

УДК 616.61/.62/.63:618.3:616.379-008.64

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Алексеев И.В., Иванова Л.А.

ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: a\_ilona@inbox.ru

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) при беременности представляют серьезную угрозу как для матери, так и для плода, а их частота не имеет тенденции к снижению. По сведениям многочисленных авторов, у беременных, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД 1), в виду наличия дополнительных факторов риска, встречаемость ИМП выше в несколько раз. В статье с современных позиций рассмотрены этиология и патогенез ИМП у беременных с СД 1, дана клиническая характеристика течения разных форм ИМП у беременных с СД 1, отмечена склонность к более тяжелым формам и рецидивам ИМП, обозначено негативное влияние ИМП на течение беременности, компенсацию углеводного обмена и состояние почечной функции у изучаемого контингента, представлены подходы к диагностике ИМП во время беременности, освещены вопросы дифференциального диагноза ИМП при беременности с наиболее частой акушерской и почечной патологией.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, беременность, сахарный диабет 1 типа, диагностика

## MODERN VIEW ON THE PROBLEM URINARY TRACT INFECTION IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES

Alekseenko I.V., Ivanova L.A.

Kuban State Medical University, Krasnodar, email: a\_ilona@inbox.ru

Urinary tract infections (UTIs) during pregnancy present a serious threat to both the mother and the fetus, but their frequency has no tendency to decrease. According to many authors, in pregnant women suffering from type 1 diabetes, since the presence of additional risk factors, the incidence of UTI several times higher. The article with the advanced positions discussed the etiology and pathogenesis of UTI in pregnant women with type 1 diabetes, given the clinical characteristics of different forms of UTI in pregnant women, identified clinical features of UTI in diabetes type 1, noted the negative impact of UTIs on pregnancy, compensation of carbohydrate metabolism and the state of renal function have studied contingent, presents approaches to the diagnosis of UTI during pregnancy, highlights the issues of differential diagnosis of UTI in pregnancy with the most common obstetric and renal pathology.

**Keywords:** urinary tract infections, pregnancy, diabetes mellitus type 1, diagnosis

По сведениям разных авторов, мочевиная инфекция при беременности диагностируется в 8-17% случаев [7, 19, 33]. У беременных с СД 1 типа риск ИМП выше в 2-4 раза [1, 3, 6, 37, 39, 40, 42]. По данным Л.Л. Болотской и соавт. (2009), в течение 15 лет изучавших течение беременности при СД 1 типа, частота ИМП составила 44,4%.

Беременность на фоне ИМП часто осложняется поздними гестозами (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 (менее 2500 г), высокой частотой внутриутробного инфицирования плода, гнойно-септическими заболеваниями новорожденных и вследствие этого повышенным риском перинатальной смертности (60-160%) [14, 15, 19]. Установлено, что у рожениц с ИМП достоверно чаще встречаются аномалии родовой деятельно-

сти [18]. Наибольший риск в плане развития указанных осложнений имеют манифестные формы ИМП, прежде всего острый пиелонефрит [32]. Однако бессимптомная бактериурия (ББ) также ассоциирована с высокой частотой преэклампсии, преждевременных родов, антенатальной гибели плода и гипотрофии новорожденного [10, 12, 14, 19, 35, 44]. По данным разных авторов, её распространенность среди беременных составляет от 2-9% до 18-26% [3, 7, 44].

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 [30, 31]. Даже асимптоматическое течение ИМП у больных СД может привести к серьезному почечному повреждению и становиться причиной почечной недостаточности [31].

Известно, что ББ в 20-40% случаев переходит в манифестные формы ИМП [10,

12, 14, 32, 47]. В этой связи становится понятной необходимость ранней диагностики и лечения ИМП у беременных с СД 1 типа [13]. Существующие на сегодняшний день методы диагностики не всегда позволяют своевременно выявить заболевание [12, 18]. Кроме того, регламентированная частота скрининга на мочевую инфекцию у беременных с СД 1 типа представляется нам недостаточной.

**Современный взгляд на этиопатогенез ИМП у беременных с сахарным диабетом 1 типа.** Спектр патогенных микроорганизмов, вызывающих ИМП у больных СД, в целом сходен с таковым у пациентов без СД [1,45]. Лидирующие позиции в популяции беременных занимает *Escherichia coli* (75-90%), на втором месте *Staphylococcus saprophyticus* (5-10%) [2, 22]. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, энтерококки, стрептококки группы В и D высеваются значительно реже [27]. Однако при СД чаще, чем в общей популяции, возбудителем острого пиелонефрита служат представители рода *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus faecalis*, а также *Klebsiella* (высеивается у 25% пациенток с СД по сравнению с 12% у пациенток без СД) [1,13, 42]. В исследовании S. Celen и соавт. (2011) у 171 беременной с бессимптомной бактериурией чаще всего обнаруживались *E. coli* (76,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (14,6%). Сходный профиль возбудителей отмечается и при симптоматических мочевых инфекциях (циститах и пиелонефритах) беременных [34].

Для осуществления патогенного воздействия микроорганизмы обладают набором факторов вирулентности. К ним относят фимбрии (пили), К-антигены, цитотоксический некротизирующий фактор-1, гемолизин, аэробактин и др. [13]. В исследованиях Хомельман А. и Гирлингс С. (2002) установлено, что у женщин, страдающих СД, не только пили 2 типа, но и 1 типа, обычно не ассоциирующиеся с уропатогенностью, обладают повышенной адгезией к уротелию. Важной приспособительной особенностью бактерий служит их способность переходить в L-формы вследствие потери клеточной стенки под влиянием негативных условий внешней среды [32]. Ещё один защитный механизм бактерий - формирование биопленок (*biofilm*) [27]. Колонии бактерий окружают себя матриксом в виде «коконов», что предохраняет их от всевозможных агрессивных факторов: в глубоких слоях биопленки микробы способны выдерживать воздействие доз антибиотика в сотни раз, превышающих терапевтические концентрации. Существование подобного очага инфекции в организме представляет пост-

янную угрозу рецидивов ИМП [2, 27].

Основные пути проникновения микробных агентов в МВП и почку - восходящий (уриногенный) и гематогенный. При восходящем пути инфицирования микроорганизм может мигрировать из нижних отделов уретры с током мочи посредством пузырно-мочеточниково-лоханочных рефлюксов или по субэпителиальному слою мочевыводящих путей посредством пилей [2]. Более редкий гематогенный путь реализуется при наличии острого инфекционного заболевания либо существовании в организме хронических очагов инфекции и значительном снижении иммунитета [32].

Важными для развития инфекционно-воспалительного процесса в мочевой системе беременной являются нарушения уро- и гемодинамики, сопутствующие беременности [24]. Уже с 7-10 недели гестации многократно возрастает концентрация эстрогенов и прогестерона, воздействующих на  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы гладкой мускулатуры МВП, что вызывает их гипокинезию и дилатацию [20,32]. Объем лоханок возрастает в 10 раз, мочеточники не только расширяются, но и удлиняются до 20-30 см, что ведёт к их петлеобразованию и перегибам [30,32,43]. Создаются условия для застоя мочи и патологических пузырно-мочеточниково-лоханочных рефлюксов [10]. Во второй половине беременности добавляется механический фактор нарушений уродинамики: увеличенная, ротированная вправо матка и варикозно расширенная правая яичниковая вена оказывают давление на мочеточники [10,14,32]. Происходящая во время беременности эндокринная перестройка способствует гемодинамическим сдвигам в ткани почек, ведущим к гипоксии, которая в случае проникновения инфекционного агента в почечную паренхиму будет благоприятствовать развитию пиелонефрита [43]. Для персистенции бактериурии у беременных важную роль играют дефекты местных протекторных механизмов в мочевыводящих путях: недостаточная выработка нейтрализующих антител, антимикробного пептида бета-дефензина – 1 (HBD1) и снижение защитных свойств мочи (повышение pH) [10,32]. Восходящему инфицированию мочевой системы способствует ослабление замыкательной функции сфинктера уретры на поздних сроках беременности [32]. Авторы указывают на значение генетической предрасположенности к ИМП, выражающейся плотностью рецепторов (хемокиновые, Toll-like, TLR-рецепторов) к патогенным микроорганизмам на слизистой МВП [18].

Беременные, страдающие СД, более подвержены развитию ИМП в сравнении со здоровыми беременными по ряду причин. Во-первых, возникающая у них глюкозурия угнетает фагоцитоз и облегчает адгезию бактерий [13,39,46], а также повреждает защитный мукополисахаридный слой уротелия [13]. Глюкоза в моче служит прекрасной питательной средой для микробных агентов [30]. В то же время у пациенток с СД отмечается снижение уровней лейкоцитов и цитокинов мочи даже при хорошо контролируемой гликемии [28]. Во-вторых, диабетическая автономная нейропатия нарушает вегетативную регуляцию моторики и тонуса МВП, что ведет к хронической задержке мочи, внутрилоханочной гипертензии и размножению микрофлоры [13]. В-третьих, помимо физиологической иммуносупрессии, свойственной беременным [8], пациентки с СД 1 имеют выраженные изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, обусловленными нарушениями углеводного обмена [39], что объясняет их частую заболеваемость ИМП [29] и склонность к малосимптомному течению ИМП [10]. В-четвертых, микро- и макроангиопатии приводят к ишемии почечной ткани; недостаточное отложение гликогена в почках ухудшает питание клубочко-канальцевого аппарата [13].

**Особенности клинической и лабораторной диагностики ИМП у беременных, страдающих СД 1 типа.** Беременные с СД склонны к тяжелым формам инфекционно-воспалительного процесса в мочевой системе [25], развитию уросепсиса, признаками которого являются тахикардия, гипотония, тахипное, сухость и обложенность языка, относительная олигурия [31,32]. Усиление болей, гектическая лихорадка с ознобами и потами, нарастание интоксикации (тошнота, рвота, анорексия, ломота в теле) указывают на развитие гнойных форм пиелонефрита (апостематозного нефрита, карбункула, абсцесса почки) [13]. У них чаще развивается редко встречающийся в общей популяции эмфизематозный пиелонефрит, характеризующийся высокой летальностью [25,28], чаще наблюдается двустороннее поражение почек [45]. Пиелонефрит при СД чаще осложняется, папиллярным некрозом почек, приводящим к склерозу почечной ткани [32].

В то же время симптоматика может быть стертой, особенно при недавнем приеме антибиотиков [4,15]. Температура субфебрильная, отсутствуют ознобы, боли в пояснице слабо выражены или не отмечаются [30]. Для беременных с СД 1 характерны рецидивы ИМП [13].

При СД 1 воспалительный процесс в

почках способствует усугублению инсулиновой недостаточности вследствие ацидоза [25], поэтому декомпенсация углеводного метаболизма зачастую выходит на первый план. Гипергликемия трудно корригируется, развивается кетоацидоз [31]. В ряде случаев нераспознанная мочевиная инфекция при СД приводит к диабетической коме [10, 30]. У беременных с СД 1 ИМП, особенно пиелонефрит, способствует прогрессированию диабетической нефропатии [10].

ИМП при беременности часто осложняются поздними гестозами и невынашиванием. Выкидыши происходят у 6%, преждевременные роды - у 25 %. При угрожающем аборте возникают боли/дискомфорт внизу живота и поясничной области, при прогрессировании процесса - кровянистые выделения [26]. Болевой синдром при угрозе прерывания беременности может наслаиваться на симптомы ИМП, спровоцировавшей данное осложнение, или маскировать их, что затрудняет дифференциальную диагностику [15].

Решающее значение в установлении диагноза принадлежит лабораторным методам. В ОАМ выявляется лейкоцитурия, бактериурия, возможны гематурия и протеинурия. Лейкоциты в моче не всегда определяются в начале заболевания (серозная стадия воспаления) [30], не выявляются при окклюзионных формах ИМП [4]. Чувствительность определения лейкоцитарной эстеразы тест-полосками снижается при высоких уровнях белка и глюкозы в моче, что актуально при СД 1 [50]. Для подсчета бактерий используют микроскопию окрашенного мазка либо нитрит-тест [11]. Нитритный тест отрицателен при кокковой флоре (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*) и *Pseudomonas*, которые не образуют нитратредуктазу, переводящую нитраты в нитриты [30].

«Золотым стандартом» диагностики ИМП остается микробиологическое исследование мочи с идентификацией возбудителя, определением степени бактериурии и чувствительности к антибиотикам [30,47]. Метод позволяет выявить даже небольшие примеси бактерий [5]. Со времен исследований Kass значимой считается бактериурия  $\geq 10^5$  КОЕ/мл [41]. В настоящее время уделяется внимание минимальной бактериурии у женщин, когда монокультура  $> 10^2$  КОЕ/мл рассматривается как диагностически значимая при проявления активности процесса или на фоне антибактериальной терапии. Присутствие *Staphylococcus epiderm.* в моче допустимо в титре не выше  $10^3$  КОЕ/мл [5]. Низкая бактериурия возможна при медленном росте уропатогенов на питательных

средах [10]. Поэтому информативными являются результаты нескольких (2-3) последовательно проведенных посевов [41]. Традиционные посевы мочи в 20% случаев дают ложноположительные результаты по причине некорректного проведения исследования (поздняя доставка и неправильное хранение образцов) [16,30]. На исследование урокультуры требуется не менее 24 ч, зачастую более 48 ч, что является основным недостатком метода [23]. В связи с долгосрочностью анализов пациентам назначается эмпирическая, часто неадекватная терапия, ведущая к резистентности уропатогенов [38]. Решить эти проблемы позволяет применение экспресс-метода бактериологического посева мочи с использованием «дипстриков». Эти устройства позволяют производить посев сразу после сбора материала, что исключает вероятность чрезмерного роста микроорганизмов во время транспортировки в лабораторию [11]. Техника штрихового посева обеспечивает изолированный рост колоний даже при высокой концентрации бактерий в пробе. Метод позволяет идентифицировать выделенные микробы и ориентировочно определять их титр. Сроки получения результата при использовании дипстриков могут быть сокращены до 18-24 ч, что значительно меньше, чем при классическом бакпосеве [11]. При этом, как показано в исследовании Галеевой Е. В. и Самариной О. Ю. (2012) чувствительность и специфичность экспресс-метода сопоставимы с традиционным культуральным исследованием: корреляция составляет 97%.

Другие лабораторные тесты имеют второстепенное значение в диагностике ИМП. Протеинурия при «чистом» пиелонефрите редко выше 1г/сут [32]. Чрезмерное повышение белка в моче беременных с СД 1 может являться сигналом прогрессирования диабетической нефропатии либо присоединения гестоза [14,16]. Микрогематурия характерна для цистита нежели для пиелонефрита, макрогематурия служит признаком грозного осложнения – папиллярного некроза почек [13]. При ИМП, обусловленной грамотрицательными микроорганизмами (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*), моча становится щелочной [30], но у беременных с СД реакция мочи может оставаться кислой вследствие кетонурии [10]. У пациенток с СД 1 при пиелонефрите не всегда снижена относительная плотность мочи в силу свойственной им глюкозурии и в ряде случаев протеинурии [32]. При остром пиелонефрите в ОАК выявляется лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом формулы влево и значительное повышение СОЭ. Однако при беременности СОЭ может достигать 40-50

мм/ч за счёт повышения содержания фибриногена и относительного уровня глобулинов [32]. Отклонения в биохимическом анализе крови (повышение мочевины, креатинина, калия) отмечается при тяжелом течении пиелонефрита или его наслоении на существовавшую ранее патологию почек, в том числе, диабетическую нефропатию [14, 32].

Инструментальные исследования мочевого пузыря при беременности ограничены преимущественно УЗИ, позволяющим обнаружить обструкцию [16].

На этапе научных исследований находится метод определения бактерий в первичном биоматериале - MALDI-TOF (времяпролетная масс-спектрометрия с лазерной десорбцией / ионизацией в матрице). Его суть состоит в регистрации ионов биомаркеров микроорганизмов с последующим их поиском по базе данных. Методика позволяет идентифицировать микроорганизмы в короткие сроки. Однако MALDI-TOF не лишена недостатков: возможна детекция только группы энтеробактерий и стафилококков; порог для обнаружения бактерий высок ( $> 10^5$  КОЕ/мл); метод не информативен, когда инфекция вызвана ассоциацией микробов; для уточнения антибиотико-чувствительности бактерий требуется культуральное исследование [17].

ИМП у беременных дифференцируют с гинекологической патологией. Дизурические явления возможны при вагините, что обусловлено переходом воспаления на уретру. При этом частота мочеиспусканий, как правило, не увеличена, отсутствуют императивные позывы. При гинекологическом осмотре выявляют гиперемия, отёчность, болезненность стенок влагалища в сочетании с патологическими выделениями. В ОАМ могут обнаруживаться лейкоциты, однако посев мочи будет отрицательным. При специфическом уретрите, вызванном *S. trachomatis*, *N. Gonorrhoeae*, *Herpes simplex*, *M. Genitalium*. симптомы развиваются постепенно и выражены слабо, присутствуют влагалищные выделения, возможны боли внизу живота. Посев мочи на стерильность даст отрицательный результат, а обследование на ИППП – положительный [16,19]. Пиелонефрит традиционно дифференцируют с гломерулонефритом (ГН). ГН редко возникает или обостряется при беременности. В ОАМ при ГН отмечаются более выраженная протеинурия и гематурия, чаще по сравнению с ИМП обнаруживаются цилиндры, а также для ГН менее характерна лейкоцитурия. Кардинальный признак ИМП – бактериурия - отсутствует при иммунном воспалении почек. Таким образом, дифференциальная диагностика гломерулонефрита

и пиелонефрита возможно уже на этапе проведения ОАМ. Трудности могут возникнуть при сочетании обеих патологий у одной пациентки [32].

Для раннего выявления ИМП у беременных с СД 1 необходимо проведение скрининга. Бактериурия присутствует уже на ранних сроках гестации и лишь у 1% она развивается позднее [10]. Однако согласно Приказа Минздрава России №572 н от 01.11.2012. (ред. от 17.01.2014), регламентирующей деятельности женских консультаций и родовспомогательных учреждений, однократный бактериологический посев мочи для выявления ББ проводится беременным после 14 недели гестации (беременным с СД 1 в 16 недель). В соответствии с американскими и европейскими национальными клиническими рекомендациями беременным культуральное исследование мочи осуществляется при первом посещении врача [46,48].

Ранняя диагностика и своевременное лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных с СД 1 позволят предотвратить переход бессимптомной бактериурии в манифестные формы мочевого инфекции, а следовательно, уменьшить частоту осложнений со стороны беременной и её будущего ребёнка, снизить риск прогрессирования диабетической нефропатии и нарушения компенсации углеводного обмена.

#### Список литературы

- Алибаева Г. Ф. Возбудители пиелонефрита и их чувствительность к антимикробным препаратам у пациентов с сахарным диабетом / Т. В. Моругова, С. А. Чакрян, А. Д. и др. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. - Т. 7, № 1. - С. 26-30.
- Антимикробная терапия и профилактика заболеваний почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации // Т. С. Перепанова, Р. С. Козлов, В. А. Руднов, Л. А. Синякова – М.: Типография ПРИМА, 2014. – 64 с.
- Архипов Е. В. Бессимптомная бактериурия: как диагностировать и когда лечить? / Е. В. Архипов // Дневник казанской медицинской школы. – 2014. - № 2 (5).
- Батюшин М. М. Лейкоцитурия: вопросы дифференциальной диагностики / Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Дударева Л.А.// Consilium medicum .-2012. - № 7. - С.67-72.
- Бойцов А. Г. Диагностические критерии оценки значимости бактериурии / Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - №9. – С.48
- Болотская Л. Л. Особенности течения беременности у пациенток с дебютом сахарного диабета 1 типа в прегубертатный период. Данные 15-летнего клинического наблюдения / Н. В. Ефремова, Ю. И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2009. - № 4. - С. 28-31.
- Боровкова Е. И. Инфекции мочевыводящих путей во время беременности / И. О. Макаров, Н.А. Шешукова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога . - 2010. - № 3. - С. 60-63.
- Волкова Д. В. Беременность и заболевания мочеполовой системы / Д. В. Волкова // Новая аптека. - 2014. - № 12. - С.24-26.
- Галеева Е. В. Опыт применения тест-системы Дип-Стрик для бактериологического экспресс-анализа мочи на этапе стандартизованной технологии «Бактериологический анализ мочи» / О. Ю. Самарина// Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 9 - С.48
- Гордовская Н. Б. Бессимптомная бактериурия у беременных: диагностика и лечение / Ю. В. Коротчаева // Альманах клинической медицины. - 2014. - № 30. - С. 57-60.
- Дедов И. И. Эндокринология: учебник для вузов / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. - 432 с.
- Козлов Р.С. Стандартизованная технология «бактериологический анализ мочи» / В.В. Меньшиков, В.С. Михайлова, Б.Ф. Шуляк и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2012. - № 5. - С. 45-61.
- Козырев Ю. В. Бессимптомная бактериурия у беременных, лечебно - диагностические аспекты: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Козырев Юрий Вячеславович. – М., 2013. – 24 с.
- Курбатов Д. Г. Симптоматика, диагностика и лечение острых воспалительных заболеваний почек у больных сахарным диабетом / Д. Г. Курбатов, С. А. Дубский, А. Е. Лепетухин, М. В. Шестакова, И. И. Дедов // Сахарный диабет. - 2009. - № 2. – С. 72-76.
- Мартынов В. В. Течение и исходы беременностей у женщин с бессимптомной бактериурией и гестационным пиелонефритом / В. В. Мартынов // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2011. - № 16 (135). – С. 310-311.
- Минасян А. М. Беременность на фоне хронического пиелонефрита (обзор) / А. М. В. Дубровская // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - Т.8, № 4. - С. 920-925.
- Нагорная В.Ф. Болезни органов мочевыводящей системы у беременных: акушерская и терапевтическая тактика / Репродуктивная эндокринология // 2013. - № 2 (10). - С. 30-42.
- Научные конференции. Экспериментальная и клиническая урология, №1 2012 URL: [http://ecuro.ru/sites/default/files/18\\_4.pdf](http://ecuro.ru/sites/default/files/18_4.pdf) (дата обращения: 12.11.2015).
- Никольская И. Г. Инфекции мочевыводящих путей при беременности / Т. С. Будыкина, Л. А. Синякова, О.Н. Ветчинникова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. - 2014. - № 3 (35).
- Никонов А. П. Инфекции мочевыводящих путей и беременность: практические рекомендации по диагностике и антимикробной химиотерапии / А. П. Никонов, О. Р. Аскагурова // Фарматека. – 2013. - № 12. – С. 50-53.
- Орджоникидзе Н. В. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / Н.В. Орджоникидзе, А.И. Емельянова, В.О. Панов и др.: ред. Г. Т. Сухих // М., 2009. – 432 с.
- Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) // Приказ Минздрава России от 01.11.2012. №572н (ред. от 17.01.2014).
- Палагин И. С. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011) / М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №4. – С. 280-303.
- Парфенова Т.В., Возможность ПЦР-диагностики инфекций мочевыводящих путей, вызванных бактериальными возбудителями / Н.В. Кириллова, М. Е. Сенина, О. В. Белоусова / Лаборатория ЛПУ. - 2014. - спецвыпуск № 5. - С. 50 — 56.
- Пересада О.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: современные подходы к диагностике и лечению / О.А. Пересада // Мед. новости. - 2012. - № 8. - С. 13-20.

25. Роживанов Р.В. Особенности заболеваний мочепо-  
ловой системы при сахарном диабете / А.Н. Акимова, Д.Г.  
Дубский, И.И. Дедов // Сахарный диабет. - 2009. - № 2. -  
С. 40-45.
26. Савельева Г. М. Акушерство: учебник // Г. М. Са-  
вельева, Р. И. Шалина, Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина, М. А.  
Курцер. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
27. Синякова Л.А. Актуальные проблемы лечения ин-  
фекций мочевыводящих путей / Т.С. Перепанова, А. З. Вина-  
ров // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефроло-  
гия. - 2014. - № 5 (54).
28. Хопельман А. Инфекции мочевыводящих путей при  
сахарном диабете / С. Гирлинг Клиническая микробиология  
и антимикробная химиотерапия. -2002. – Т.2, №2 – С. 40-46.
29. Чакрян С. А. Состояние иммунитета у больных  
СД 1 и 2 типов при пиелонефрите / В. М. Тимебулатов, Т.  
В. Моругова, Г. Ф. Алибаева // Сахарный диабет. – 2010. -  
№ 2. - С. 81-83.
30. Шамхалова М. Ш. Инфекции мочевых путей у  
больных сахарным диабетом: диагностика, профилактика,  
лечение / М. Ш. Шамхалова, Л. А. Чугунова // Междуна-  
родный эндокринологический журнал. – 2005. – № 2 (2).
31. Шестакова М.В. Инфекции мочевых путей у боль-  
ных сахарным диабетом / М.В. Шестакова // Российский ме-  
дицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 4. – С. 10–14.
32. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной  
патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М.: Трида – Х,  
2005. – 816 с.
33. Almushait M. A. Prevalence and Predisposing Factors  
of Urinary Tract Infections among Pregnant Women in Abha  
General Hospital / H.A. Mohammed, D.A. Al-Harthy, A.M.  
Abdullah / International Journal of Sciences: Basic and Applied  
Research. – 2013. – Vol.11, №1.- P.18-29.
34. Artero A., Alberola J., Eiros J.M. et al. Pyelonephritis  
in pregnancy. How adequate is empirical treatment? // Rev. Esp.  
Quimioter. - 2013. - Vol. 26 (1).- P. 30–33.
35. Bilano V. L. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia  
and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a  
WHO Secondary Analysis. PloS ONE / E. Ota, T. Ganchimeg, R.  
Mori, J.P. Souza. - 2014. - Vol. 9 (3). - e91198.
36. Celen S. Asymptomatic bacteriuria and antibacterial  
susceptibility patterns in an obstetric population / A.S. Oruc, R.  
Karayalcin et al. // ISRN Obstet. Gynecol. - 2011. -Vol. 2011. -  
721872.
37. Fareid M. A. Frequency and Susceptibility Profile of  
Bacteria Causing Urinary Tract Infections among Women / M.  
A. Fareid// New York Science Journal. – 2012. - № 5(2). – P. 72
38. Florian M.E. Antibiotic Stewardship: A call for Action  
by the Urologic Community / R. Bartoletti, M. Cek, M. Grabe  
et al. // European Urology. - 2013. - Vol. 64 (3) - P. 358 – 360.
39. Funfstuck R. Urinary tract infection in patients with  
diabetes mellitus / L.E. Nicolle, M. Hanefeld, K. G.Naber // Clin  
Nephrol. – 2012. – 77 (1). – P. 40–48.
40. Geerlings S. E. Urinary tract infections in patients with  
diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment  
/ S. E. Geerlings // Int J Antimicrob Agents. – 2008. - 31(1). –  
P. 54-57.
41. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund T.E. et al. Guidelines  
on Urological infections. European Association of Urology.  
Urological Infections, 2015. - P. 1-86/ <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>.
42. Hamdan H. Z. Urinary tract infections and antimicrobial  
sensitivity among diabetic patients at Khartoum, Sudan / E.  
Kubbara, A. M. Adam et al. // Annals of Clinical Microbiology  
and Antimicrobials. -2015. - 14:26.
43. Hussein W. Renal function in normal and disordered  
pregnancy / R. A. Lafayette // Curr Opin Nephrol Hypertens. -  
2014. - 23(1). – P. 46-53.
44. Jain V., Asimptomatic bacteriuria & obstetric outcome  
following treatment in early versus late pregnancy in north indian  
women / V. Das, A. Agarwal, A. Pandey // Indian J Med Res. -  
2013. - Vol. 137. - P. 753 – 758.
45. Ludwig E. Urinary tract infections in diabetes mellitus  
/ E. Ludwig // Orv Hetil. - 2008. - Vol. 149 (13). - P. 597 – 600.
46. Nicolle L.E. Infections diseases society of America  
guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic  
bacteriuria in adults / S. Bradley, R. Colgan et al. // Clin Infect  
Dis. - 2005. - Vol. 40. - P. 643 – 654.
47. Schnarr J. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic  
urinary tract infections in pregnancy / R. Smaill // European  
Journal of Clinical Investigation. - 2008. - № 38. - P. 50 – 57.
48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).  
Management of suspected bacterial urinary tract infection in  
adults. Edinburgh, 2012. – 45 p.
49. Smaill F.M. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in  
pregnancy / J.C. Vazquez // Cochrane Database Syst Rev. - 2015.  
- 8: CD000490.
50. Wilson M.L. Laboratory diagnosis of urinary tract in-  
fections in adult patients / L. Gaido // Clin Infect Dis. -2004.  
- Vol. 38. - P. 1150 – 1158.