыми.

В связи с небольшим количеством выделенных штаммов *Klebsiella* spp. в каждой группе целесообразно представить общие показатели чувствительности данного уропатогена к АБП (рисунок). В отношении *Klebsiella* spp. максимальную активность (100 %) показали карбапенемы (имипенем, меропенем) и амикацин. Выявлено 2 штамма *Klebsiella* spp., резистентных к пиперациллину + тазобактаму и амоксициллину + клавулановой кислоте. К цефалоспорины II–IV поколений, таким как цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефподоксим, цефиксим и цефепим, чувствительность составила по 81,8 %. Чувствительность

к фторхинолонам (ципрофлоксацину, офлоксацину, норфлоксацину), нитрофурантоину и триметоприму + сульфаметоксазолу составила по 90,9 %.

Продукция БЛРС среди всех выделенных штаммов уропатогенных энтеробактерий беременных с СД1 выявлена у 15,8 % штаммов: у 4 штаммов *E. coli* (12,1 %) и 2 штаммов *Klebsiella* spp. (33,3 %). У беременных без нарушения углеводного обмена продукция БЛРС обнаружена у 18,1 % штаммов уропатогенных энтеробактерий — 6 штаммов *E. coli* (21,4 %). Все эти штаммы были резистентны ко всем тестируемым цефалоспорины.

Резистентность к 3 и более группам АБП отмечена в 3 случаях, что составило 4,5 % от всех выделенных уропатогенных энтеробактерий. Ко-резистентность к цефалоспорины II–IV поколений, фторхинолонам, триметоприму + сульфаметоксазолу, гентамицину и фосфомицину выявлена у 2 штаммов уропатогенной *E. coli* (3,5 %). Множественную лекарственную устойчивость одного штамма *Klebsiella* spp. (11 %) наблюдали к цефалоспорины II–IV поколений, ингибиторозащищенным пенициллинам, фторхинолонам, триметоприму + сульфаметоксазолу, нитрофурантоину.



**Рисунок.** Чувствительности *Klebsiella* spp. к основным группам антибиотиков  
**Figure.** The sensitivity of *Klebsiella* spp. to the main groups of antibiotics

Показатели чувствительности грамположительных уropатогенов (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *S. agalactiae*) для всех тестируемых АБП составили 100 %, так как не выявлен ни один резистентный штамм.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологическая структура ИМП хорошо известна. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования ДАРМИС-2018, у беременных женщин наиболее распространенными возбудителями ИМП являются представители порядка *Enterobacteriales*. Их доля составляет 89,3 %, при этом *E. coli* является возбудителем в 73,6 % случаев, *Klebsiella* spp. — в 10,4 %, *Enterococcus* spp. — в 5,4 % [9]. По результатам многочисленных исследований доминирующими возбудителями ИМП у пациентов с СД также становятся грамотрицательные аэробные микроорганизмы, ведущее место среди которых занимает *E. coli*. На долю кишечной палочки приходится 50–70 % всех случаев ИМП на фоне СД. На втором месте по значимости обнаруживают *Klebsiella* spp. и *Enterococcus* spp. Такие уropатогены, как *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. выявляют значительно реже [10, 11]. Полученные в настоящем исследовании сведения об этиологической структуре уropатогенов у беременных женщин с СД1 и беременных женщин без СД и выявлении в подавляющем большинстве случаев представителей семейства *Enterobacteriaceae*, особенно *E. coli*, согласуются с ранее опубликованными данными.

Основным методом лечения всех ИМП является назначение АБП. При выборе препаратов для беременных

женщин ориентируются не только на активность этих средств, но и на безопасность для плода. Согласно клиническим рекомендациям «Инфекции мочевыводящих путей при беременности» таким требованиям отвечают фосфомицина трометамол, нитрофурантоин и бета-лактамы антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота). В случае тяжелых инфекций и/или инфекций, вызванных уropатогенными энтеробактериями с множественной лекарственной устойчивостью, назначают карбапенемы [12].

Результаты многочисленных исследований подтверждают высокую эффективность фосфомицина, нитрофурантоина и карбапенемов в терапии ИМП. По данным исследования ДАРМИС-2018, резистентность к этим препаратам остается на низком уровне и составляет 4,1, 1,9 и 0,4 % соответственно. Резистентность к разным цефалоспорином находится в интервале 5,2–7,9 %. Однако отмечено снижение активности ингибиторозащищенных аминопенициллинов, резистентность к которым составляет 31,8 % [9]. Согласно данным исследования профиля антибиотикорезистентности уropатогенных *E. coli*, выделенных от 104 беременных женщин, наблюдавшихся в Клиническом госпитале Лапино в Московской области, резистентность более 20 % отмечена к ампициллину (63,6 %), амоксициллину + клавулановой кислоте (23,2 %), триметоприму + сульфаметоксазолу (27,4 %), цефалоспорином II и III поколений (25,7 % и 24,3 % соответственно). Самые низкие показатели резистентности отмечены по отношению к карбапенемам (0 %) и фосфомицину (1,5 %) [13].

В настоящем исследовании также получены показатели высокой резистентности *E. coli* к амоксициллину + клавулановой кислоте в двух исследуемых группах: 27,3 % у беременных женщин с СД1 и 35,7 % у беременных женщин без СД. Показатели резистентности к цефалоспорином у беременных с СД1 варьируют в диапазоне 9,1–12,1 %, у беременных без СД этот показатель составил 3,6 % для цефепима и 17,9–25 % — для всех остальных цефалоспоринов. Самые низкие показатели резистентности в двух группах отмечены по отношению к карбапенемам и нитрофурантоину — не выявлено ни одного устойчивого уропатогена, к фосфомицину — в группе беременных женщин с СД1 резистентность составила 3 %. Для всех АБП различия в показателях резистентности в двух группах были статистически незначимыми.

Устойчивость к бета-лактамам антибиотикам становится все более серьезной проблемой. Это связано с продукцией БЛРС — наиболее распространенным механизмом развития лекарственной устойчивости, особенно у грамотрицательных бактерий. Изоляты, продуцирующие БЛРС, устойчивы ко всем пенициллинам, цефалоспорином и азтреонаму в сочетании с высокой степенью устойчивости к фторхинолонам и триметоприму + сульфаметоксазолу [14]. Множественная лекарственная устойчивость БЛРС-продуцирующих энтеробактерий затрудняет выбор антибактериальной терапии при внебольничной ИМП и увеличивает риск неэффективности лечения.

СД считают одним из факторов риска развития ИМП, вызванной БЛРС-продуцирующим штаммом уропатогенных бактерий. В исследовании, проведенном в США, показано, что СД повышает риск ИМП, вызванной энтеробактериями, устойчивыми к цефалоспорином расширенного спектра действия (отношение шансов 2,7;  $p = 0,007$ ). При этом СД повышал риск ИМП, вызванной БЛРС-продуцирующими *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, в исследовании, проведенном в Великобритании (отношение шансов 5,51;  $p = 0,036$ ) [15].

Согласно результатам последнего многоцентрового исследования ДАРМИС–2018, проведенного в России, за последние 7 лет отмечен значительный рост БЛРС-продуцирующих энтеробактерий с 8,5 до 27 % у взрослых людей (исключая беременных женщин) и с 6,3 до 23,5 % — у детей. Тем не менее, для беременных женщин получены противоречивые показатели — 16 % в 2011 г. и 8,6 % в 2018 г. (статистически незначимое различие) [9]. Согласно результатам международного многоцентрового исследования уровня устойчивости уропатогенных *E. coli* к АБП в России выделено 26,9 % мультирезистентных штаммов [16]. В настоящем исследовании также выделены резистентные к цефалоспорином штаммы уропатогенных энтеробактерий, резистентность которых была обусловлена продукцией БЛРС, их доля составила 15,8 % от общего числа уропатогенных энтеробактерий. Резистентность

к 3 и более группам АБП отмечена в 3 случаях, что составило 4,5 % среди всех выделенных уропатогенных энтеробактерий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Видовой состав уропатогенов, вызывающих ИМП, у беременных женщин с СД не отличается от такового у беременных женщин без нарушения углеводного обмена. Значимых различий в активности антибактериальных препаратов в отношении возбудителей внебольничных ИМП у беременных женщин с СД и без СД не выявлено.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках поисковой научной темы «Определение клинически значимой бактериурии и детерминант антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин с применением молекулярно-биологических методов». Номер госрегистрации: АААА-А20-120041390029-7.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Т.А. Хуснутдинова, Е.В. Шипицына, А.М. Савичева, Р.В. Капустин — концепция и дизайн исследования; Т.А. Хуснутдинова, А.А. Крысанова — сбор и обработка материала; Т.А. Хуснутдинова, Е.В. Шипицына — статистическая обработка данных; Т.А. Хуснутдинова — написание текста; А.М. Савичева, Е.В. Шипицына, Р.В. Капустин — редактирование.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study was carried out within the framework of the search scientific topic "Determination of clinically relevant bacteriuria and determinants of antibiotic resistance of urinary tract pathogens in pregnant women using molecular biology methods". State registration No. АААА20-120041390029-7.

**Conflict of interest.** The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Authors contribution.** T.A. Khusnutdinova, E.V. Shipitsyna, A.M. Savicheva, R.V. Kapustin — study concept and design; T.A. Khusnutdinova, A.A. Krysanova — collection and processing of material; T.A. Khusnutdinova, E.V. Shipitsyna — statistical data processing; T.A. Khusnutdinova — writing the text; A.M. Savicheva, E.V. Shipitsyna, R.V. Kapustin — editing.

All authors made a significant contribution to the study and the article preparation, as well as read and approved the final version before its publication.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Werter D.E., Kazemier B.M., van Leeuwen E., et al. Diagnostic work-up of urinary tract infections in pregnancy: study protocol of a prospective cohort study // *BMJ Open*. 2022. Vol. 12. No. 9. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063813
2. Jeyabalan A., Lain K.Y. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy // *Urol. Clin. North. Am.* 2007. Vol. 34. No. 1. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.ucl.2006.10.008
3. Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Сухорукова А.О. Инфекции мочевыводящих путей у беременных // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020. Т. 40. № 5. С. 18–23. DOI: 10.15372/SSMJ20200502
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. № 4. С. 28–31.
5. de Lastours V., Foxman B. Urinary tract infection in diabetes: epidemiologic considerations // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2014. Vol. 16. No. 1. P. 389. DOI: 10.1007/s11908-013-0389-2
6. Алексеенко И.В., Иванова Л.А. Современный взгляд на проблему инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 12. Ч. 7. С. 1174–1179.
7. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2017.
8. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., et al. EAU Guidelines on urological Infections. 2022 [дата обращения 21.12.2022]. Доступно по ссылке: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>
9. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др.; Исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотико-

- резистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21. № 2. С. 134–146. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146
10. Akash M.S.H., Rehman K., Fiayyaz F., et al. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies // *Arch. Microbiol.* 2020. Vol. 202. No. 5. P. 953–965. DOI: 10.1007/s00203-020-01818-x
11. Malmartel A., Ghasarossian C. Bacterial resistance in urinary tract infections in patients with diabetes matched with patients without diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2016. Vol. 30. No. 4. P. 705–709. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.005
12. Инфекция мочевых путей при беременности. Клинические рекомендации. 2021 [дата обращения 21.12.2022]. Доступно по ссылке: [https://roag-portal.ru/recommendations\\_obstetrics](https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics)
13. Локшин К.Л., Ширшов В.Н., Попко А.С., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности и состав возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных // *Вестник урологии*. 2018. Т. 6. № 2. С. 13–20. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-13-20
14. Meier S., Weber R., Zbinden R., et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy // *Infection*. 2011. Vol. 39. No. 4. P. 333–340. DOI: 10.1007/s15010-011-0132-6
15. Paudel S., John P.P., Poorbaghi S.L., et al. Systematic review of literature examining bacterial urinary tract infections in diabetes // *J. Diabetes Res.* 2022. Vol. 2022. DOI: 10.1155/2022/3588297
16. Ny S., Edquist P., Dumpis U., et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2019. Vol. 17. P. 25–34. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.11.004

## REFERENCES

1. Werter DE, Kazemier BM, van Leeuwen E, et al. Diagnostic work-up of urinary tract infections in pregnancy: study protocol of a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(9). DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063813
2. Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2007;34(1):1–6. DOI: 10.1016/j.ucl.2006.10.008
3. Nikiforovsky NK, Stepankova EA, Suhorukova AO. Urinary tract infections in pregnancy. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(5):18–23. (In Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20200502
4. Bolotskaya LL, Efremova IV, Sunstov Yul. Specific features of pregnancy in patients with type 1 diabetes in the prepubertal period. Results of a 15-year long clinical observation. *Diabetes Mellitus*. 2009;(4):28–31. (In Russ.)
5. de Lastours V, Foxman B. Urinary tract infection in diabetes: epidemiologic considerations. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(1):389. DOI: 10.1007/s11908-013-0389-2
6. Alekseenko IV, Ivanova LA. Modern view on the problem urinary tract infection in Pregnant women with type 1 diabetes. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;12(7):1174–1179. (In Russ.).
7. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, et al. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsii pochek, mochevyvodyashchikh putei i muzhskikh polovykh organov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2017.
8. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2022 [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>
9. Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnic AV, et al. "DARMIS-2018" Study Group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):134–146. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146
10. Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F, et al. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol*. 2020;202(5):953–965. DOI: 10.1007/s00203-020-01818-x



11. Malmartel A, Ghasarossian C. Bacterial resistance in urinary tract infections in patients with diabetes matched with patients without diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):705–709. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.005
12. Infekciya mochevyh putej pri beremennosti. Klinicheskie rekomendacii. 2021. (In Russ.) [cited 2022 Dec 21]. Available from: [https://roag-portal.ru/recommendations\\_obstetrics](https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics)
13. Lokshin KL, Shirshov VN, Popko AS, et al. The current state of antibiotic resistance and the composition of pathogens of urinary tract infections in pregnant women. *Vestnik urologii*. 2018;6(2):13–20. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-13-20
14. Meier S, Weber R, Zbinden R, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection*. 2011;39(4):333–340. DOI: 10.1007/s15010-011-0132-6
15. Paudel S, John PP, Poorbaghi SL, et al. Systematic review of literature examining bacterial urinary tract infections in diabetes. *J Diabetes Res*. 2022;2022. DOI: 1155/2022/3588297
16. Ny S, Edquist P, Dumpis U, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:25–34. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.11.004

## ОБ АВТОРАХ

\* **Татьяна Алексеевна Хуснутдинова**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д. 3;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2742-2655>;  
ResearcherID: K-1852-2018;  
Scopus Author ID: 57015542400;  
eLibrary SPIN: 9533-9754;  
e-mail: husnutdinovat@yandex.ru

**Елена Васильевна Шипицына**, д-р биол. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2309-3604>;  
ResearcherID: K-1271-2018;  
Scopus Author ID: 14071984800;  
eLibrary SPIN: 7660-7068;  
e-mail: shipitsyna@inbox.ru

**Анна Александровна Крысанова**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4798-1881>;  
ResearcherID: K-3678-2018;  
Scopus Author ID: 57199643089;  
eLibrary SPIN: 2438-0230;  
e-mail: krusanova.anna@mail.ru

## AUTHORS INFO

\* **Tatiana A. Khusnutdinova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg,  
199034, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2742-2655>;  
ResearcherID: K-1852-2018;  
Scopus Author ID: 57015542400;  
eLibrary SPIN: 9533-9754;  
e-mail: husnutdinovat@yandex.ru

**Elena V. Shipitsyna**, Dr. Sci. (Biol.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2309-3604>;  
ResearcherID: K-1271-2018;  
Scopus Author ID: 14071984800;  
eLibrary SPIN: 7660-7068;  
e-mail: shipitsyna@inbox.ru

**Anna A. Krysanova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4798-1881>;  
ResearcherID: K-3678-2018;  
Scopus Author ID: 57199643089;  
eLibrary SPIN: 2438-0230;  
e-mail: krusanova.anna@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОБ АВТОРАХ

**Алевтина Михайловна Савичева**, д-р мед. наук, профессор, засл. деят. науки РФ;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-5930>;  
ResearcherID: P-6788-2015;  
Scopus Author ID: 6602838765;  
eLibrary SPIN: 8007-2630;  
e-mail: savitcheva@mail.ru

**Роман Викторович Капустин**, д-р мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>;  
ResearcherID: G-3759-2015;  
Scopus Author ID: 57191964826;  
eLibrary SPIN: 7300-6260;  
e-mail: kapustin.roman@gmail.com

## AUTHORS INFO

**Alevtina M. Savicheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-5930>;  
ResearcherID: P-6788-2015;  
Scopus Author ID: 6602838765;  
eLibrary SPIN: 8007-2630;  
e-mail: savitcheva@mail.ru

**Roman V. Kapustin**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>;  
ResearcherID: G-3759-2015;  
Scopus Author ID: 57191964826;  
eLibrary SPIN: 7300-6260;  
e-mail: kapustin.roman@gmail.com