

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Науменко Наталия Сергеевна

Обоснование программы скрининга беременных на инфекции

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Никонов Андрей Павлович

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы. Внутриутробная инфекция – актуальная проблема акушерства и перинатологии	10
1.1 Сифилис	17
1.2 Вирус иммунодефицита человека	21
1.3 Вирусные гепатиты В и С	24
1.4 Токсоплазмоз	28
1.5 Краснуха	31
1.6 Цитомегаловирусная инфекция	33
1.7 Вирус простого герпеса 1 и 2 типов	37
1.8 Хламидийная и гонококковая инфекции	40
1.9 Вульвовагинальные инфекции и бактериальное носительство во влагалище	44
Глава 2. Характеристика пациентов и методов исследования	51
2.1 Общая характеристика пациентов и методов исследования I этапа	52
2.2 Общая характеристика пациентов и методов исследования II этапа	56
2.3 Общая характеристика пациентов и методов исследования III этапа	59
2.4 Статистическая обработка результатов	65
Глава 3. Результаты исследования	67
3.1 Скрининг беременных на инфекции в г. Москве	67
3.1.1 Структура инфекционного скрининга, применяемого на амбулаторном этапе антенатального наблюдения	67
3.1.2 Распространенность инфекционной патологии среди беременных, определяемая при первой явке к врачу акушеру-гинекологу	73
3.2 Оценка состояния новорожденных с инфекционной патологией, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева (Университетская клиническая больница № 2)	83

3.3 Результаты скринингового обследования беременных на бактериальное носительство во влагалище в III триместре беременности и анализ особенностей родов, послеродового периода и перинатальных осложнений у обследованных пациенток.....	96
3.3.1 Частота и этиологические особенности вульвовагинальной инфекции в III триместре беременности	96
3.3.2 Анализ осложнений беременности, родов и послеродового периода у пациенток с носительством <i>Streptococcus agalactiae</i> во влагалище	98
Глава 4. Обсуждение результатов исследования.....	108
Выводы	132
Практические рекомендации	135
Список литературы.....	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Внутриутробная инфекция до настоящего времени остается одной из наиболее важных проблем акушерства и перинатологии, составляя существенную долю в структуре перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [2, 51]. По данным ВОЗ, около 22% от всех потерь в раннем и позднем неонатальном периодах происходит в результате пневмонии и неонатального сепсиса (WHO-MCEE methods and data sources for child causes of death 2000-2016, Global Health Estimates Technical Paper).

Единственным источником для вертикальной передачи инфекции является мать, и очевидно, что основным направлением на пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности должно быть, прежде всего, совершенствование системы оказания помощи беременным и роженицам. Актуальными задачами в этом направлении представляются подготовка женщин к беременности и родам, улучшение пренатальной диагностики, качества обследования и наблюдения пациенток.

Основой антенатального наблюдения являются программы скрининга состояний, оказывающих отрицательное влияние на течение и исходы беременности. По определению ВОЗ, методики скрининга позволяют выделить внешне здоровых лиц, которые предположительно страдают от тех или иных болезней, среди тех, которые предположительно этих болезней не имеют [174]. Применение скринирующей диагностики – одно из важнейших достижений современной превентивной медицины, а обследование беременных женщин на инфекции является важной частью программы антенатального наблюдения.

Известно, что целесообразность скрининга должна быть обусловлена рядом положений:

1. Важностью медицинской проблемы.
2. Доступностью методов диагностики.
3. Наличием эффективных методов лечения.
4. Экономической целесообразностью.

При отсутствии хотя бы одного из этих положений целесообразность скрининга становится неочевидной. До настоящего времени в акушерской практике было предпринято несколько попыток создания единой базовой программы антенатального наблюдения [69, 124, 174]. Однако на сегодняшний день так и не существует единой программы скрининга беременных на инфекции. Перечень возбудителей, сроки, кратность и методы обследования значительно отличаются не только между странами, но даже в пределах одной и той же страны, а часто в пределах одного региона или города.

В Российской Федерации объем рекомендуемого обследования беременных регламентируется приказом Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [43], однако по ряду параметров эта программа значительно отличается от зарубежных аналогов (CDC, ICSI, RCOG, ВСРНР, ВОЗ и пр.).

Более того, на практике в Российской Федерации программы обследования беременных на инфекции, применяемые в государственных бюджетных учреждениях и частных медицинских организациях, также имеют ряд отличий и часто не соответствуют не только общемировым рекомендациям, но и приказу МЗ РФ. Существующие разночтения усложняют процесс антенатального наблюдения и, как следствие, выбор практикующим врачом акушером-гинекологом тактики ведения пациенток с выявленной инфекционной патологией во время беременности.

Целью исследования явилась оптимизация программы скрининга беременных на инфекции для снижения частоты неблагоприятных исходов беременности.

Для достижения данной цели поставлены следующие **задачи**:

1. Провести сравнительный анализ программ антенатального наблюдения в различных государственных и коммерческих медицинских учреждениях г. Москвы, в результате которого определить перечень инфекций и методов клиничко-лабораторного обследования, входящих в скрининг на амбулаторном этапе.

2. На основании проведенных исследований уточнить распространенность инфекционной патологии у беременных, выявляемой при первичном обращении пациенток в женскую консультацию.

3. Выявить частоту реализации внутриутробной инфекции и спектр основных возбудителей на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

4. Выявить частоту бактериального носительства во влагалище в III триместре беременности и определить его этиологическую структуру.

5. Оценить эффективность интранатальной антибиотикопрофилактики вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae*.

Научная новизна. В результате значительного по объему (902 пациентки) многоцентрового когортного ретроспективного исследования впервые был проведен анализ структуры антенатального скрининга беременных на инфекции в государственных бюджетных учреждениях и коммерческих медицинских организаций г. Москвы. Определен перечень инфекций, входящих в программы скрининга на амбулаторном этапе. На основании полученных данных впервые установлена частота выявления инфекционной патологии у беременных, определяемая при постановке на учет на амбулаторном этапе дородового наблюдения в г. Москве. Проведено сравнение полученных эпидемиологических данных с общемировыми показателями распространенности инфекционной патологии у беременных.

На основании анализа историй развития новорожденных (общее количество наблюдение – 321) определена частота выявления врожденной инфекционной патологии, а также изучена этиологическая природа данной группы заболеваний. В результате исследования было установлено, что большинство случаев остаются этиологически неverified.

На этапе проспективного исследования (800 беременных) было проведено скрининговое бактериологическое обследование беременных на вульвовагинальную инфекцию, вызванную условно-патогенными

микроорганизмами, по результатам которого установлена высокая распространенность бактериального носительства во влагалище в III триместре беременности.

Практическая значимость. В результате исследования уточнена распространенность инфекций у женщин (сифилис, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса I и II типов, вульвовагинальная и цервикальная инфекции), определяемых при первой явке к акушеру-гинекологу для постановки на учет по беременности в г. Москве. В результате предложен рациональный объем инфекционного скрининга при нормально протекающей беременности. Принципиальным при этом является эпидемиология инфекционных заболеваний среди беременных в сочетании с частотой реализации инфекционной патологии у новорожденных.

По результатам проведенной работы доказана высокая эффективность интранатальной антибиотикопрофилактики вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae*.

Положения, выносимые на защиту:

1. Скрининг беременных на инфекции в г. Москве на практике значительно превышает не только аналогичные зарубежные программы, но и параметры приказа №572н МЗ РФ. При этом целесообразность ряда исследований недостаточно обоснована с точки зрения базовых принципов проведения скрининговых программ.

2. Большинство показателей распространенности инфекций у беременных в г. Москве соответствует общемировым данным. Исключение составляют ВИЧ и вирусный гепатит С, где отмечается значительное повышение заболеваемости.

3. В настоящее время большинство клинических случаев внутриутробной инфекции у новорожденных остаются этиологически неverified, что может свидетельствовать как о гипер-, так и о гиподиагностике этих состояний.

4. Относительно низкая распространенность носительства *Streptococcus agalactiae* у беременных, а также невысокий процент их обнаружения у новорожденных при реализации внутриутробной инфекции в настоящее время не дают достаточных оснований для включения *Streptococcus agalactiae* в обязательный инфекционный скрининг у беременных в г. Москве.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на 27-м конгрессе Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (Вена, Австрия, 2017); Российской научно-практической образовательной конференции с международным участием «Снегиревские чтения 2017» (диплом I степени за лучшую научно-исследовательскую работу), Москва, 2017; IX Всероссийской конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017» (Москва, 2017); I Междисциплинарной конференции молодых ученых с международным участием «Здоровье женщины в XXI веке» (Москва, 2017); 28-м конгрессе Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (Мадрид, Испания, 2018); II региональном научно-образовательном форуме акушеров-гинекологов с международным участием (Москва, 2018).

Апробация диссертации состоялась на научно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику лечебно-диагностического и акушерских отделений Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского университета. Материалы диссертации используются при обучении студентов и клинических ординаторов кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации результатов работы. По теме диссертации опубликовано 12

научных работ в отечественной и иностранной печати, из них 5 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 155 страницах компьютерного текста, содержит 32 таблицы, 4 рисунка. Список литературы включает 175 источников: 62 отечественных и 113 иностранных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.
ВНУТРИУТРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА
АКУШЕРСТВА И ПЕРИНАТОЛОГИИ

Внутриутробная инфекция до настоящего времени остается одной из наиболее важных проблем акушерства и перинатологии, составляя существенную долю в структуре перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [2, 51]. Инфекционная патология занимает лидирующие позиции среди причин смерти новорожденных во всем мире. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, около 22% от всех потерь в раннем и позднем неонатальном периодах происходит в результате пневмонии и неонатального сепсиса (WHO-MCEE methods and data sources for child causes of death 2000-2016, Global Health Estimates Technical Paper).

Согласно последним оценкам специалистов UNICEF, наибольшая частота смертей новорожденных первого месяца жизни от пневмонии в Европейском регионе регистрируется в Румынии (10,9%), Латвии (7,4%) и Болгарии (4,9%), от сепсиса – в Литве (12,1%), Нидерландах (11%), Испании (9,9%) и Словении (9,9%) [108]. В Соединенных Штатах Америки частота пневмонии составила 0,4%, сепсиса – 4,4%. В Российской Федерации – 1,8% и 6,3% соответственно.

По данным отечественных авторов, в структуре перинатальной заболеваемости и смертности инфекционная патология обуславливает от 11 до 45% потерь, а мертворождаемость может достигать 14,9–16,8% [29]. В стационарах почти каждый второй новорожденный (48%), поступающий в отделение реанимации или интенсивной терапии, имеет подтвержденный инфекционный диагноз [83]. Ведущей причиной смерти новорожденного от внутриутробной инфекции является врожденная пневмония – 47,5%. Большой вес в структуре ранней неонатальной смертности имеют такие инфекции, специфичные для перинатального периода, как врожденные вирусные болезни (41,6%), бактериальный сепсис (6,1%), менингит/энцефалит (2,2%), некротический энтероколит (2%) [1, 8, 88].

К сожалению, официальные статистические данные в Российской Федерации, публикуемые Федеральной службой государственной статистики (Росстат), не позволяют в полной мере оценить структуру причин перинатальной и младенческой смертности в стране. Это связано с тем, что перинатальная смертность рассматривается только с позиции количественной характеристики, учет причин при этом не производится. Коэффициенты младенческой смертности по причинам смерти рассчитываются по обобщенным позициям. Так, инфекционные осложнения относятся к блоку «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде», помимо поражений плода и новорожденного, обусловленных гипертензивными расстройствами, болезнями почек и мочевых путей, хроническими болезнями системы кровообращения и дыхания у матери, в них также включены: врожденная пневмония, врожденные вирусные инфекции, бактериальный сепсис новорожденных и другие вирусные инфекции и паразитарные болезни. С учетом обширности данного блока заболеваний, последние 25 лет именно он занимает лидирующую позицию в структуре перинатальной смертности, составляя 31,3 случая на 10000 живорожденных в 2016 году. На втором месте по частоте остаются врожденные аномалии (13,4 случаев на 10000 живорожденных) [22].

Этиологическая структура внутриутробной инфекции крайне разнообразна. Спектр возбудителей включает в себя десятки видов всех классов микроорганизмов – бактерии, вирусы, простейшие и грибы [3, 51].

Традиционно к перинатально значимым инфекциям относят возбудителей заболеваний, объединенных в TORCH-комплекс [175]. Данный термин был предложен в 1971 году Andre Nahmias [124]. Аббревиатура TORCH объединяет в себе группу инфекционных заболеваний, наиболее часто связанных с поражениями плода. В эту группу входят: токсоплазмоз (Т), другие инфекции (Others: первоначально имелся в виду сифилис), краснуха (R), цитомегаловирус (С), герпетическая инфекция (H). С течением времени список инфекционных агентов расширяется: С – Chlamydia trachomatis, H – гепатиты В, С и Е, ВИЧ. Также была предложена аббревиатура SHEAP TORCHES, которая включает

ветряную оспу, вирусные гепатиты (В, С и Е), энтеровирус, ВИЧ и парвовирус В19 [91, 92]. Список «других» инфекций продолжает расти с выявлением новых возбудителей, например вируса лимфоцитарного хориоменингита и лихорадки Ку [157]. Также в раздел «Others» включаются условно-патогенные бактерии (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* и др.), зачастую ответственные за развитие тяжелых инфекционных осложнений у новорожденных.

Таким образом, фактически любой инфекционный агент может быть потенциальной причиной внутриутробного инфицирования. Единственным источником для вертикальной передачи инфекции является мать, и очевидно, что основным направлением на пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности должно быть, прежде всего, совершенствование системы оказания помощи беременным и роженицам [65]. Актуальными задачами в этом направлении представляются подготовка женщин к беременности и родам, улучшение пренатальной диагностики, качества обследования и наблюдения пациенток.

Несмотря на большое количество научных исследований по проблеме внутриутробных инфекций, все еще недостаточно отработаны методы и критерии антенатальной диагностики данной патологии. Кроме того, до настоящего времени отсутствуют четкие данные о частоте внутриутробных инфекций. Совершенствование программ скринингового обследования на инфекции является основополагающим фактором, влияющим на снижение частоты неблагоприятных исходов беременности, частоты младенческой заболеваемости и смертности [51]. Это подтверждает необходимость постоянной работы в области усовершенствования программ скрининга беременных на инфекции в соответствии с новейшими исследованиями и разработками [66].

Применение скринирующей диагностики – одно из важнейших достижений современной превентивной медицины. Основой антенатального наблюдения являются программы скрининга состояний, оказывающих отрицательное влияние на течение и исходы беременности. В 1968 году Всемирной организацией здравоохранения были изданы методические рекомендации «Принципы и

практика обследований на заболеваемость» под редакцией J.M.G. Wilson и G. Junger [174]. В этом издании были систематизированы принципы раннего выявления болезней, соблюдение которых необходимо для создания эффективного скринингового обследования:

1. Заболевание является важной проблемой здравоохранения.
2. Существуют эффективные методы лечения.
3. Болезнь имеет распознаваемую латентную или раннюю симптоматическую стадию.
4. Существуют методики исследования.
5. Исследование не доставляет чрезмерных неудобств для населения.
6. Четко определены группы лиц, требующих лечения.
7. Затраты на выявление случаев болезни (включая диагностику и лечение выявленных больных) экономически сбалансированы.

Важность медицинской проблемы следует оценивать как с точки зрения одного лица, так и общества в целом. Состояния, вызывающие серьезные последствия для индивидуума и имеющие значимые последствия для общества, могут оправдать высокую стоимость обследования. Из всех критериев эффективного скрининга, пожалуй, самым важным является существование эффективных методов лечения. Кроме этого, применяемое лечение должно достоверно улучшать прогноз течения заболевания. Применяемые методики обследования должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью, а также минимальной частотой получения ложноотрицательных результатов. Кроме того, они должны быть сравнительно просты в исполнении и относительно недороги ввиду массовости их применения. Обследование должно применяться только в том случае, если лечение данного состояния имеет отчетливые хорошие перспективы. Экономическая сбалансированность также является одним из самых значимых критериев эффективного скрининга, по сути, она достигается за счет соблюдения всех остальных параметров. Экономическая эффективность подразумевает под собой две цели: ближайшую и отдаленную. Ближайшая цель заключается в экономии сил и средств, затрачиваемых на обеспечение пациента

высококвалифицированной медицинской помощью, а отдаленная цель подразумевает под собой повышение уровня здоровья населения, продление трудового периода жизни и тем самым содействие общему экономическому благосостоянию.

Таким образом, критерии включения нозологий в спектр рутинной диагностики определены и остаются актуальными до настоящего времени. Для обеспечения максимальной эффективности скрининга следует применять различные формы обследования. Согласно J.M.G. Wilson и G. Junger, система антенатального наблюдения является массовым комплексным (многофазным) надзором. Однако наиболее предпочтительным вариантом формирования скрининга беременных может являться модель, включающая в себя минимальное (базовое) количество исследований, необходимость которых не подвергается сомнению, и ряд исследований, применяемых в случае нахождения пациента в группе риска (выборочное обследование). Подобные системы антенатального наблюдения эффективно используются в ряде развитых стран (США, Великобритания, Германия, Франция и пр.). Однако на сегодняшний день не существует единой программы скрининга беременных на инфекции. Изучение различных программ антенатального наблюдения позволяет выявить множество отличий в подходах к формированию структуры обследования. Так, рекомендации ВОЗ и UNICEF (Pregnancy, Childbirth, Postpartum and Newborn Care: A guide for essential practice) наиболее актуальны для стран с низким уровнем дохода, это так называемый «базовый», жизненно необходимый комплекс обследований беременной женщины [139]. Он включает в себя четыре плановых визита во время беременности (однократно в I и II триместрах, дважды в III триместре). В отношении инфекционного скрининга рекомендуется двукратное обследование на наличие ВИЧ-инфекции (в I и III триместрах), а также на сифилис. Обследование на сифилис рекомендуется проводить при каждой явке ввиду крайне высокой распространенности заболевания в развивающихся странах. Отдельно хотелось бы отметить, что данные

клинические протоколы регулярно обновляются в соответствии с появлением новых рекомендаций специалистов ВОЗ.

В европейских странах единой базовой программы антенатального наблюдения не существует. В 2005 году А. Vernloehr и соавт. опубликовали результаты исследования содержания национальных руководств по принципам организации дородового наблюдения за нормально протекающей беременностью. Данные были получены от 25 стран-участников Европейского союза. В результате работы выяснилось, что у 20 из них применяются национальные клинические рекомендации. При этом сообщалось о 47 тестах, применяемых во время беременности. 23 из них используются более чем в 50% стран-респондентов и применяются к более чем 50% населения. Разночтений в необходимости проведения не возникло в отношении только трех исследований: определение группы крови, резус-фактора и измерение артериального давления. Что касается инфекционного скрининга, большая часть стран-респондентов включает в программу антенатального наблюдения обследование беременных на сифилис, гепатит В, ВИЧ, краснуху. Меньше половины стран-участников дополнительно предлагают проведение исследований на токсоплазмоз (Австрия, Чехия, Франция, Люксембург, Польша, Словакия, Финляндия, Словения), хламидиоз (Чехия, Эстония, Германия, Польша, Финляндия, Словакия, Швеция), гонореею (Чехия, Эстония, Латвия, Литва, Польша, Словакия) и гепатит С (Чехия, Эстония, Литва, Нидерланды, Словакия, Швеция). Интересно, что страны с ВВП ниже среднего рекомендуют более обширное обследование, чем более обеспеченные члены ЕС [69].

В США объем антенатального наблюдения регламентируется клиническими рекомендациями Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Institute for Clinical Systems Improvement [64, 135]. При первом посещении акушера-гинеколога (как правило, в первом триместре) беременные в обязательном порядке обследуются на сифилис, ВИЧ, краснуху и гепатит В. Повторные исследования в третьем триместре на сифилис, ВИЧ и гепатит В проводятся только среди беременных групп риска. Определение антител к вирусу

краснухи производится строго однократно в первом триместре. Обследование на гепатит С, хламидиоз и гонорею, ввиду отсутствия данных об экономической эффективности, проводят только у пациенток, входящих в группы риска (низкий социально-экономический уровень, возраст менее 25 лет, большое количество половых партнеров, употребление инъекционных наркотиков и т.д.). На сроке 35–37 недель беременности всем беременным проводится культуральное исследование отделяемого влагалища на носительство *Streptococcus agalactiae*.

Порядок оказания медицинской помощи беременным в Российской Федерации на сегодняшний день регламентируется приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Спектр обследования беременных на инфекции при этом включает: серологическое исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, краснуху и токсоплазмоз дважды за беременность (в I и III триместрах). Также в I и III триместрах проводится микроскопическое исследование отделяемого половых органов на *Neisseria gonorrhoeae* и грибы рода *Candida* и однократное культуральное исследование мочи для диагностики бессимптомной бактериурии в 14 недель беременности [43].

Учитывая критерии эффективного скрининга, упоминаемые выше, создание общемирового единого спектра обследования беременных на инфекции, скорее всего, вообще невозможно, так как социальная и медицинская значимость отдельных нозологий для здравоохранения в каждой конкретной стране может значительно варьироваться. Это связано в первую очередь с эпидемиологической обстановкой в регионах.

1.1 Сифилис

Необходимость обследования на сифилис не вызывает вопросов и применяется повсеместно. Сифилис – это бактериальная инфекция, передаваемая половым путем (ИППП), вызванная *Treponema pallidum*. Передача инфекции от матери плоду во время беременности осуществляется трансплацентарно. Известно, что бледная трепонема не проникает через плаценту и не инфицирует плод до 16 недель беременности [9]. Отсутствие лечения сифилиса во время беременности или его несвоевременное начало, как правило, приводит к крайне тяжелым последствиям для плода и новорожденного. Риск инфицирования новорожденного составляет 30–40%. Причем наиболее опасным с точки зрения вертикальной передачи инфекции является ранний скрытый сифилис у матери. Так, в ходе проводимого в Российской Федерации пилотного проекта по эпидемиологическому надзору за регистрацией случаев врожденного сифилиса было установлено, что у женщин, родивших детей с врожденным сифилисом, в 78,0% случаев был диагностирован ранний скрытый сифилис [37].

Распространенность заболеваемости и смертности от врожденного сифилиса велика. В 2016 году, по оценкам ВОЗ, общемировая распространенность сифилиса среди беременных составила 0,69%, а частота врожденного сифилиса – 473 случая на 100 000 живорожденных. Всего было зафиксировано 661 000 случаев врожденного сифилиса, включая 355 000 неблагоприятных исходов беременности (143 000 случаев антенатальной гибели плода и мертворождения, 61 000 случаев смерти в раннем и позднем неонатальном периоде, 41 000 детей родились недоношенными или с признаками гипотрофии, 109 000 инфицированных детей с клиническими проявлениями заболевания). Также зарегистрировано 306 000 случаев рождения инфицированных детей без клинической симптоматики заболевания [112].

В настоящее время распространенность врожденного сифилиса имеет четкую тенденцию к снижению. По последним данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC), частота врожденного сифилиса в

ЕС стабильно снижается с 2005 года [160]. Распространенность сифилиса среди женского населения за тот же период также имеет тенденцию к регрессу, что способствует снижению риска внутриутробного инфицирования. В 2016 году в 10 странах ЕС (Болгария, Чехия, Дания, Германия, Венгрия, Польша, Португалия, Румыния, Испания, Швеция) было зарегистрировано 37 подтвержденных случаев врожденного сифилиса. Странами с самой высокой распространенностью стали Болгария (13 случаев), Польша (6 случаев), Румыния (4 случая) и Испания (4 случая). Средний показатель распространенности врожденного сифилиса в ЕС составил 1,1 случая на 100 000 живорожденных и остался стабильным по сравнению с 2015 годом (1,0 случай на 100000). При этом самые высокие показатели регулярно регистрируются в Болгарии (20 случаев на 100000 в 2016 г.), однако при рассмотрении динамики заболеваемости с 2012 года (42 случая на 100000) отмечается четкая тенденция к снижению.

Повсеместное снижение частоты врожденного сифилиса в странах Евросоюза свидетельствует об эффективности скрининговых программ антенатального наблюдения. По результатам опроса, проведенного ECDC в 2013 г., было установлено, что лабораторный скрининг на сифилис проводится во всех странах-участниках. Охват населения оказался крайне высок – $\geq 90\%$ [160].

В отличие от европейских стран, в Соединенных Штатах Америки отмечается увеличение распространенности врожденного сифилиса, а также повышение уровня первичного и вторичного сифилиса среди женщин. В 2000 и 2001 годах средний показатель зарегистрированных случаев первичного и вторичного сифилиса составлял 2,1 случая на 100 000 населения (самый низкий показатель с момента начала регистрации в 1941 году). Начиная с этого времени распространенность сифилиса с каждым годом неуклонно возрастала. В течение 2015–2016 годов национальный показатель заболеваемости увеличился на 17,6% и составил 8,7 случаев на 100 000 населения, что является самым высоким показателем с 1993 года. При этом заболеваемость сифилисом среди женщин возросла на 35,7%. Между распространенностью сифилиса среди женщин и частотой врожденного сифилиса прослеживается прямая зависимость. После

снижения с 10,5 до 8,4 случаев врожденного сифилиса на 100 000 живорождений в 2008–2012 годах, его частота начала увеличиваться ежегодно. В 2016 году было зарегистрировано в общей сложности 628 случаев врожденного сифилиса, в том числе 41 случай мертворождения, а национальный показатель составил 15,7 случаев на 100 000 живорожденных. Эта цифра иллюстрирует увеличение частоты на 27,6% по сравнению с 2015 годом (12,3 случая на 100 000 живорожденных) и на 86,9% по сравнению с 2012 годом (8,4 случая на 100 000 живорожденных) [154].

В Российской Федерации, по данным официальных статистических ресурсов (Росстат), с 2000 года отмечается выраженное снижение распространенности сифилиса среди всего населения и женщин в частности. Так, в 2005 году количество пациенток с диагнозом сифилис, установленным впервые в жизни, составило 65,1 на 100 000 человек. В 2016 году аналогичный показатель составил 16,8 случаев на 100 000, то есть наблюдается практически четырехкратное уменьшение [27]. Несмотря на четкую тенденцию к снижению, распространенность заболевания в нашей стране остается все еще высокой. В 2016 году диагностировано 47 случаев врожденного сифилиса против 112 в 2013 году (2,49 и 5,9 случаев на 100 000 живорожденных соответственно). При этом заболеваемость сифилисом среди женщин составила 28 случаев на 100 000 в 2013 году и 16,8 случаев в 2016 году [36]. То есть при большей распространенности заболевания (практически в 2 раза) среди женщин по сравнению с США, в России регистрируется в 6 раз меньшая распространенность врожденного сифилиса. Возможно, это свидетельствует об эффективной работе амбулаторного звена по дородовому наблюдению беременных, в частности, в отношении беременных-нерезидентов и мигрантов, которые чаще других имеют риск рождения детей с врожденным сифилисом. С другой стороны, это может быть связано с диагностическими ошибками и, как следствие, с недостаточно эффективной системой регистрации заболеваний.

Диагностические возможности и методы лечения определены и применяются во всем мире. В 2017 году ВОЗ опубликовала очередные

клинические рекомендации по диагностике и лечению сифилиса во время беременности [172]. Специалисты ВОЗ настоятельно рекомендуют проводить скрининговое обследование всех беременных при первой явке к акушеру-гинекологу. Стандартная схема скрининга включает в себя проведение нетрепонемных тестов: антикардиолипиновый тест (Rapid Plasma Reagin) или VDRL-тест (Venereal Disease Research Laboratory), затем (при положительном результате RPR/VDRL) для подтверждения диагноза проводятся трепонемные тесты – реакция пассивной гемагглютинации с антигенами бледной трепонемы (ТРНА) или реакция пассивной непрямой агглютинации (ТРПА). Лечение путем подтверждения тестирования с использованием ТРНА или ТРПА с тем же образцом крови. Лечение препаратами бензилпенициллина проводится после лабораторной верификации диагноза.

Тяжелые последствия врожденного сифилиса для плода и новорожденного, повсеместная распространенность заболевания, а также возможность проведения эффективного лечения диктуют необходимость в проведении антенатального обследования для раннего выявления и лечения сифилиса во время беременности. По данным ВОЗ, общемировая частота внутриутробного инфицирования сифилисом имеет четко выраженную тенденцию к снижению за счет увеличения усилий по ранней диагностике и лечению беременных женщин [112].

Включение диагностики сифилиса в базовый спектр антенатального обследования полностью соответствует критериям эффективного скрининга. Однако кратность исследований в разных странах отличается. В России скрининг на сифилис проводится всем беременным женщинам дважды: в I и III триместрах беременности. Аналогичная тактика используется, например, в Чехии. В то же время большинство зарубежных специалистов использует иной подход: предлагается однократное обследование беременных при первой явке к акушеру-гинекологу, а повторно обследуются только женщины, входящие в группы риска (низкий социальный уровень, употребление наркотиков, эпизоды ИППП во время беременности, наличие нескольких половых партнеров, проживание в регионах с высокой распространенностью заболевания и пр.).

1.2 Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. В 2016 г. от причин, связанных с ВИЧ, во всем мире умерло около одного миллиона человек. На конец 2016 г. в мире насчитывалось примерно 36,7 миллиона человек с ВИЧ-инфекцией, а 1,8 миллиона человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2016 году.

Вирус иммунодефицита человека поражает иммунную систему и ослабляет системы защиты людей от инфекций и некоторых типов рака. Вирус разрушает и ослабляет функцию иммунных клеток, поэтому у инфицированных людей постепенно развивается иммунодефицит. Иммунодефицит приводит к повышенной чувствительности к широкому ряду инфекций, онкологических и других заболеваний, которым могут противостоять люди со здоровыми иммунными системами. ВИЧ может передаваться через разные жидкости организма инфицированных людей, такие как кровь, грудное молоко, семенная жидкость и влагалищное отделяемое [11]. Передача ВИЧ от ВИЧ-позитивной матери ее ребенку может осуществляться анте-, интра- и постнатально. При отсутствии каких-либо профилактических мер показатели передачи ВИЧ от матери к ребенку варьируются в пределах 15–45%. Частоту вертикальной передачи инфекции при высоких уровнях вирусной нагрузки можно резко сократить (до 1–2%) за счет применения комбинированной антиретровирусной терапии, родоразрешения посредством кесарева сечения и отмены грудного вскармливания [162].

Все больше стран достигает очень низких показателей передачи инфекции от матери ребенку, а в некоторых странах (Армения, Беларусь, Куба и Таиланд) была официально подтверждена ликвидация вертикальной передачи ВИЧ как проблемы общественного здравоохранения [16].

Глобальный рост масштабов лечения стал основной причиной снижения смертности во всем мире от связанных со СПИДом причин на 48% с пикового значения в 1,9 млн. (1,7 – 2,2 млн.) чел. в 2005 г. до 1,0 млн. (830 000 – 1,2 млн.)

чел. в 2016 году. Всего за шесть лет количество детей в возрасте от 0 до 14 лет, умерших от обусловленных СПИДом болезней, сократилось почти вдвое – с 210 000 случаев в 2010 году до 120 000 случаев в 2016 году. Основной причиной этого снижения стало быстрое сокращением количества новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей при одновременном расширении доступа к педиатрической антиретровирусной терапии.

В разных регионах мира динамика ежегодного количества новых случаев ВИЧ-инфекций (во всех возрастных категориях) различна. Наибольшее снижение в период между 2010 и 2016 годами было достигнуто в Восточной и Южной Африке (на 29%), за ними следуют Азиатско-Тихоокеанский регион (снижение на 13%), Западная и Центральная Африка (снижение на 9%), Западная и Центральная Европа и Северная Америка (9%), страны Карибского бассейна (5%), Ближний Восток и Северная Африка (на 4%). Динамика заболеваемости в Латинской Америке оставалась стабильной, однако вызывает тревогу 60-процентный рост ежегодного количества новых случаев ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии за тот же период. По данным UNAIDS, на Россию в этих регионах приходилось около 80% новых случаев возникновения ВИЧ в 2016 году [48].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом в России отмечается рост не только количества, но и удельного веса ВИЧ-инфицированных женщин среди лиц, живущих с ВИЧ. Отдельно хочется отметить, что последние уточненные данные, публикуемые данной организацией, датированы 2015 годом [14]. Дальнейшая статистика опубликована Росстатом и Роспотребнадзором, однако в ежегоднике «Здравоохранение в России» рассматривается только общая распространенность ВИЧ-инфекции среди всего населения РФ [12, 27]. Общая пораженность населения России ВИЧ-инфекцией с каждым годом увеличивается: 2005 год – 0,23%, 2010 год – 0,35%, 2016 год – 0,58%. При этом средняя пораженность женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) в 2015 году составила 0,76%, с самым высоким показателем в группе 30–34 года (1,79%). С 2002 года произошло

увеличение доли женщин, особенно беременных, инфицированных ВИЧ при гетеросексуальных половых контактах. При этом количество новых выявленных инфицированных ВИЧ среди беременных с 2008 года остается относительно стабильным: 0,11–0,13% от общего числа обследованных беременных. Самая тяжелая эпидемиологическая обстановка среди беременных, по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, отмечалась в Уральском (238,1 серопозитивных на 100 000 обследованных), Сибирском (232,9) и Приволжском (148,4) федеральных округах. В Центральном федеральном округе самыми «пораженными» областями оказались: Ивановская (213,9), Тверская (210,8), Тульская (181,2) и Московская (181,2). Пораженность детей от 0 до 4 лет в России составила 0,02%. Общее число детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция вследствие перинатальной передачи продолжает неуклонно возрастать: 6217 случаев в 2012 году, в 2015 году – 7385 случаев.

Приведенная статистика объясняет все возрастающее внимание акушеров-гинекологов к ВИЧ-инфекции. Необходимость скринингового обследования беременных на ВИЧ не вызывает сомнений. Однако кратность исследований в разных странах отличается. В России скрининг на ВИЧ проводится всем беременным женщинам дважды: в I и III триместрах беременности [43]. Большинство зарубежных специалистов использует иной подход, идентичный диагностике сифилиса: предлагается однократное обследование беременных при первой явке к акушеру-гинекологу, а повторно обследуются женщины, входящие в группы риска [67, 68, 135]. Учитывая высокую распространенность ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, а также неуклонное увеличение количества беременных среди ВИЧ-позитивных пациентов, скорее всего, двукратное обследование пациенток является оптимальным для нашей страны. Увеличение кратности обследований позволяет организовать более тщательный эпидемиологический надзор и, как следствие, увеличить количество беременных, получающих антиретровирусную терапию, что, в свою очередь, приведет к снижению частоты вертикальной передачи инфекции.

1.3 Вирусные гепатиты В и С

Гепатит В – вирусная инфекция, поражающая печень. Он представляет серьезную проблему здравоохранения, так как имеет склонность к хроническому течению, а также оказывает выраженное влияние на развитие таких заболеваний, как цирроз и рак печени [18].

В высоко эндемичных районах гепатит В чаще всего передается от матери ребенку (вертикальная передача) или в результате горизонтальной передачи (при воздействии инфицированной крови), особенно от инфицированного ребенка неинфицированному ребенку в течение первых 5 лет жизни. Риск вертикальной передачи вирусного гепатита В тесно связан с наличием в крови у беременной HBeAg. Для новорожденного, у матери которого имеются положительные HBsAg и HBeAg, при отсутствии своевременной иммунопрофилактики риск развития хронического вирусного гепатита В составляет 70–90%. Для детей, рожденных от матерей, у которых HBsAg положительный, но HBeAg отрицательный, риск вертикальной передачи при отсутствии иммунопрофилактики гораздо меньше – от 10% до 40% [6].

Вероятность развития хронической инфекции зависит от возраста, в котором происходит инфицирование. Так, хронические инфекции развиваются у 80–90% детей грудного возраста, инфицированных гепатитом В в течение первого года жизни и у 30–50% детей, инфицированных гепатитом В до достижения возраста 6 лет. Инфицирование у взрослых приводит к хроническому гепатиту менее чем в 5% случаев.

Распространенность гепатита В является самой высокой в странах Африки и Восточной Азии, где хроническим вирусным гепатитом В страдают от 5 до 10% взрослого населения. Высокая распространенность хронических инфекций также обнаружена в районе Амазонки и в южных частях Восточной и Центральной Европы. На Ближнем Востоке и в Индостане, согласно оценке, хронически инфицированы 2–5% всего населения. Среди населения Западной Европы и Северной Америки хронически инфицированы менее 1% [20].

К сожалению, официальные статистические данные в РФ, предоставляемые Росстатом, недостаточно полно отображают эпидемиологическую обстановку. В Российской Федерации официальная статистика распространенности парентеральных вирусных гепатитов ведется с 1999 года и основывается на впервые выявленной заболеваемости в течение года, при этом кумулятивное число больных с данной патологией остается невыясненным [62].

В ежегоднике «Здравоохранение в России» отмечается общее количество зарегистрированных случаев выявления вирусных гепатитов. Отдельно отмечается количество острых форм гепатитов А, В и С. Таким образом, оценить реальную распространенность вирусных гепатитов не представляется возможным. Согласно отчетам Роспотребнадзора, частота выявления хронического вирусного гепатита В в 2017 году составила 9,61 случай на 100 000 населения, носительство HBsAg было диагностировано у 14859 человек (10,15 случаев на 100 000). Таким образом, отмечается снижение распространенности этих заболеваний, аналогичные показатели в 2015 году составили 10,79 и 13,88 случаев на 100 000 человек соответственно [27].

В 2018 году были опубликованы данные по общемировой распространенности вирусного гепатита В, полученные в результате моделирования The Polaris Observatory Study. В исследовании приводятся данные по 120 странам, в том числе и по РФ. В соответствии с приведенными расчетами, распространенность серопревалентности вирусного гепатита В в России составляет 1,4–2%. Этот показатель в несколько раз выше аналогичного в странах Западной Европы и Северной Америки [95].

Основным средством профилактики вирусного гепатита В является вакцинация, особенно детей в возрасте до года [18]. По международным данным, охват вакцинацией в РФ достигает 97%, а распространенность вирусного гепатита В среди детей до 5 лет не превышает 0,1% [21]. Этот результат абсолютно идентичен европейским странам и США. В целом, обследование беременных на вирусный гепатит В отвечает требованиям эффективного скрининга и рекомендуется подавляющим большинством программ антенатального

наблюдения [67, 68, 135]. Однако так же, как и в случае с ВИЧ-инфекцией и сифилисом, различаются подходы к кратности проведения исследований: согласно приказу МЗ РФ №572н беременные должны проходить обследование дважды: в I и III триместрах беременности. В США обследуют на наличие антител к гепатиту В при первой явке пациентки, а повторно в конце третьего триместра в случае попадания женщины в группу риска (проживающие в эндемичных районах, пациенты на гемодиализе, ВИЧ-позитивные) [135]. Данный подход является достаточно обоснованным, так как известно, что риск вертикальной передачи вируса зависит от вирусной нагрузки у матери. При хронических вирусных гепатитах обычно происходит повышение вирусной нагрузки в третьем триместре беременности [6]. Таким образом, выявление инфицированных беременных и беременных групп риска при первой явке и последующее их обследование в III триместре позволяет организовать адекватное антенатальное наблюдение за данной категорией пациенток. Аналогичной тактики придерживаются и в Великобритании [67].

Вирус гепатита С также поражает клетки печени и может протекать как в острой, так и в хронической форме. Хронизация инфекции отмечается у 60–80% заболевших. Хронический вирусный гепатит С повышает риск развития цирроза печени на 15–30%. Основной путь передачи вируса через кровь (употребление инъекционных наркотиков, переливание зараженной крови и т.д.) [19]. Вероятность вертикальной передачи инфекции от матери ребенку также существует, но распространена значительно меньше и, по данным разных авторов, составляет от 3 до 10% [7].

Гепатит С распространен повсеместно [136]. По расчетам ВОЗ наиболее пораженными являются Восточное Средиземноморье (2,3%) и Европейский регион (1,5%) [17].

Как отмечалось выше, достоверная эпидемиологическая обстановка в РФ на сегодняшний день окончательно не изучена [45]. Согласно отчетам Роспотребнадзора, частота выявления хронического вирусного гепатита С в 2017 году составила 34,68 случаев на 100 000 населения [21]. Несмотря на тенденцию к

снижению (аналогичный показатель в 2015 году составил 38,04 случаев на 100 000 человек), распространенность вирусного гепатита С в России остается крайне высокой. По данным российских исследователей, около 3% населения РФ инфицированы вирусом гепатита С (включая так называемое носительство анти-НСV) [33, 122]. Средняя распространенность ХВГС среди беременных составила 1,3%, при этом наибольшая распространенность (более 2%) была отмечена в регионах с высоким уровнем заболеваемости среди населения. В Великобритании общепопуляционная распространенность составляет 1,7%, а распространенность среди беременных 1,3% [161].

Официальные данные об эпидемиологической обстановке в США не позволяют оценить распространенность среди беременных, однако среди населения этот показатель равняется 1,3% [105, 133]. Таким образом, вирусный гепатит С является острой проблемой здравоохранения.

Необходимость обследования беременных на наличие маркеров вирусного гепатита С на сегодняшний день остается дискуссионной, несмотря на все более возрастающую распространенность этого заболевания среди населения. Это связано в первую очередь с тем, что в настоящее время отсутствуют эффективные методы профилактики вертикальной передачи инфекции [7]. Использование стандартной противовирусной терапии также исключено во время беременности ввиду тератогенных и нейротоксичных эффектов [58]. Тем не менее во многих странах беременные проходят обследование на наличие антител к вирусному гепатиту С: Россия, Чехия, Эстония, Латвия, Словакия и пр. В США обследованию подлежат только женщины из групп риска (употребление инъекционных наркотиков в прошлом или настоящем, наличие татуировок, перенесшие гемотрансфузии до 1992 года, рожденные от матерей с гепатитом С). Аналогичный подход используется и в Канаде [68, 135]. Великобритания отказывается от диагностики вирусного гепатита С у беременных ввиду недостатка данных об экономической эффективности этих мероприятий [67].

1.4 Токсоплазмоз

Токсоплазмоз – это протозойное заболевание человека и животных, вызываемое облигатным внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*, для которого свойственно преимущественно хроническое латентное течение. Для беременных женщин свойственна физиологическая иммуносупрессия, что повышает вероятность развития инфекционных и вирусных заболеваний. Группу риска по реализации внутриутробной токсоплазменной инфекции составляют серонегативные беременные. Результатом первичного инфицирования во время беременности могут стать неблагоприятные ее исходы: прерывание беременности в ранние сроки, внутриутробное инфицирование, мертворождение, повреждения головного мозга плода с формированием физической и умственной отсталости, поражение органов зрения [24, 145].

Необходимость скрининга беременных на токсоплазмоз актуальна в странах с высокими показателями серопревалентности и частотой случаев врожденного токсоплазмоза. Считается, что к низкому уровню распространенности заболевания относится показатель серопревалентности до 30%, к среднему (или управляемому) – от 30 до 50%, к высокому уровню – свыше 50%. Примером может служить Бразилия, где обследование беременных на наличие токсоплазменной инфекции включено в спектр базового антенатального наблюдения. В данном регионе серопревалентность составляет 49%, а частота врожденного инфицирования – 9 случаев на 10000 новорожденных [82, 165]. В странах, где серопревалентность не столь высока (США – 15–22,5%, Канада – 22%, Англия – 17–28%, Швеция – 20%), предпочитают обследованию санитарно-просветительскую работу, а именно информирование пациенток об опасности токсоплазменной инфекции, способах ее передачи и профилактики (мытьё рук перед приемом пищи; тщательное мытьё фруктов и овощей, в том числе готовых салатов; тщательное приготовление сырого мяса и готовых охлажденных блюд; ношение перчаток и тщательное мытьё рук после обработки почвы и садоводства; исключение контакта с кошачьими фекалиями), так как рутинная диагностика

беременных на наличие антител к *Toxoplasma gondii* при невысокой распространенности заболевания ведет к неоправданным экономическим потерям [70, 87, 89, 130].

Эпидемиологическая обстановка по конкретному заболеванию в регионе является одним из основополагающих критериев эффективного скрининга. Так, из самых эндемичных стран Европы по распространенности токсоплазмоза среди взрослого населения и врожденного токсоплазмоза являются Франция и Австрия. Эти страны – пример эффективных профилактических мероприятий среди беременных. В 1965 году серопревалентность *T.gondii* среди беременных во Франции составляла 83%, в Австрии в 1975 г. этот показатель равнялся 50%. В связи с этим с 1975 г. в Австрии и с 1976 г. во Франции был введен тотальный скрининг: беременные женщины обследовались на наличие антител к *Toxoplasma gondii* при постановке на учет и в случае серонегативности ежемесячно, ввиду высокого риска сероконверсии. Эти мероприятия были направлены на выявление серонегативных пациенток и на как можно более раннюю диагностику внутриутробного инфицирования. Также среди серонегативных беременных велась активная санитарно-просветительская работа, а именно информирование об опасности заражения токсоплазмозом во время беременности, о путях передачи инфекции и способах профилактики. В результате принятых мер к 2010 году серопревалентность во Франции снизилась в 2,2 раза и составила 37%, а в Австрии в 1,6 раза и составила 32%. При этом частота врожденного токсоплазмоза во Франции с 2000 по 2010 гг. сократилась в 3 раза (9 случаев на 10000 родов против 3 случаев соответственно), а в Австрии с 1992 по 2008 гг. в 9 раз (9 случаев на 10000 родов против 1 случая соответственно) [70, 141].

Эпидемиологическая обстановка по токсоплазмозу в России на сегодняшний день вызывает множество вопросов. Случаи врожденного и приобретенного токсоплазмоза подлежат обязательной регистрации на территории РФ, однако оценить серопревалентность заболевания на сегодняшний день проблематично. Последнее обширное исследование по распределению паразитарной заболеваемости в РФ проводилось в конце XX века. По его

результатам было установлено, что в целом на территории нашего государства преобладает низкий уровень распространенности заболевания. Регионами с высокой распространенностью стали Кабардино-Балкария, Чувашия и Краснодарский край [32]. Распространенность токсоплазмоза в России в возрасте от 20 до 40 лет на сегодняшний день составляет по различным данным от 8–10 до 23% [23, 44]. Жители сельской местности инфицируются гораздо чаще, чем городское население. Так например, в Омской области пораженность токсоплазмами составляет 10–14% среди городского населения и 32–45% среди сельского населения [24]. За последнее десятилетие отмечается незначительное снижение показателей заболеваемости населения токсоплазмозом с 0,47 в 2006 году до 0,37 на 100 тысяч населения в 2015 году. Ежегодно в Российской Федерации выявляется до 800 случаев токсоплазмоза [42]. Заболеваемость токсоплазмозом на территории Российской Федерации в 2015 году снизилась по сравнению с 2014 году на 27%. В 2015 году было зарегистрировано 539 случаев токсоплазмоза (0,37 на 100 тысяч населения) в 42 субъектах Российской Федерации против 680 случаев токсоплазмоза (0,47 на 100 тысяч населения) в 48 субъектах Российской Федерации в 2014 году. Среди заболевших в 2015 году было зарегистрировано 55 детей до 14 лет (0,23 на 100 тысяч детского населения), в 2014 году – 59 детей (0,25 на 100 тысяч детского населения). Наиболее высокий уровень заболеваемости токсоплазмозом зарегистрирован в Тюменской области (7,54 на 100 тысяч населения против 0,37 при среднем в Российской Федерации). В 2015 году среди детей до 1 года было зарегистрировано 4 случая врожденного токсоплазмоза в двух субъектах РФ (Курская область, г. Москва), при этом общее количество детей, родившихся в 2015 году, составило 1944100 человек. Таким образом, по предварительным статистическим данным можно сделать вывод, что в России токсоплазмоз не относится к перинатально значимым инфекциям ввиду низкой распространенности заболевания среди взрослого населения и редкой встречаемости врожденной формы инфекции. Тем не менее в Российской Федерации, согласно приказу №572н, обследование на наличие антител к *Toxoplasma gondii* должно производиться дважды за беременность (в I и III

триместрах). При этом такая кратность не позволяет должным образом организовать наблюдение за серонегативными женщинами, а в случае серопозитивности – от повторных обследований в принципе можно воздержаться.

1.5 Краснуха

Краснуха – эпидемическая вирусная инфекция, характеризующаяся, как правило, легким течением. Однако опасность заболевания краснухой во время беременности (особенно в сроке до 16 недель) не вызывает сомнений. Вероятность передачи вируса плоду в первом триместре достигает 90% и ведет к крайне неблагоприятным исходам беременности: самопроизвольные выкидыши, мертворождение, рождение детей с синдромом врожденной краснухи и, как следствие, инвалидизации новорожденных. При поражении плода вирусом краснухи характерен классический синдром Грегга: глухота, поражение глаз (катаракта, глаукома, ретинопатия, недоразвитие век), пороки сердца (незаращение артериального протока, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, стеноз легочной артерии и аорты, транспозиция сосудов). Кроме этого, существует расширенный синдром врожденной краснухи, включающий в себя поражения головного мозга, вестибулярного аппарата, пороки развития мочеполовой системы и пр. [3, 110, 143].

Специфического лечения краснухи не существует, однако решением этой проблемы стала вакцинация [94, 163]. Первая живая аттенуированная вакцина против краснухи была зарегистрирована в США в 1969 году, ее создателем был Maurice Hilleman. В это же время в США и ряде стран Европы начали применяться национальные программы по вакцинации населения [137]. По данным ВОЗ, к концу 2015 года вакцина против краснухи была введена на общенациональном уровне в 147 странах, таким образом, общемировой охват достиг 46%. Согласно данным ВОЗ, для ликвидации заболевания необходимо достижение уровня охвата вакцинацией, равного 95%. В апреле 2015 года Американский регион ВОЗ стал первым регионом, где была прекращена

эндемичная передача краснухи [35]. По данным центра по контролю и профилактике заболеваний в последние годы в США регистрируется не более 10 случаев заболевания краснухой. При этом с 2012 года все случаи заражения происходили за пределами страны [120, 147].

Официальная регистрация заболеваний краснухой в СССР была введена в 1978 году, а вакцинация включена в Национальный календарь профилактических прививок в 1997 году. В целях более активной борьбы с краснухой в 2001 году дополнительно была введена ревакцинация детей в возрасте 6 лет и иммунизация ранее не привитых девочек в возрасте 13 лет. В 2005 году началась реализация Национального приоритетного проекта по дополнительной иммунизации декретированных групп населения (дети и женщины до 25 лет) против краснухи. Благодаря этим мерам в Российской Федерации охват прививками против краснухи уже к 2006 году достиг 98% [53]. В нашей стране в последние годы регистрируются единичные случаи заболевания краснухой. В 2014 году было выявлено всего 49 случаев, а в 2016 году всего 6 случаев. С 2016 года в РФ применяется программа «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации», утвержденная Роспотребнадзором и Минздравом России [63]. Данные, приведенные в этом документе, еще раз подтверждают, что элиминация эндемичной краснухи приведет также к элиминации синдрома врожденной краснухи, а основным методом борьбы является вакцинация.

Необходимость рутинного обследования беременных на наличие антител к вирусу краснухи неоднозначна. Например, в США, Канаде и Великобритании данное исследование проводится при постановке на учет только среди не болевших, не привитых или не имеющих сведений о прививках пациенток [67, 68, 135]. В случае выявления серонегативности проводится профилактическая беседа об опасности заболевания во время беременности, методах профилактики. Также настоятельно рекомендуется вакцинация в послеродовом периоде. В большинстве европейских стран и в США основной упор делается на выявление серонегативных женщин и их вакцинирование на этапе прегравидарной подготовки. Эти профилактические меры являются весьма эффективными в

борьбе с синдромом врожденной краснухи. В Российской Федерации, в соответствии с приказом №572н МЗ РФ, беременные дважды обследуются на наличие антител к вирусу краснухи – в I и III триместрах [43]. Однако от повторного исследования в III триместре теоретически можно отказаться, так как вероятность тяжелых осложнений со стороны плода к этому сроку беременности резко снижается.

1.6 Цитомегаловирусная инфекция

ЦМВ представляет собой ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, к которому также относятся вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы и вирус Эпштейна-Барр. Главной биологической особенностью этих вирусов являются их пожизненное персистирование и возможная реактивация в организме инфицированного человека [77].

Согласно последним эпидемиологическим данным 65–70% людей в течение своей жизни инфицируются ЦМВ. При этом частота развития инфекции варьируется в различных популяциях в зависимости от ряда географических, этнических, возрастных и социально-экономических факторов. Так, в Великобритании и США среди взрослого населения среднего и высокого социально-экономического уровня серопозитивны 40–60%, а в популяции с низким социальным статусом – 80%. В развивающихся странах распространенность ЦМВ-инфекции еще более высока – 80% детей и почти все взрослое население. Среди беременных специфические антитела к ЦМВ определяются у 40% в экономически развитых и практически у 100% в развивающихся странах [71, 86, 176]. В России частота инфицирования ЦМВ официально не регистрируется и широкомасштабных популяционных работ по изучению ее распространенности не проводилось, поэтому судить о серопревалентности можно только по отдельным исследованиям. Так, по мнению ряда авторов, общепопуляционная распространенность ЦМВ-инфекции в РФ колеблется от 32 до 94,7% [31, 34, 61].

Первичная ЦМВ-инфекция во время беременности, когда серонегативная беременная впервые инфицируется ЦМВ и происходит сероконверсия, встречается в 1–2% случаев [114]. Однако эта ситуация наиболее опасна в отношении внутриутробной передачи инфекции плоду. Еще около 13–14% серопозитивных женщин подвержены во время беременности вторичной инфекции, которая может представлять собой как активацию латентной инфекции (рецидив), так и реинфекцию новым штаммом вируса [71, 114]. ЦМВ-инфекция – самая распространенная из выявленных к настоящему времени врожденных инфекций и хорошо известная причина патологии плода и новорожденного [119]. Число случаев внутриутробной передачи ЦМВ колеблется в пределах 0,2–2,2%, в среднем составляя 1% в популяции. Интранатальное и постнатальное инфицирование в течение первых 6 мес. жизни встречается еще у 1–15% всех новорожденных [100]. Наиболее часто внутриутробное инфицирование плода происходит при первичной ЦМВ-инфекции у беременных – в 30–40% случаев [99]. ЦМВ-инфекция передается плоду трансплацентарно, при первичном инфицировании плацентарной ткани с последующим проникновением вируса в амниотические клетки. В дальнейшем плод заглатывает инфицированные околоплодные воды. Передача ЦМВ плоду возможна с одинаковой частотой в любом триместре беременности, возрастая по мере увеличения ее срока [99, 100, 117]. У 90–95% новорожденных внутриутробная ЦМВ-инфекция протекает бессимптомно. Таким образом, клинические проявления при рождении имеются только у 5–10% внутриутробно инфицированных детей и чаще всего характеризуются гепатоспленомегалией (75%), петехиями (65–80%), задержкой роста (70%), желтухой (65%), микроцефалией (45–50%) и перивентрикулярной кальцификацией головного мозга (45%). В связи с высоким тропизмом ЦМВ к центральной нервной системе у 70–90% таких детей в дальнейшем возможны тяжелые отдаленные последствия: потеря слуха, нарушение зрения, задержка умственного развития и церебральный паралич. Вероятность развития тяжелых форм заболевания значительно возрастает при первичной ЦМВ-инфекции у матери, особенно если вирус попадает к плоду в первой половине беременности.

Смертность при тяжелых формах заболевания составляет 30%. Тем не менее большинство детей, инфицированных ЦМВ внутриутробно и родившихся без клинических проявлений заболевания, развиваются абсолютно нормально [84, 117, 140, 167, 169, 173].

Цитомегаловирусная инфекция является одной из самых распространенных врожденных инфекций [159]. Однако в настоящее время скрининговое обследование беременных на ЦМВ не рекомендуется ни одной государственной программой. Это связано с тем, что данное заболевание не отвечает критериям эффективного скрининга. У подавляющего большинства новорожденных с врожденной ЦМВ-инфекцией (90–95%) заболевание протекает бессимптомно и дальнейшее развитие происходит абсолютно нормально. Также эффективность проведения рутинной диагностики во время беременности сомнительна. В первую очередь, эти действия направлены на выявление серонегативных пациенток, но из-за высокой распространенности заболевания среди взрослого населения это влечет большие экономические затраты. Также выявление первичного инфицирования во время беременности или реактивации вируса может быть затруднительным [148]. Кроме этого, внутриутробное инфицирование может наблюдаться как при первичной, так и при рецидивирующей ЦМВ-инфекции у матери, и оценить риск передачи вируса плоду и тем более развитие у него клинически выраженных форм заболевания в каждом конкретном случае чрезвычайно сложно.

В настоящее время нет рекомендованных методов лечения первичной или рецидивирующей ЦМВ-инфекции во время беременности. Исключение составляют крайне редко встречающиеся тяжелые формы заболевания (пневмония, гепатит, миокардит, менингоэнцефалит) у пациенток с иммунодефицитными состояниями. При этом применяется специфическая химиотерапия ганцикловиром, фоскарнетом, цидофовиром [107, 168]. Проведено небольшое количество исследований по применению цитомегаловирусного гипериммунного глобулина для предотвращения вертикальной передачи ЦМВ у женщин с подтвержденной первичной ЦМВ-инфекцией. Однако данные

исследования носят нерандомизированный характер, а опыт применения препарата настолько мал, что рекомендовать его для практического использования пока невозможно [75, 80, 126].

На сегодняшний день основным направлением в борьбе с ЦМВ-инфекцией стало создание вакцин для активной и пассивной иммунизации, однако пока эти разработки находятся на этапе клинических исследований [132, 144, 159]. По мнению международной рабочей группы по вопросам врожденной цитомегаловирусной инфекции, следует рассмотреть вопрос о введении тотального скрининга на цитомегаловирус в неонатальном периоде, чтобы обеспечить раннее выявление новорожденных с врожденной ЦМВ-инфекцией, что в свою очередь позволит при необходимости осуществлять раннюю диагностику и лечение нейросенсорной тугоухости и задержки развития. Тотальный скрининг беременных для диагностики первичной ЦМВ-инфекции в настоящее время не рекомендуется [142]. Более эффективным инструментом в борьбе с врожденной ЦМВ-инфекцией, применяемой во многих странах, является санитарно-просветительская работа [131, 142, 164]. Следует информировать медицинских работников и всех беременных женщин о врожденной ЦМВ-инфекции и методах ее профилактики. К ним относятся тщательное мытье рук и рекомендации избегать контактов с различными биологическими секретами, в частности, слюной и мочой. Соблюдение гигиенических мер особенно важно для тех, кто работает или находится в постоянном контакте с детьми, у которых часто может при бессимптомном течении ЦМВ-инфекции выделяться вирус в окружающую среду. В работе С. Vauloup-Fellous и соавт. была подтверждена эффективность санитарно-гигиенических мероприятий. В этом исследовании 2500 серонегативных женщин до 12 недель беременности были проинструктированы о правилах поведения, предотвращающих инфицирование ЦМВ. Частота сероконверсии у этих беременных к 36 неделям беременности составила всего 0,2% [164].

1.7 Вирус простого герпеса 1 и 2 типов

Генитальный герпес – рецидивирующее вирусное заболевание, для которого характерна пожизненная персистенция. Идентифицировано два серотипа вируса простого герпеса (ВПГ) – ВПГ-1 и ВПГ-2. Большинство случаев (70–80%) генитального герпеса вызывается ВПГ-2. Однако в 20–30% случаев эта инфекция может обуславливаться ВПГ-1 [5]. Распространенность ВПГ-2-инфекции в популяции колеблется в пределах 7–40% и в среднем составляет около 20%. Однако только у 5% инфицированных имеются клинические проявления генитального герпеса, в остальных случаях он протекает субклинически или бессимптомно. В последние годы частота генитального герпеса значительно увеличилась [81]. По данным исследований американских ученых, 30 млн. взрослых в США страдают рецидивирующим генитальным герпесом, и каждый год регистрируется еще примерно 500 тыс. новых случаев инфицирования [101, 171]. По оценкам ВОЗ, во всём мире вирусом ВПГ-1 инфицированы около 3,7 млрд. человек в возрасте до 50 лет (67% населения), а ВПГ-2 – 417 млн. человек [10]. Специфические антитела к ВПГ-2 в США выявляются в среднем у 20–30% беременных, т.е. у каждой четвертой женщины [93, 171]. Подобной государственной статистики в РФ не ведется, но по данным отдельных российских ученых, серопозитивны к ВПГ-2 до 31% беременных. В Российской Федерации обязательная регистрация случаев генитального герпеса проводится с 1993 года, однако данные по заболеваемости не публикуются в официальных статистических материалах Росстата и Роспотребнадзора [54]. По данным ряда российских авторов, в нашей стране заболеваемость генитальным герпесом находится в пределах 12–15 случаев на 100 тыс. населения [28, 39, 56]. При этом в США заболеваемость составляет 200 случаев на 100 тыс., в странах Западной Европы около 80 случаев [121, 134]. По мнению А.А. Хрянина, такой низкий показатель заболеваемости в России может быть связан с дефектами регистрации [59, 60].

Герпетическая инфекция, как правило, протекает доброкачественно, однако

может приобретать и крайне тяжелые формы, особенно если она развивается на фоне иммунодефицитного состояния, приобретенного или физиологического, как это происходит в случае с беременными и новорожденными. И именно это обстоятельство определяет особый интерес к проблеме генитального герпеса во время беременности.

Инфицирование новорожденного ВПГ от матери происходит достаточно редко и, по последним данным, составляет примерно 1 (0,02%) случай на 5000 родов, т.е. сотые доли процента. Параллельно с общим увеличением инфицированности населения ВПГ-2 происходит возрастание частоты и неонатального герпеса. В США зарегистрированная заболеваемость составляет 20–60 случаев на 100 тыс. живорожденных [10, 108, 149], что значительно выше, чем в Великобритании, Австралии и Японии (в среднем 1,5–4 случая на 100 тыс. живорожденных). Отличия в статистике могут частично отражать различия в системах отчетности, в серопревалентности каждого серотипа ВПГ (HSV), в акушерской практике и в сексуальном поведении [10]. Оба серотипа – HSV-1 и HSV-2 – могут вызвать неонатальную инфекцию. В США приблизительно 70% случаев обусловлено ВПГ-2, в то время как в Австралии, Великобритании и Японии HSV-1 вызывает более 50% инфекций [10, 108, 149].

Аntenатальное инфицирование ВПГ-2 встречается крайне редко – примерно в 5% случаев. Обычные его проявления: поражение кожи, хориоретинит и поражение ЦНС (микро- или гидроцефалия). Внутриутробное инфицирование на поздних сроках беременности проявляется ранним развитием клинической картины неонатальной инфекции (первые сутки) у детей даже в том случае, если родоразрешение проводилось путем кесарева сечения. Имеются предположения, что внутриутробная инфекция, развивающаяся чаще всего на фоне вiremии при первичном генитальном герпесе во время беременности, может стать причиной самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода. Однако точно установить риск развития этих осложнений на основе нескольких достоверно описанных в литературе случаев не представляется возможным. Редко наблюдается и восходящий путь

инфицирования плода при преждевременном разрыве плодных оболочек [5].

В подавляющем большинстве случаев инфицирование новорожденного происходит при его прохождении по родовому каналу (85%), при этом передача инфекции возможна как при наличии очагов повреждения в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса [10, 73, 74, 123].

Наконец, возможно и постнатальное инфицирование новорожденного при наличии активных герпетических проявлений у матери и медицинского персонала, хотя это встречается достаточно редко (5–10%) [10, 102].

Неонатальная инфекция проявляется в трех клинических формах: локальная с поражением кожи и слизистых, локальная с поражением ЦНС (энцефалиты), диссеминированная. Повреждения кожи и слизистых представляют собой наиболее частую, но и наиболее легкую форму неонатального герпеса. Однако при отсутствии лечения возможно прогрессирование заболевания с развитием тяжелых осложнений. При энцефалите смертность при отсутствии терапии составляет более 50%. При диссеминированной форме неонатального герпеса в патологический процесс обычно вовлекаются сразу несколько органов: печень, легкие, кожа, надпочечники. Смертность при этой форме крайне высока – 90%. Терапия ацикловиром позволяет значительно улучшить прогноз, но, несмотря на проводимое лечение, риск отдаленных неврологических нарушений остается достаточно высоким [103, 146, 149].

Рутинное серологическое обследование беременных на наличие антител к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) также не регламентировано ни в одной стране мира, но на практике такие исследования проводятся и в Российской Федерации, и за рубежом. Несмотря на крайне высокую распространенность вируса, инфицирование новорожденного встречается крайне редко. Однако учитывая тяжесть проявлений неонатального герпеса и неблагоприятный прогноз для новорожденного, разработка рациональных подходов к диагностике, лечению и в особенности к профилактике этого крайне серьезного заболевания остается весьма актуальной.

В соответствии с последними клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Великобритании и центра по контролю и профилактике заболеваний США, обследование всех беременных на ВПГ-1 и ВПГ-2 не рекомендуется [90, 151]. При этом американские специалисты отмечают, что серологические тесты могут быть предложены беременным, у которых в анамнезе не отмечено эпизодов заболевания герпетической инфекцией при наличии ВПГ-инфекции у партнера. Однако эффективность применения противовирусной терапии для профилактики передачи вируса не изучена [106, 146].

Оптимальный алгоритм профилактики внутриутробного инфицирования у беременных с симптомами герпетической инфекции представляется следующим образом: при наличии клинических проявлений заболевания у беременной (первичное инфицирование или рецидивирующее течение инфекции) необходимо проведение стандартной противовирусной терапии (как правило, ацикловиром). Так как в подавляющем большинстве случаев инфицирование новорожденного происходит при его прохождении по родовому каналу (85%), в случае первичного инфицирования в течение 6 недель до родов или при наличии клинических проявлений инфекции непосредственно перед родами, рекомендуется оперативное родоразрешение путем кесарева сечения, что достоверно снижает риск интранатального инфицирования.

Также особое место в профилактике внутриутробной ВПГ-инфекции отводится санитарно-просветительской работе. В случае если беременная не имела в анамнезе эпизодов герпетической инфекции, рекомендуется воздерживаться от половых контактов в III триместре беременности с партнерами, потенциально инфицированными ВПГ.

1.8 Хламидийная и гонококковая инфекции

Хламидийная инфекция – инфекционное заболевание, вызываемое граммотрицательной бактерией *Chlamydia trachomatis*. В большинстве случаев (до

90%) у женщин хламидиоз протекает бессимптомно [79]. При симптоматическом течении заболевания может развиваться цервицит, уретрит, проктит, фарингит. При этом наиболее частыми жалобами будут: патологические выделения из влагалища (часто гнойные), дизурия, боли в нижних отделах живота, диспареуния. В случае длительной персистенции возбудителя могут развиваться такие осложнения, как воспалительные заболевания органов малого таза, перигепатит, бесплодие, эктопическая беременность, конъюнктивит, реактивный артрит и пр. [17, 79]. Основным путем передачи инфекции является половой, однако не пролеченная во время беременности хламидийная инфекция может приводить к вертикальной передаче *Chlamydia trachomatis*, что, в свою очередь, вызывает конъюнктивит, пневмонию, фарингит у новорожденных [50]. Отдельно стоит отметить, что вероятность передачи возбудителя плоду достаточно высока и может достигать 50%.

Согласно данным ВОЗ, хламидиоз является самой распространенной бактериальной ИППП, а пациенты с этой инфекцией часто коинфицированы гонореей. По оценкам, ежегодно 131 мил. человек заболевают хламидиозом [30]. По статистике ECDC, в среднем заболеваемость в Европе составляет 185 случая на 100 тыс. населения. При этом странами с самыми высокими показателями являются: Исландия (662 случая на 100тыс.), Дания (594), Норвегия (501), Великобритания (351). Заболеваемость женщин выше, чем мужчин: 240 случаев на 100 тыс. против 180. Частота вертикальной передачи инфекции в Европе не превышает 1% (44 случая от общего числа заболевших (n=60274)). Больше половины всех случаев заболевания хламидиозом в ЕС регистрируются в Великобритании. Скорее всего, это связано с применяемой ими с 2008 года скрининговой программой обследования молодежи в возрасте 15–24 года, а наибольшая частота хламидиоза отмечается именно в возрастной группе 20–24 года [78].

В США заболеваемость хламидийной инфекцией в несколько раз выше, чем в Европе. По последним данным CDC, в 2016 году было зарегистрировано 1598354 случая (497,3 случая на 100 тыс. населения), при этом заболеваемость

среди женщин составила 657 случаев на 100 тыс. Наиболее часто хламидиоз диагностировался в возрастной группе 20–24 года (2664 случая на 100 тыс.). Частота выявления хламидиоза в возрастной группе 0–4 года составила 3 случая на 100 тыс. [153].

В Российской Федерации хламидиоз относится к заболеваниям, подлежащим обязательной регистрации. По данным Росстата, заболеваемость хламидиозом в РФ имеет выраженную тенденцию к снижению: 95,9 случаев на 100 тыс. населения в 2005 году, 35,3 случая на 100 тыс. населения в 2016 году [27]. Таким образом, частота хламидиоза в России в 5 раз ниже, чем в Европе, и в 14 раз ниже, чем в США. Трудно предположить, что такие различия связаны с более налаженной диагностикой и лечением. Скорее всего, это является результатом дефектов в регистрации ИППП в России, а также с неоптимальными методами лабораторной диагностики.

Гонококковая инфекция – инфекционное заболевание, вызываемое грамотрицательным диплококком *Neisseria gonorrhoeae*. Случаи гонореи подлежат обязательной регистрации при выявлении на территории РФ.

Достаточно часто инфекционный процесс может протекать бессимптомно (10–20% случаев у мужчин, до 50% случаев у женщин). При неосложненной гонококковой инфекции у женщин наиболее частыми клиническими проявлениями являются выделения из влагалища, дизурия, боли в нижних отделах живота, диспареуния, боли и выделения из прямой кишки. При осложненном течении могут развиваться абсцесс бартолиниевых желез, эндометрит, сальпингит, тубовариальный абсцесс, перигепатит, пельвиоперитонит, эктопическая беременность, бесплодие. Основной путь передачи гонококковой инфекции – половой [57]. Однако при наличии гонореи у беременной к моменту родов возможна реализация вертикальной передачи. В этом случае у новорожденных возможно развитие уретрита, вагинита, конъюнктивита, фарингита, проктита.

Гонорея является одной из наиболее распространенных ИППП. По оценкам ВОЗ, ежегодно 78 миллионов человек заболевают гонореей [30].

Распространенность гонококковой инфекцией значительно варьируется между странами.

По статистике ECDC, в среднем заболеваемость в Европе составляет 18,8 случаев на 100 тыс. населения. При этом странами с самыми высокими показателями являются: Великобритания (61 случай на 100тыс.), Ирландия (41), Дания (35), Исландия (29) и Норвегия (21). Заболеваемость женщин в три раза ниже, чем мужчин: 9,5 случаев на 100 тыс. против 30 [97].

В США заболеваемость гонококковой инфекцией имеет тенденцию к росту и в несколько раз превышает заболеваемость в ЕС: в 2012 году показатель заболеваемости составлял 107 случаев на 100 тыс. населения, а в 2016 году уже 146 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость женщин в два раза превышает заболеваемость у мужчин (657 случаев на 100 тыс. среди женщин против 330 у мужчин). Наиболее часто гонорея диагностировалась в возрастной группе 20–24 года (2664 случая на 100 тыс.). Частота выявления гонококковой инфекции в возрастной группе 0–4 года составила 3 случая на 100 тыс. [96].

По данным Росстата, заболеваемость гонореей, так же как и хламидиозом, с каждым годом снижается: 71,5 случаев на 100 тыс. населения в 2005 году, 14,4 случая на 100 тыс. населения в 2016 году. Мужчины заболевают практически в четыре раза чаще женщин: 23,8 случая на 100 тыс. против 6,2. Таким образом, частота регистрации гонококковой инфекции примерно соответствует европейской [27].

Подход к скрининговой диагностике инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* у беременных, неоднозначен. Рутинное обследование на гонорею и хламидиоз проводится в некоторых странах Европы: Чехия, Эстония, Латвия, Литва, Польша, Словакия, Испания [78, 97]. В России, согласно законодательству, в I и III триместрах беременности производится микроскопия отделяемого женских половых органов на предмет обнаружения гонококка, указаний на необходимость выявления *S.trachomatis* при физиологическом течении беременности в приказе МЗ РФ №572н нет. Стоит отметить, что микроскопия в качестве диагностического теста имеет низкую

чувствительность и специфичность и не может использоваться в качестве метода скринирующей диагностики. В мировой практике для диагностики гонококковой инфекции с успехом применяются молекулярно-биологические методы исследований. Согласно последним рекомендациям центра по контролю и профилактике заболеваний США, обследованию на хламидиоз и гонорею подлежат все беременные женщины моложе 25 лет и женщины, относящиеся к группам риска (новый половой партнер, несколько половых партнеров, партнер с установленным ИППП) [151]. В Канаде обследованию подвергаются все беременные женщины [68]. В Великобритании обследование на хламидийную и гонококковую инфекцию не является обязательным, но настоятельно предлагается [67]. К тому же в разных регионах страны применяются специализированные программы по контролю заболеваемости гонореей и хламидиозом, основанные, в первую очередь, на эпидемиологической ситуации.

1.9 Вульвовагинальные инфекции и бактериальное носительство во влагалище

Вульвовагинальная инфекция (ВВИ) остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости. Ее наличие значительно повышает вероятность невынашивания беременности, риск внутриутробного инфицирования плода, а также развитие гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде, поскольку нижние отделы генитального тракта у таких пациенток являются резервуаром большого количества различных потенциально опасных микроорганизмов. Но если современные алгоритмы диагностики и лечения клинически выраженных форм ВВИ (кандидозный вульвовагинит, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит и т.п.) четко определены и эффективно применяются на практике, то вопрос о бессимптомно протекающих формах ВВИ (т.е. бактериальное носительство во влагалище) остается дискуссионным до настоящего времени. Прежде всего, это относится к проблеме вертикальной передачи инфекции от матери к плоду и новорожденному [41].

Бактериальное носительство условно-патогенных микроорганизмов является одной из наиболее частых форм инфекций влагалища. По различным данным эта патология встречается у 30–50% беременных женщин. Наиболее часто в генитальном тракте обнаруживаются такие УПМ, как стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, бактероиды и др. Наиболее частыми возбудителями перинатальных инфекций являются *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli* (около 70% от общего числа инфекционных заболеваний у новорожденных, подтвержденных микробиологически). В остальных случаях возбудителями являются другие виды стрептококков, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, энтеробактерии (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*), другие грамотрицательные кишечные палочки (кроме *E.coli*), *Haemophilus influenza* и пр. Реже встречаются такие возбудители, как *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenza* и *Candida spp.* [156, 158].

На сегодняшний день лидирующие позиции в структуре перинатальных инфекционных заболеваний занимают ранний неонатальный сепсис и внутриутробная пневмония. Частота раннего неонатального сепсиса сильно различается между странами и зависит в первую очередь от социально-экономических показателей региона. Так, в США данный показатель варьируется от 1 до 4 случаев на 1000 живорожденных в зависимости от региона и социальных слоев населения [155]. В 2018 году при поддержке UNICEF был опубликован отчет по причинам детской смертности во всех странах мира. Частота смертности новорожденных первого месяца жизни от пневмонии и сепсиса в России составила 1,8% и 6,3% соответственно. В странах Европы на долю пневмонии приходится 0–2,1% смертей, сепсиса 1,7–11%, в США и Канаде – 0,3–0,4% и 4,2–4,4% соответственно [115].

Ранний неонатальный сепсис характеризуется развитием симптоматики в течение первых 72 часов (3 суток) жизни новорожденного [156]. Мировые показатели частоты внутриутробной (врожденной) пневмонии также сильно колеблются и, по данным различных источников, составляют от 5 до 50 случаев на 1000 живорожденных. Наиболее частыми путями проникновения инфекции

являются гематогенный, восходящий и аспирационный. Интранатальное инфицирование осуществляется при прохождении плода по родовому каналу, обсемененному аэробными и анаэробными бактериями. Микроорганизмы, ответственные за инфекционную пневмонию и ранний неонатальный сепсис, как правило, идентичны. Это неудивительно, учитывая роль, которую играет в обоих процессах микрофлора желудочно-кишечного и мочеполового трактов матери.

Среди практически 400 000 случаев живорождений с 2006 по 2009 годы в США у 389 новорожденных была диагностирована ранняя неонатальная инфекция (0,98 случаев на 1000 живорожденных). В 43% случаев инфекция была ассоциирована с *Str.gr.B* (0,41 на 1000 живорожденных) и в 29% случаев с *E.coli* (0,28 на 1000 живорожденных). Большинство младенцев с *Str.gr.B*-инфекцией были доношенными (73%), в то время как 81% пациентов, у которых в роли возбудителя выступала *E.coli*, были рождены преждевременно. Коэффициент смертности в целом составлял 16% (отмечена обратная зависимость со сроком гестации: 54% – в 22–24 недели, 30% – в 25–28 недель, 12% – в 29–33 недели и 3% – в 37 и более недель. 9% младенцев с *Str.gr.B*-ассоциированным сепсисом и 33% детей с сепсисом, вызванным *E.coli*, погибли, однако после корректировки по гестационному сроку риск смерти не был значительно выше у детей с *E.coli*-ассоциированным сепсисом, по сравнению с сепсисом, связанным с *Str.gr.B*-инфекцией [158]. Несмотря на то, что *Str.gr.B* остаются наиболее частыми возбудителями ранней неонатальной инфекции, изложенные выше данные подтверждают, что *E.coli* выходит на первый план как главный патоген, связанный с ранней инфекцией у недоношенных детей и детей с низкой и экстремально низкой массой тела.

По данным российских исследователей, частота обнаружения *Streptococcus agalactiae* у беременных составляет 3–7,5%, а *Escherichia coli* – 5–30% [4, 38, 49]. При этом общемировые показатели частоты обнаружения у беременных таких микроорганизмов, как *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli*, имеют существенные отличия в зависимости от региона (таблица 1.1) [113].

Таблица 1.1 – Мировые показатели носительства *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli* во влагалище у беременных

	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Escherichia coli</i>
США, Канада	19,7% (16,7–26,7%)	12,7% (0–29,5%)
Европа	19,0% (16,1–22,0%)	13,4% (3,1–51,2%)
Юго-Восточная Азия	11,1% (6,8–15,3%)	5,3% (0–25,8%)
Африка	22,4 (18,1–26,7%)	36% (9,1–46,5%)

Эффективным методом профилактики вертикальной передачи инфекции является интранатальное введение антибиотиков роженицам. Однако для этого необходимо предварительное обследование всех беременных женщин в III триместре (35–37 недель) на бактериальное носительство во влагалище. В настоящее время в мире не существует единого подхода к решению этого вопроса. Учитывая высокий риск интранатального инфицирования стрептококками группы В с развитием ряда тяжелых перинатальных осложнений, в США, Канаде и ряде европейских стран в 35–37 недель беременности производится рутинное микробиологическое исследование отделяемого влагалища и, в случае подтверждения бактериального носительства, интранатальная антибиотикопрофилактика вертикальной передачи инфекции [64, 67, 68, 72, 98, 135]. Клинические протоколы по профилактике *Streptococcus agalactiae*-ассоциированных заболеваний у новорожденных были приняты в США в 1996 году. В результате частота развития тяжелых форм ранних неонатальных стрептококковых инфекций снизилась с 2–3 случаев до 0,77–1 случаев на 1000 живорожденных [85].

В то же время в ряде других развитых стран (Великобритания, Дания, Нидерланды) такая тактика (ввиду неподтвержденной экономической эффективности) не получила государственной поддержки [152]. В Великобритании обследование на носительство стрептококков группы В и при необходимости антибиотикопрофилактика в родах проводится только среди беременных групп риска: рождение ребенка со стрептококковой инфекцией в

анамнезе, случайное обнаружение стрептококков группы В во время беременности (при культуральном исследовании мочи или влагалищного отделяемого), преждевременные роды, длительный безводный промежуток, подозрение на инфекционное заболевание у матери (в том числе хориоамнионит), гипертермия у матери [67]. Отсутствует рутинный скрининг беременных на носительство *Streptococcus agalctiae* и в Юго-Восточной Азии, однако там это очевидно связано с низкой распространенностью этого возбудителя [152].

В России отсутствует официальная регистрация СГВ-инфекций и нет клинических рекомендаций по их профилактике. Действующие нормативные документы по оказанию медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» регламентируют проведение антибиотикопрофилактики в родах при выявлении стрептококка группы В, но не определяют алгоритм и методы диагностики колонизации и/или инфекции, вызванных СГВ. Отсутствие регистрации СГВ-инфекции у беременных и новорожденных не дает представлений о реальной значимости этой проблемы в нашей стране. В 2017 году Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» были опубликованы клинические рекомендации «Микробиологическая диагностика инфекций, вызванных стрептококком группы В у беременных и новорожденных» [40]. Этот документ устанавливает единые требования к выполнению микробиологической диагностики инфекций беременных и новорожденных, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы В для медицинских организаций Российской Федерации, однако не регламентирует порядок скринингового обследования беременных. В целом, данный документ идентичен зарубежным аналогам, но стоит еще раз отметить, что он разработан в первую очередь для врачей лабораторной службы.

Еще более сложная ситуация складывается с тактикой ведения беременных с носительством во влагалище *Escherichia coli*. Несмотря на большое количество научных работ, подтверждающих значимость этого возбудителя в развитии тяжелых инфекционных заболеваний у новорожденных (в особенности

недоношенных), в мире пока не существует общепринятых скрининговых программ по антенатальному выявлению носительства *Escherichia coli* в родовых путях беременных пациенток и профилактике вертикальной передачи инфекции [129, 138].

Таким образом, окончательное решение вопроса о целесообразности скрининга беременных на носительство во влагалище стрептококков группы В и *Escherichia coli* очевидно потребует дополнительных многоцентровых эпидемиологических и социально-экономических исследований.

В итоге базовый скрининг беременных на инфекции в РФ включает 8 позиций, что существенно больше, чем в США и Великобритании (5 и 4 соответственно) (таблица 1.2). Если учесть к тому же в два раза большую кратность обследования в РФ, то общий объем проводимых исследований становится в 3–4 раза больше, чем в США и Западной Европе, что влечет за собой значительное возрастание экономических затрат. При этом коэффициент младенческой смертности в РФ (6,8 смертей на 1000 живорожденных) остается существенно большим, чем в США (5,8‰), Великобритании (4,3‰), Германии (3,4‰), Франции (3,2‰).

Таблица 1.2 – Скрининг беременных на инфекции в России в мире

	Россия	США	Великобритания
TORCH – серология, кровь			
Сифилис	+ (I и III тр.)	+ (I тр.)	+ (I тр.)
ВИЧ	+ (I и III тр.)	+ (I тр.)	+ (I тр.)
Краснуха	+ (I и III тр.)	+ (I тр.)	+ (I тр.)
Гепатит В	+ (I и III тр.)	+ (I тр.)	+ (I тр.)
Гепатит С	+ (I и III тр.)	–	–

Продолжение таблицы 1.2

Токсоплазмоз	+	–	–
	(I и III тр.)		
Вульвовагинальные и цервикальные инфекции			
C.albicans	+	–	–
	(I и III тр.)		
Streptococcus gr.B	–	+	–
		(35-37нед.)	
N.gonorrhoeae	+	–	–
	(I и III тр.)		

Таким образом, оптимизация существующих подходов к скринингу беременных на инфекции и совершенствование методов профилактики внутриутробного инфицирования являются одними из наиболее актуальных проблем современного акушерства и перинатологии.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач исследование было разделено на несколько этапов. На первом этапе (ретроспективное многоцентровое когортное исследование) был проведен анализ медицинской документации амбулаторного наблюдения 902 беременных, обратившихся к врачу акушеру-гинекологу в разных районах г. Москвы (государственные бюджетные учреждения (женские консультации – ЖК) – 581 пациентка, частные медицинские центры – 321 пациентка). В результате был установлен спектр проводимого скринингового обследования беременных, структура выявляемых инфекций и применяемые методы клинико-лабораторного обследования.

Вторым этапом (ретроспективное когортное исследование) стал анализ медицинской документации (истории развития 321 новорожденного) наблюдавшихся на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с целью уточнения частоты реализации различных форм внутриутробной инфекции и спектра выявляемых возбудителей.

На третьем этапе (проспективное исследование) у 800 беременных, находившихся на амбулаторном наблюдении в лечебно-диагностическом отделении Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского университета, был проведен скрининг на бактериальное носительство во влагалище в III триместре беременности. В дальнейшем проведено клиническое наблюдение за течением беременности и родов у пациенток, родоразрешение которых осуществлялось в родильных отделениях клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Таким образом, всего в данное исследование было включено 2023 пациентов, из них 1702 – беременные и 321 – новорожденные.

2.1 Общая характеристика пациентов и методов исследования I этапа

Для выполнения данного этапа было проведено ретроспективное многоцентровое когортное исследование. Объектом исследования являлись пациентки (n=902), впервые обратившиеся к акушеру-гинекологу в период с 2014 по 2016 гг. в связи с постановкой на учет по беременности в различных государственных и коммерческих медицинских учреждениях г. Москвы. Сбор данных осуществлялся на основании изучения амбулаторных карт пациенток. Полученные данные вносились в специально разработанную карту, включающую социально-демографические характеристики (возраст, национальность, занятость, семейное положение), акушерско-гинекологический анамнез, данные клинико-лабораторных исследований, проводимых при постановке на учет по беременности (т.е. при первой явке к акушеру-гинекологу), и диагноз после обследования.

Исследование проводилось на базе четырех медицинских учреждений: две государственные женские консультации и две коммерческие клиники. Клиники подбирались по территориальному принципу, чтобы охватить различные округа Москвы для получения более достоверных результатов в отношении распространенности заболеваний (рисунок 2.1). Женская консультация № 3 (городская клиническая больница имени С.П. Боткина, филиал № 2 «Родильный дом с женскими консультациями») находится в центральном административном округе Москвы на границе с юго-восточным, женская консультация №2 (городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы, филиал женская консультация № 2) – в северном административном округе, причем в «спальной» его части. Коммерческая клиника «ЛМС» (ООО «ЛМС», филиал «Фрунзенская») также находится в центральном административном округе, однако основной контингент ее пациенток обслуживается в этом учреждении в рамках программ добровольного медицинского страхования, то есть только работает в ЦАО, а проживает в разных районах Москвы и Подмосковья. Коммерческая клиника

«Доктор Озон» (ООО «Клиника современной озонотерапии») располагается в юго-западном административном округе. Выбор амбулаторных карт осуществлялся случайным образом.

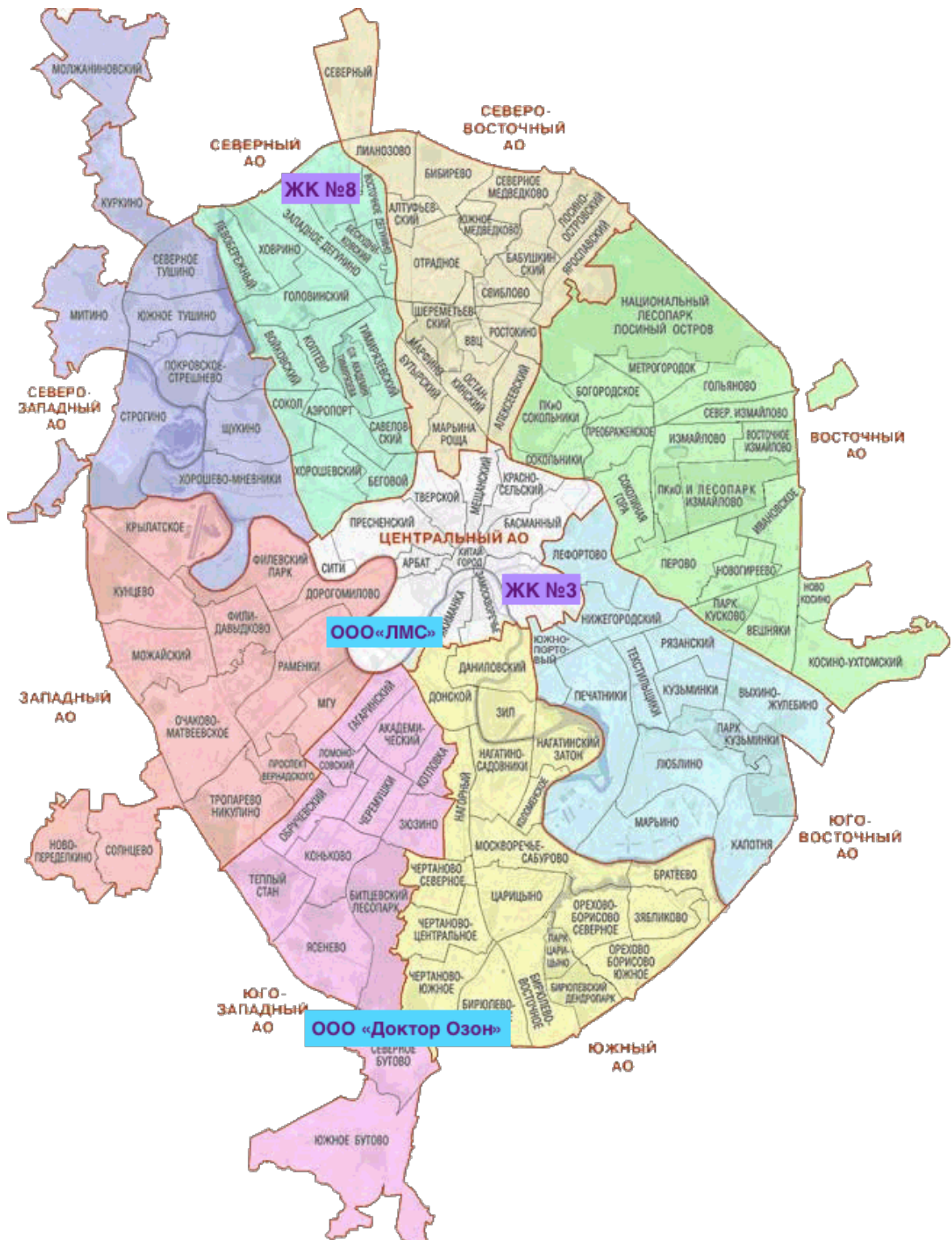


Рисунок 2.1 – Местоположение медицинских организаций

В целом рассматриваемые группы оказались достаточно однородны (таблица 2.1). Средний возраст пациенток составил $29,5 \pm 4,9$ лет в диапазоне от 17 до 45 лет. Подавляющее большинство из них по национальности русские (89,4%), замужем – 79%. При изучении социального статуса обследованных следует отметить достаточно высокий образовательный ценз: 82,5% пациенток закончили высшие учебные заведения, и занятость – 76,3% работают. Таким образом, социально-экономический статус беременных, включенных в исследование, можно оценить как достаточно высокий. Самый значительный показатель высшего образования и наличия постоянной работы оказался у пациенток коммерческой клиники «ЛМС», что можно объяснить тем, что медицинские услуги в этой группе оплачивались работодателем в рамках добровольного медицинского страхования.

Таблица 2.1 – Основные социально-демографические характеристики

	ЖК №3	ЖК №2	ООО «ЛМС»	ООО «Доктор Озон»	Общий показатель
Количество обследованных	211	370	170	151	902
Средний возраст	29,5	28,8	30	30,6	29,5
Образование					
среднее/среднее	21%	16,3%	-	17,3%	14,3%
неоконченное	3%	3,7%	-	6,7%	3,2%
высшее	76%	80%	100%	76%	82,5%
Занятость					
работает	72,5%	73,5%	99,3%	66%	76,3%
Семейное положение					
замужем	67,3%	78,4%	95,6%	81,5%	79%

Результаты анализа анамнестических данных представлены в таблице 2.2. При изучении акушерского анамнеза было установлено, что среди обследованных

всех групп преобладали повторнобеременные повторнородящие – 46,8% и первобеременные пациентки – 38,7%.

Таблица 2.2 – Генеративная функция, возраст начала половой жизни, перенесенные генитальные инфекции в анамнезе

	ЖК №3	ЖК №2	ООО «ЛМС»	ООО «Доктор Озон»	Общий показатель
Генеративная функция					
первобеременные	79 (37,4%)	135 (36,5%)	83 (48,8%)	50 (33,1%)	349 (38,7%)
повторнобеременные первородящие	39 (18,5%)	41 (11,1%)	23 (13,5%)	26 (17,2%)	131 (14,5%)
повторнобеременные повторнородящие	93 (44%)	194 (52,4%)	64 (37,6)	75 (49,7%)	422 (46,8%)
Средний возраст начала половой жизни					
	18,4	17,9	17,7	18,3	18,1
Генитальные инфекции в анамнезе					
отрицает	162 (76,8%)	356 (96,2%)	109 (64,1%)	117 (77,5%)	763 (84,6%)
подтверждает	49 (23,2%)	14 (3,8%)	61 (35,8%)	34 (22,5%)	139 (15,4%)

Анализ данных о половой жизни показал, что средний возраст начала половой жизни оказался идентичен во всех четырех группах и в среднем составил 18,1 лет.

Подавляющее большинство пациенток (n=763) отрицало наличие каких-либо генитальных инфекций в анамнезе – 84,6%. Среди перенесенных инфекций были отмечены: бактериальный вагиноз (n=71), кандидозный вульвовагинит (n=62), трихомоноз (n=5), хламидиоз (n=14), кондиломы вульвы (n=6), генитальный герпес (n=5), гонорея (n=1), сифилис (n=2). При этом наиболее часто о перенесенных инфекциях сообщали в группе ООО «ЛМС» – 35,8% (n=61), то

есть каждая третья беременная. В группе ЖК №3 и ООО «Доктор Озон» подтверждали наличие генитальных инфекций в анамнезе 23,2% (n=49) и 22,5% (n=34) соответственно. Самый низкий уровень распространенности генитальных инфекций по результатам сбора анамнеза был отмечен в группе ЖК №2 – 3,8% (n=14).

2.2 Общая характеристика пациентов и методов исследования II этапа

Второй этап основывается на ретроспективном когортном исследовании. Объектом наблюдения являлись новорожденные, поступившие в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных Университетской клинической больницы №2 Сеченовского университета. Сбор данных осуществлялся на основании анализа медицинской документации (история развития новорожденного) пациентов, находившихся на лечении в ОРИТН. Всего в 2016 году в вышеуказанном отделении был пролечен 321 пациент. Первичное клинико-лабораторное обследование новорожденных при поступлении в отделение включало в себя: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с исследованием уровня С-реактивного белка, рентгенография органов грудной клетки, общий анализ мочи, микробиологическое исследование мекониальных масс и отделяемого зева, а также ПЦР-скрининг на цитомегаловирус, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, вирусы простого герпеса I и II типов. Материалом для проведения ПЦР служили моча и отделяемое зева. Структура обследования, проведенного у новорожденных, представлена в таблице 2.3.

Забор биологического материала для бактериологического исследования (меконий, отделяемое зева) производился строго в течение первых трех суток жизни для исключения нозокомиальной инфекции. Забор осуществлялся стерильным ватным тампоном. Затем тампон помещался в стерильную пробирку в транспортную среду (среда Эймса).

Таблица 2.3 – Основные характеристики новорожденных, находившихся на лечении в ОРИиТН

Срок гестации	<28 недель	28-32 недели	32-36 недель	>37 недель	Общий показатель
Количество человек	5 (1,6%)	21 (6,5%)	169 (52,6%)	126 (39,3%)	321
Пол					
Мужской	2	9	96	69	176
Женский	3	12	73	57	145
Масса при рождении (г)	763,6	1537,4	2188	3223,7	
Рост при рождении (см)	32	41,1	44,6	50,1	
Оценка по шкале Апгар					
на 1-й минуте	4	4,7	6,2	6,7	
на 5-й минуте	5,4	5,9	7	7,4	

Культуральное исследование биоматериала проводилось на базе межклинической бактериологической лаборатории Клинического центра Сеченовского университета. В качестве среды для культивирования использовали 5% кровяной колумбийский агар (Oxoid, Великобритания), агар с гретой кровью, Сабуро агар. Для выявления облигатных анаэробов использовали бруцеллагар (Becton, Dickinson, USA) с добавлением 5% крови, витамина К и гемина. Видовая идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялась методом прямого белкового профилирования с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии, серии FLEX, Bruker Daltonic GmbH, Германия.

Наиболее частыми причинами госпитализации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии были: церебральная ишемия (n=135), врожденная пневмония (n=66), синдром дыхательных расстройств (n=58), внутриутробная инфекция (n=57) и врожденные пороки развития (n=35). Среди других состояний отмечены: аспирационный синдром (n=9), гемолитическая болезнь новорожденных (n=7), транзиторное тахипноэ (n=5), желудочное

кровотечение (n=3), родовая травма (n=3), тяжелая асфиксия (n=2), конъюгационная желтуха (n=2), внутрижелудочковое кровоизлияние (n=1), субарахноидальное кровоизлияние (n=1).

Учитывая критерии недоношенности ВОЗ, в соответствии с гестационным сроком все новорожденные были условно разделены на четыре подгруппы (таблица 2.4): своевременные роды (37 недель и более), умеренно или незначительно преждевременные роды (32–36 недель), значительно преждевременные роды (28–32 недели), крайне преждевременные роды (менее 28 недель).

Таблица 2.4 – Основные характеристики новорожденных с инфекционной патологией

Срок гестации	<28 недель	28–32 недели	32–36 недель	>37 недель	Общий показатель
Количество человек	5 (4%)	13 (11%)	54 (44%)	51 (41%)	123
Пол					
Мужской	2	5	30	31	68
Женский	3	8	24	20	55
Масса при рождении (г)	763,6	1392,3	2204	3181,6	
Рост при рождении (см)	32	39,9	44,5	49,8	
Оценка по шкале Апгар					
на 1-й минуте	4	4,7	6,2	6,7	
на 5-й минуте	5,4	5,9	7	7,4	

Наибольшее количество новорожденных оказалось в группах с гестационным сроком 32–36 недель и 37 и более недель (169 и 126 человек соответственно). Средний балл по шкале Апгар на 1-й минуте в этих подгруппах составил 6,2 и 7 соответственно, на 2-й минуте 6,7 и 7,4 соответственно. Средний вес новорожденных в подгруппе 32–36 недель составил 2188 грамм (min = 1280 г,

max = 3200 г), в группе 37 недель и более – 3223,7 грамма (min = 1810 г, max = 5050 г).

Из 321 пациента для дальнейшего исследования, а именно определения спектра основных возбудителей, были выделены новорожденные с инфекционной патологией (n=123), включающей в себя врожденную пневмонию и внутриутробную инфекцию (без упоминания о пневмонии). Основные характеристики группы новорожденных с инфекционной патологией представлены в таблице 2.5. Наибольшее количество новорожденных оказалось в группах с гестационным сроком 32–36 недель и 37 и более недель (54 и 51 чел. соответственно). Отдельно хотелось бы отметить, что среди новорожденных с неинфекционной патологией не было ни одного пациента с гестационным возрастом менее 28 недель. Средний балл по шкале Апгар на 1-й минуте в этих группах составил 6,2 и 7 соответственно, на 2-й минуте 7 и 7,4 соответственно. Средний вес новорожденных в группе 32–36 недель составил 2204 грамма (min = 1280 г, max = 3200 г), в группе 37 недель и более – 3181,6 граммов (min = 1810 г, max = 5050 г).

Таблица 2.5 – Структура обследования новорожденных в ОРИИТН

	ОАК	Б/х АК	ОАМ	Р- графия ОГК	Посев меконий	Посев зев	ПЦР моча	ПЦР зев
Неинфекционные заболевания	189 (100%)	189 (100%)	189 (100%)	156 (82,5%)	137 (72,5%)	137 (72,5%)	150 (79,4%)	150 (79,4%)
Инфекционные заболевания	123 (100%)	123 (100%)	123 (100%)	123 (100%)	109 (88,7%)	109 (88,7%)	118 (95,9%)	118 (95,9%)

2.3 Общая характеристика пациентов и методов исследования III этапа

Данный этап исследования являлся проспективным. Работа проводилась в период с января по май 2016 года на базе лечебно-диагностического отделения

клиники акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева УКБ №2 (ФГАОУ ВО «ПМГМУ имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). У 800 беременных, находящихся на амбулаторном наблюдении, в сроке гестации 35–37 недель проводилось скрининговое бактериологическое исследование отделяемого влагалища с целью уточнения состава влагалищной микрофлоры.

При изучении анамнеза обращали внимание на сведения о перенесенных инфекционных заболеваниях, наличии экстрагенитальной патологии, а также гинекологических заболеваний в анамнезе.

Во время клинического обследования беременных отмечали общее состояние и соматический статус, уточняли наличие субъективных симптомов вульвовагинальных и цервикальных инфекций (зуд, жжение, дискомфорт в области наружных половых органов). После этого проводился наружный акушерский осмотр и влагалищное исследование, включающее осмотр шейки матки и влагалища с использованием гинекологических зеркал, при котором отмечали состояние вульвы, слизистой влагалища и шейки матки (наличие воспалительных явлений слизистых оболочек). Также осуществлялась визуальная оценка количества, консистенции, цвета и запаха влагалищных и цервикальных выделений. Забор биологического материала (содержимое заднего свода влагалища) производился стерильным ватным тампоном. Затем тампон помещался в стерильную пробирку в транспортную среду (среда Эймса). Для предотвращения гибели бактерий и во избежание размножения в исследуемом материале бактерий-комменсалов транспортировка взятого материала в лабораторию осуществлялась в максимально короткие сроки. Культуральное исследование биоматериала проводилось на базе межклинической бактериологической лаборатории Клинического центра Сеченовского университета. В качестве среды для культивирования использовали 5% кровяной колумбийский агар (Oxoid, Великобритания), агар с гретой кровью, Сабуро агар. Для выявления облигатных анаэробов использовали бруцеллагар (Becton, Dickinson, USA) с добавлением 5% крови, витамина К и гемина. Видовая

идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялась методом прямого белкового профилирования с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии, серии FLEX, Bruker Daltonic GmbH, Германия.

По результатам бактериологического исследования рост микрофлоры был зафиксирован у 761 пациентки (95,1%). У 39 пациенток (4,9%) роста микрофлоры обнаружено не было.

Из 761 беременной (с наличием роста микрофлоры) у 161 влагалищная флора была представлена только *Lactobacillus* spp. У 600 женщин во влагалище определялись различные условно-патогенные микроорганизмы и их ассоциации в различных титрах. При этом у 154 беременных была диагностирована вульвовагинальная инфекция (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит), а у остальных 446 установлено бактериальное носительство (БН) условно-патогенной микрофлоры во влагалище (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* и др.). Основными клинико-лабораторными критериями этого состояния были: отсутствие жалоб у пациенток и каких-либо клинических проявлений инфекционного процесса во влагалище (воспалительные изменения слизистой оболочки влагалища, патологические выделения и т.д.) при положительных данных микробиологического исследования (присутствие условно-патогенных микроорганизмов в титрах $10^2 - 10^8$ КОЕ/мл).

Средний возраст обследованных пациенток колебался от 19 до 46 лет и в среднем составил 29,9 лет (табл. 6): беременные группы *Lactobacillus* spp. – 30,2 года, группы ВВИ – 29,1 год, группы БН – 30,5 лет. Таким образом, с точки зрения возрастной характеристики группы оказались тождественны, что в свою очередь не позволяет выделить возрастной критерий как фактор по частоте развития вульвовагинальной инфекции или бактериального носительства.

При изучении социального статуса установлено (таблица 2.6), что среди беременных всех групп высшее образование было у 682 человек (89,7%), неоконченное высшее – у 14 (1,9%), среднее и среднее специальное образование – у 65 (8,5%). При этом профессиональную трудовую деятельность имели 517

женщин (67,9%), остальные 244 (32,1%) являлись домохозяйками. По результатам опроса только 50 (6,6%) беременных оценили свое материальное положение ниже среднего. Таким образом, мы можем оценить социально-экономический статус большинства беременных как достаточно высокий.

Таблица 2.6 – Основные социально-демографические характеристики пациенток III этапа исследования

	Lactobacillus spp.	УПМ		Общий показатель
		ВВИ	БН	
Количество обследованных	161	154	446	761
Средний возраст	30,2	29,1	30,5	29,9
Образование				
среднее/среднее специальное	9,1%	7,6%	8,7%	8,5%
неоконченное высшее	1,8%	2,3%	1,5%	1,9%
высшее	89,1%	90,1%	89,8%	89,7%
Занятость				
работает	63,5%	69,3%	70,9%	67,9%
Семейное положение				
замужем	84,7%	79,6%	82,1%	82,1%

Подавляющее большинство (94,2%) обследованных беременных в детском возрасте перенесли такие инфекционные заболевания, как ветряная оспа, корь, краснуха, скарлатина, эпидемический паротит и пр. Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний наиболее часто регистрировались заболевания органов пищеварения (34,9%), ЛОР-органов (21,7%) и болезни почек и мочевых путей (20,1%). Несколько реже отмечались заболевания органов дыхания (17,8%), сердечно-сосудистой (16,2%) и эндокринной (9,7%) систем (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Перенесенные заболевания и сопутствующая экстрагенитальная патология у беременных III этапа исследования

	УПМ n=600			Всего n=761
	Lactobacillus spp. n=161	ВВИ n=154	БН n=446	
Инфекционные заболевания (ветряная оспа, корь, краснуха, скарлатина, эпидемический паротит)	152 (94,4%)	144 (93,5%)	421 (94,4%)	717 (94,2%)
Заболевания органов дыхания (бронхит, пневмония, бронхиальная астма)	21 (13%)	24 (15,7%)	91 (20,4%)	136 (17,8%)
Заболевания ЛОР-органов (ангина, тонзиллит, гайморит, отит)	34 (21,3%)	36 (23,3%)	95 (21,4%)	165 (21,7%)
Заболевания органов пищеварения (гастрит, язвенная болезнь желудка, холецистит и пр.)	63 (39%)	56 (36,3%)	147 (32,9%)	266 (34,9%)
Заболевания почек и мочевых путей (цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь)	28 (17,7%)	30 (19,5%)	95 (21,3%)	153 (20,1%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь и пр.)	21 (13%)	24 (15,6%)	78 (17,5%)	123 (16,2%)
Заболевания эндокринной системы (гипотиреоз, нарушение жирового обмена)	18 (11,2%)	13 (8,5%)	43 (9,6%)	74 (9,7%)

Лидирующей патологией по результатам изучения гинекологического анамнеза пациенток III этапа исследования являлись различные формы вульвовагинальной инфекции (таблица 2.8). Согласно представленным данным, фактически каждая третья женщина в течение жизни перенесла как минимум один эпизод какой-либо формы вульвовагинальной инфекции. Также относительно высокую распространенность имели воспалительные заболевания органов малого таза (20,5%) и заболевания шейки матки (15,4%). Реже отмечались: бесплодие в анамнезе (14,7%), миома матки (10,4%), предшествующие операции на матке и ее придатках (10,3%). Инфекции, передаваемые половым путем, достоверно чаще встречались в группах беременных с ВВИ и БН (10,4% и 8,1%, $p < 0,05$) по сравнению с группой беременных, у которых влагалищная флора была представлена только *Lactobacillus* spp. (2,5%).

Таблица 2.8 – Перенесенные гинекологические заболевания у беременных
III этапа исследования

	УПМ n=600			Всего n=761
	Lactobacillus spp. n=161	ВВИ n=154	БН n=446	
Заболевания шейки матки (эктопия шейки матки, лейкоплакия)	19 (11,8%)	23 (14,9%)	75 (16,8%)	117 (15,4%)
Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингоофорит)	28 (17,4%)	35 (22,7%)	93 (20,8%)	156 (20,5%)
Вульвовагинальные инфекции (кандидозный вульвовагинит, бактериальный вагиноз, неспецифический вульвовагинит)	59 (36,6%)	57 (37%)	179 (40,1%)	295 (38,8%)
Инфекции, передаваемые половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз)	4 (2,5%)	16 (10,4%)	36 (8,1%)	56 (7,4%)
Миома матки	17 (10,6%)	15 (9,7%)	47 (10,5%)	79 (10,4%)
Бесплодие в анамнезе	20 (12,4%)	23 (14,9%)	69 (15,5%)	112 (14,7%)
Операции на матке и придатках (миомэктомия, тубэктомия, резекция яичников, сальпингоовариолизис)	17 (10,6%)	13 (8,5%)	48 (10,8%)	78 (10,3%)

Средний возраст начала половой жизни во всех группах оказался идентичным (17,6; 18,2; 18,1 лет соответственно) и в среднем составил 17,9 лет (таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Генеративная функция, возраст начала половой жизни беременных III этапа исследования

	УПМ n=600			Общий показатель n=761
	Lactobacillus spp. n=161	ВВИ n=154	БН n=446	
Генеративная функция				
первобеременные	53 (32,9%)	59 (38,3%)	158 (35,4%)	270 (35,5%)

Продолжение таблицы 2.9

повторнобеременные первородящие	19 (11,8%)	22 (14,3%)	56 (12,6%)	97 (12,8%)
повторнобеременные повторнородящие	89 (55,3%)	73 (47,4%)	232 (52%)	394 (51,8%)
Средний возраст начала половой жизни				
	17,6	18,2	18,1	17,9

При изучении акушерского анамнеза было установлено, что среди обследованных беременных преобладали повторнобеременные повторнородящие пациентки – 51,8%. Первобеременных было зарегистрировано 270 (35,5%), повторнобеременных первородящих – 97 (12,8%).

После проведения скринингового культурального исследования отделяемого влагалища были выделены пациентки с носительством *Streptococcus agalactiae* (n=108). Впоследствии 22 пациентки по различным причинам выбыли из исследования, 86 были родоразрешены. При установлении диагноза «носительство *Streptococcus agalactiae* во влагалище» и родоразрешении через естественные родовые пути роженицам (n=50) проводилась антиботикопрофилактика интранатального инфицирования путем внутривенного введения защищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавулановая кислота) при развитии регулярной родовой деятельности или при дородовом излитии вод каждые 4 часа до момента родов. Также у этих пациенток проводилось наблюдение за течением родов, раннего послеродового и неонатального периодов (от момента рождения до выписки из акушерского стационара).

2.4 Статистическая обработка результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет использования адекватной программы и объема исследования. Расчет объема исследования производился с учетом размера генеральной совокупности,

распространенности изучаемых явлений, ошибки выборки ($<5\%$) и стандартного нормального распределения для двухстороннего теста с достоверностью 0,01. Обработка полученных числовых результатов производилась методом вариационной статистики при помощи программ Excel 15.0 (Microsoft Office 2016 MacOS) и Statistica 10.

Для графического представления данных использовалось программное обеспечение Excel 15.0 (Microsoft Office 2016 MacOS).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Скрининг беременных на инфекции в г. Москве

3.1.1 Структура инфекционного скрининга, применяемого на амбулаторном этапе антенатального наблюдения

В основу первого этапа работы легли ретроспективные данные обследования 902 пациенток, впервые обратившихся в женскую консультацию в период с 2015 по 2016 гг. в связи с постановкой на учет по беременности. Исследование проведено на базе четырех медицинских учреждений г. Москвы: две государственные женские консультации (ЖК №2 и ЖК №3) и две коммерческие клиники (ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон»).

Инфекционный скрининг применялся во всех медицинских организациях, которые были включены в исследование. Однако количество инфекционных нозологий, входящих в программу обязательного обследования, имело существенные отличия в зависимости от характера ЛПУ. В результате анализа медицинской документации был составлен общий перечень лабораторных обследований, входящих в инфекционный скрининг в различных медицинских организациях г. Москвы:

- Серологическое исследование крови на: сифилис, ВИЧ, гепатит В, гепатит С, краснуху, токсоплазмоз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2 типов.
- Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов: грибы рода *Candida*, *Nesseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.
- Микробиологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала.
- Молекулярно-биологическая диагностика вульвовагинальных и цервикальных инфекций (ПЦР, ПЦР-RealTime).

Также было проведено сравнение соответствия инфекционного скрининга, применяемого в рассматриваемых ЛПУ, с регламентированным Минздравом России объемом обследования (приказ МЗ РФ №572н), согласно которому все

беременные дважды за беременность (в I и III триместрах) подлежат обследованию на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, краснуху и токсоплазмоз. Помимо этого, беременным также проводится микроскопическое исследование отделяемого половых органов на *Neisseria gonorrhoeae* и грибы рода *Candida* дважды за беременность (в I и III триместрах).

Как видно из представленных данных (таблица 3.1), во всех медицинских учреждениях в соответствии с приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», при первой явке к акушеру-гинекологу беременные обследуются на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, краснуху, токсоплазмоз.

Таблица 3.1 – Структура инфекционного скрининга в различных медицинских учреждениях г. Москвы

	Приказ №572н	ЖК №3	ЖК №2	ООО «ЛМС»	ООО «Доктор
Сифилис	+	+	+	+	+
Гепатит В	+	+	+	+	+
Гепатит С	+	+	+	+	+
ВИЧ	+	+	+	+	+
Краснуха	+	+	+	+	+
Токсоплазмоз	+	+	+	+	+
Микроскопия отделяемого мочеполовых органов (уретра, церв. канал, влагалище)	+	+	+	+	+
Цитомегаловирус		+	+	+	+
ВПГ-1		+	+	+	+
ВПГ-2			+	+	+
Микробиологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала				+	+
ПЦР-диагностика ИППП				+	+

Также проводится микроскопическое исследование влагалищного мазка на дрожжеподобные грибы и гонококк. При этом во всех учреждениях отмечается дополнительное расширение спектра обследования.

Так, в ЖК №3 это происходит за счет серологического исследования крови на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 типа, а в ЖК №2 еще и вирусу простого герпеса 2 типа.

В коммерческих медицинских организациях (ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон») дополнительно проводится серологическое исследование крови на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, а также микробиологическое исследование отделяемого половых органов (влагалища и цервикального канала) и молекулярно-биологическая диагностика на *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*. Отдельно следует отметить, что в некоторых случаях происходило «взаимоперекрывание» одного метода другими (например, обследование на *Candida albicans* и *Neisseria gonorrhoeae* с помощью микроскопического, микробиологического и молекулярно-биологического методов одновременно).

Таким образом, в соответствии с приказом МЗ РФ №572н все беременные в обязательном порядке обследуются на 8 инфекционных параметров (сифилис, ВИЧ, гепатит В, гепатит С, краснуха, *Neisseria gonorrhoeae* и грибы рода *Candida*). Однако в государственных женских консультациях это количество увеличивается до 10–11 позиций за счет дополнительного обследования на цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, а в коммерческих организациях до 12–13 позиций (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, микробиологическое обследование генитального тракта, молекулярно-биологическая диагностика ИППП).

Анализ методов проведения исследований показал, что в основном они однотипны во всех медицинских учреждениях (таблица 3.2). Серологическое исследование на наличие антител к ВИЧ, гепатитам В и С, краснухе,

токсоплазмозу, вирусу простого герпеса 1 и 2 типов и цитомегаловирусу проводится с помощью иммуноферментного анализа, при этом в качестве детектирующих систем используются ферментативные реакции (хемилюминесценция).

Таблица 3.2 – Методы клинико-лабораторного обследования

	ООО «ЛМС»	ООО «Доктор Озон»	ЖК №3	ЖК №2
Сифилис	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ	ИФА+РМП
ВИЧ	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ
Гепатиты В и С	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ
Краснуха	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ
Токсоплазмоз	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ
ВПГ-1, 2	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ
Цитомегаловирус	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ	ИХЛ
Микроскопия отделяемого мочеполовых органов (уретра, церв. канал, влагалище)	Окраска по Романовскому- Гимзе	Окраска по Романовскому- Гимзе	Окраска по Граму	Окраска по Граму
Микробиологическое исследование (уретра, церв. канал, влагалище)	Посев на неспецифическую флору	Посев на неспецифическую флору	–	–
Молекулярно- биологическая диагностика (церв. канал, влагалище)	ПЦР, ПЦР- RealTime	ПЦР, ПЦР- RealTime	–	–

При проведении микробиологического исследования в ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон» посев биологического материала осуществляется с использованием стандартного набора сред для определения неспецифической флоры. Молекулярно-биологическая диагностика в этих организациях

осуществляется с применением либо полимеразной цепной реакции, либо полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Однако существует и ряд отличий. Так, в ЖК №2 для диагностики сифилиса применяются сразу два метода – иммуноферментный анализ и реакция микропреципитации, в то время как в ЖК №3, ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон» используется только иммуноферментный анализ. Окрашивание препаратов при микроскопическом исследовании в ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон» проводится методом Романовского-Гимзе, в женских консультациях №2 и №3 – по Граму.

Показатели охвата беременных инфекционным обследованием представлены в таблице 3.3. Обследование на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С было проведено у подавляющего большинства беременных (95,3–100%). В ООО «ЛМС» 9 пациенток при первичном обращении к акушеру-гинекологу для постановки на учет по беременности уже были обследованы на эти инфекции в рамках проведения прегравидарной подготовки. В целом исследования, регламентированные приказом Минздрава России №572н, проводятся практически всем беременным во всех рассматриваемых медицинских учреждениях.

Таблица 3.3 – Охват инфекционного скрининга в различных медицинских учреждениях г. Москвы

	ООО «ЛМС» n=170	ООО «Доктор Озон» n=151	ЖК №3 n=211	ЖК №2 n=370	Общий показатель n=902
Сифилис	162 (95,3%)	151 (100%)	210 (99,5%)	370 (100%)	893 (99%)
Гепатит В	162 (95,3%)	151 (100%)	210 (99,5%)	370 (100%)	893 (99%)
Гепатит С	162 (95,3%)	151 (100%)	210 (99,5%)	370 (100%)	893 (99%)
ВИЧ	162 (95,3%)	151 (100%)	210 (99,5%)	370 (100%)	893 (99%)

Продолжение таблицы 3.3

Краснуха	153 (90%)	131 (86,8%)	202 (95,7%)	340 (91,9%)	826 (91,6%)
Токсоплазмоз	153 (90%)	131 (86,8%)	201 (95,3%)	338 (91,4%)	823 (91,2%)
Микроскопия отделяемого мочеполовых органов (уретра, церв. канал, влагалище)	141 (82,9%)	137 (90,7%)	206 (97,6%)	360 (97,3%)	844 (93,6%)
Цитомегаловирус	150 (88,2%)	127 (84,1%)	203 (96,2%)	327 (88,4%)	807 (89,5%)
ВПГ-1	38 (22,4%)	121 (80,1%)	200 (94,8%)	302 (81,6%)	661 (73,3%)
ВПГ-2	138 (81,2%)	121 (80,1%)	–	302 (81,6%)	561 (62,2%)
Микробиологическое исследование отделяемого влагалища и/или цервикального канала	101 (59,4%)	76 (50,3%)	–	–	177 (19,6%)
ПЦР-диагностика ИППП	150 (88,2%)	127 (84,1)	–	–	277 (30,7%)

В коммерческих организациях (ООО «ЛМС», ООО «Доктор Озон») микроскопическое исследование отделяемого половых органов проводится несколько реже, чем в государственных бюджетных учреждениях (ЖК №3 и ЖК №2): 82,9% и 90,7% против 97,6% и 97,3% соответственно. Однако в этих клиниках, кроме микроскопии, для диагностики вульвовагинальных и цервикальных инфекций достаточно широко применяются микробиологические (59,4% и 50,3%) и молекулярно-биологические (88,2% и 84,1%) методы исследования.

Серологическое обследование на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 и 2 типов также проводится подавляющему большинству пациенток (69,7% ВПГ-1, 81% ВПГ-2). В ЖК №2 и ООО «Доктор Озон» беременных обследуют одновременно на ВПГ-1 и ВПГ-2, в то время как в ООО «ЛМС» на ВПГ-2 обследуют значительно чаще: 138 исследований против

38. В этих организациях используется качественное определение наличия IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2, а также качественное определение наличия суммарных IgM к ВПГ-1,2. В ЖК №3 проводится обследование только на ВПГ-1. Используется качественное определение наличия только IgG к ВПГ-1.

3.1.2 Распространенность инфекционной патологии среди беременных, определяемая при первой явке к врачу акушеру-гинекологу

Рассматривая показатели распространенности инфекционной патологии среди беременных, отдельно стоит отметить, что обобщенной статистики не ведется ни в государственных, ни в коммерческих организациях, несмотря на широко проводимую диагностику.

Антитела к бледной трепонеме были обнаружены у 5 пациенток (4 случая в ЖК №2, 1 случай в ЖК №3), однако их наличие было результатом перенесенного ранее сифилиса. Таким образом, по результатам обследования 893 беременных не было выявлено ни одного случая заболевания первичным сифилисом (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Распространенность инфекционной патологии (сифилис, ВИЧ, гепатит В, гепатит С) среди беременных по результатам серологического исследования крови

	ООО «ЛМС»	ООО «Доктор Озон»	ЖК №3	ЖК №2	Общий показатель
Сифилис	–	–	–	–	0
Гепатит В	–	–	1	1	2 (0,2%)
Гепатит С	4	4	4	10	22 (2,46%)
ВИЧ	–	1	1	2	4 (0,48%)

Маркеры ВИЧ-инфекции определялись у 4 беременных: 2 пациентки – в ЖК №2, 1 пациентка – в ЖК №3, 1 пациентка – в ООО «Доктор Озон». Из них только у одной пациентки (ЖК №3) имелся «классический» для ВИЧ-инфекции

анамнез: низкий социально-экономический уровень (воспитанница детского дома, наличие только среднего образования, отсутствие постоянного места работы), длительное употребление инъекционных наркотических препаратов, беспорядочные половые контакты без применения средств барьерной контрацепции. 3 случая (ЖК №2, ЖК №3) не являлись впервые выявленной инфекцией, беременные состояли на учете в СПИД-центре, ведение беременности осуществлялось совместно с инфекционистами. У пациентки, обратившейся в ООО «Доктор Озон» для постановки на учет по беременности в сроке 8 недель, по результатам обследования впервые были выявлены антитела к ВИЧ. Беременная была направлена в Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, где по результатам дополнительного обследования была подтверждена ВИЧ-инфекция. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось совместно с инфекционистами. Таким образом, по результатам обследования 893 беременных распространенность ВИЧ-инфекции составила 0,48%.

Хронический вирусный гепатит В был диагностирован у 2 беременных (ЖК №3, ЖК №2). Оба этих случая не являлись впервые выявленной инфекцией. В свою очередь, маркеры вирусного гепатита С обнаруживались значительно чаще: ООО «Будь здоров» – 4 случая, ООО «Доктор Озон» – 4 случая, ЖК №2 – 10 случаев, ЖК №3 – 4 случая. Среди всех 22 беременных с наличием антител к вирусному гепатиту С не было ни одного случая острого заболевания, всем пациенткам был установлен диагноз «хронический вирусный гепатит С». Однако у одной беременной (ЖК №2) этот диагноз был установлен впервые в сроке 11 недель по результатам первичного обследования при постановке на учет по беременности. По результатам обследования 893 беременных распространенность хронического вирусного гепатита В составила 0,2%, хронического вирусного гепатита С – 2,46% .

Серопревалентность к вирусу краснухи по результатам обследования 826 беременных оказалась достаточно высока и составила в среднем 88,3% (min – 85,3% в ЖК №2, max – 94,6% в ЖК №3). При этом не было выявлено ни одного случая заболевания краснухой во время беременности.

На наличие антител к *Toxoplasma gondii* всего было обследовано 823 пациентки. При этом наличие IgG при отсутствии IgM было отмечено у 203 беременных, таким образом, серопревалентность составила 24,7% (min – 18,3% в ООО «Доктор Озон», max – 30,3% в ЖК №3). За время наблюдения было диагностировано 3 случая наличия IgM в сыворотке крови при отсутствии IgG; 2 случая после проведения дополнительного обследования были интерпретированы как ложноположительные. У одной беременной (ООО «Доктор Озон») по результатам обследования в сроке 11 недель беременности было обнаружено наличие IgM к токсоплазме в концентрации, соответствующей серой зоне. Пациентка была повторно обследована через 1 месяц – получен положительный результат IgM к токсоплазме. После проведения дополнительного комплексного обследования в Научно-практическом центре по токсоплазмозу при ГКБ им. С.П. Боткина был подтвержден диагноз: инаппарантный токсоплазмоз, острое инфицирование. Беременной было проведено два последовательных курса антибактериальной терапии ровамицином. Таким образом, частота острого токсоплазмоза во время беременности по результатам исследования составила 0,1%.

Серопревалентность к цитомегаловирусу (IgG+ IgM-) составила 79,1% при обследовании 807 беременных (min – 74% в ООО «ЛМС», max – 82,3% в ЖК №3). Наличие IgM и IgG было зафиксировано у 3 пациенток (ООО «ЛМС»). Во всех случаях концентрация IgM соответствовала серой зоне, и при повторном исследовании через 3 недели был получен отрицательный результат, таким образом, данные результаты были интерпретированы как ложноположительные. У 1 беременной (ЖК №3) при постановке на учет в сроке 22 недели беременности был зафиксирован положительный титр IgM к цитомегаловирусу при отрицательном IgG. При повторном трехкратном обследовании с интервалом в 3 недели был получен отрицательный результат, то есть данный случай также следует интерпретировать как ложноположительный. Таким образом, за время наблюдения у беременных не было отмечено ни одного случая острой цитомегаловирусной инфекции или ее реактивации.

Показатели распространенности герпес-вирусной инфекции 1 и 2 типов оказались идентичны общемировым. Так серопозитивными к ВПГ-1 были 81,1% (min – 76,3% в ООО «ЛМС», max – 86,5% в ЖК №3) обследованных беременных (n=661), а к ВПГ-2 (n=561) – 18% (min – 16,2% в ЖК №2, max – 20,7% в ООО «Доктор Озон»). В ООО «ЛМС» у 6 пациенток был зафиксирован положительный титр суммарных антител класса М к ВПГ-1 и 2 типов, при этом IgG к ВПГ-2 также были положительными. Обследование на наличие антител класса G к ВПГ-1 в этой группе не проводилось. У всех пациенток отсутствовали какие-либо жалобы, и все эти случаи были расценены как реактивация длительно персистирующей инфекции. В ЖК №3 у одной беременной по результатам обследования был обнаружен положительный титр иммуноглобулинов класса М и G к ВПГ-1. Так же, как и в случае с пациентками ООО «ЛМС», никакой симптоматики инфекционного процесса не наблюдалось, и данный случай был интерпретирован как реактивация. По результатам обследования 661 беременной не было зафиксировано ни одного случая первичного инфицирования ВПГ-1 и ни одного случая первичного инфицирования ВПГ-2 среди 561 беременной (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Серопревалентность краснухи, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции, инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типов среди беременных по результатам серологического исследования крови

	ООО «ЛМС»	ООО «Доктор Озон»	ЖК №3	ЖК №2	Общий показатель
Краснуха	131 (85,7%)	117 (89,3%)	191 (94,6%)	290 (85,3%)	729 (88,3%)
Токсоплазмоз	39 (25,5%)	24 (18,3%)	61 (30,3%)	79 (23,4%)	203 (24,7%)
Цитомегаловирус	111 (74%)	103 (81,1%)	167 (82,3%)	257 (78,6%)	638 (79,1%)
ВПГ-1	29 (76,3%)	99 (81,8%)	173 (86,5%)	235 (77,8%)	536 (81,1%)
ВПГ-2	27 (19,6%)	25 (20,7%)	–	49 (16,2%)	101 (18%)

Обобщенные результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища и цервикального канала представлены в таблице 3.6. Примечательно, что среди 829 обследованных беременных не было ни одного случая заболевания гонореей. Ключевые клетки обнаружены в среднем у 3% (n=25) пациенток (min – 2,2% в «Доктор Озон», max – 6,3% в ЖК №3). При этом диагноз «бактериальный вагиноз» был установлен только у 6 беременных (0,7%). Во всех случаях проводилась курсовая местная антисептическая терапия (хлоргексидин, деквалиния хлорид). Стоит отметить, что согласно данным медицинской документации ни одна из пациенток не предъявляла жалоб, характерных для бактериального вагиноза. У двух пациенток (1 случай в ООО «ЛМС», 1 случай в ООО «Доктор Озон») бактериальный вагиноз был подтвержден результатами молекулярно-биологической диагностики отделяемого влагалища.

Таблица 3.6 – Вульвовагинальные и цервикальные инфекции (микроскопическое исследование)

	ООО «ЛМС» n=141	ООО «Доктор Озон» n=137	ЖК №3 n=191	ЖК №2 n=360	Общий показатель n=829
«Ключевые клетки»	4 (2,8%)	3 (2,2%)	12 (6,3%)	6 (1,7%)	25 (3,02%)
Дрожжеподобные грибы	11 (7,8%)	9 (6,6%)	33 (17%)	26 (7,2%)	79 (9,5%)
Трихомонады	–	–	–	–	1 (0,1%)
Гонококк	–	–	–	–	–

Дрожжеподобные грибы по результатам микроскопического исследования обнаруживались значительно чаще – у 9,5% (n=79) обследованных (min – 6,6% в «Доктор Озон», max – 17% в ЖК №3). 23 пациенткам (2,8%) был установлен диагноз «кандидозный вульвовагинит». Во всех случаях проводилась курсовая местная терапия противогрибковыми препаратами. В ООО «ЛМС» у 3 пациенток, которым был установлен диагноз «кандидозный вульвовагинит», помимо данных клинико-лабораторного обследования, присутствовали субъективные жалобы на

зуд и жжение во влагалище и в области наружных половых органов, а также на обильные творожистые выделения из половых путей. Также результаты микроскопического исследования были подтверждены данными ПЦР-диагностики и микробиологического исследования отделяемого влагалища. В ООО «Доктор Озон» результаты микроскопического исследования у 1 пациентки были подтверждены результатами ПЦР-диагностики, у 1 – микробиологическим исследованием отделяемого влагалища, у 1 – результатами ПЦР-диагностики и микробиологического исследования отделяемого цервикального канала. Согласно данным медицинской документации при обращении к акушеру-гинекологу пациентки не предъявляли специфических жалоб. У одной беременной при осмотре врачом было отмечено наличие патологических выделений из влагалища. При этом только одна пациентка получала курсовую местную терапию противогрибковыми препаратами, в двух других случаях лечение осуществлялось посредством местной антисептической терапии (деквалия хлорид) и местного применения иммуномодулирующих препаратов (комбинация интерферона альфа-2b, бензокаина и таурина). В ЖК №3 при обращении к акушеру-гинекологу только одна беременная предъявляла жалобы на зуд, жжение и творожистые выделения из половых путей, однако при осмотре у четверых было отмечено наличие патологических выделений из влагалища. Дополнительного обследования пациенткам с диагнозами «кандидозный вульвовагинит» (n=5) не проводилось. Во всех случаях была проведена курсовая местная терапия противогрибковыми препаратами. В ЖК №2 среди пациенток с диагнозом «кандидозный вульвовагинит» (n=3) дополнительного обследования также не проводилось. Так же, как и в ООО «Доктор Озон», согласно данным медицинской документации при обращении к акушеру-гинекологу пациентки не предъявляли специфических жалоб, при осмотре клинических проявлений инфекционного процесса не отмечено. Беременным с кандидозным вульвовагинитом проведено лечение местными противогрибковыми и антисептическими препаратами. Таким образом, по результатам микроскопического исследования частота кандидозной вульвовагинальной инфекции составила 2,8%.

Несмотря на то, что в соответствии с приказом Минздрава России №572н обследование на трихомониаз в рамках микроскопического исследования отделяемого половых органов при неосложненном течении беременности не показано, данный вид диагностики осуществляется во всех медицинских учреждениях, участвовавших в данной работе. По результатам обследования 829 беременных был зафиксирован один случай заболевания трихомониазом у пациентки, обратившейся к акушеру-гинекологу ЖК №2 для постановки на учет по беременности в сроке 15 недель. При микроскопическом исследовании отделяемого влагалища визуализировались *Trichomonas vaginalis*. Для подтверждения диагноза беременной была проведена ПЦР-диагностика ИППП (биологический материал – отделяемое влагалища), по результатам которой получен положительный ответ в отношении *Trichomonas vaginalis* и *Chlamydia trachomatis*. Пациентка получала местную терапию комбинированным препаратом (тернидазол + неомицина сульфат + нистатин + преднизолона натрия метасульфобензоат) и системную антибактериальную терапию джозамицином. При контрольном ПЦР-исследовании после завершения терапии результат отрицательный. Таким образом, частота трихомонадной инфекции составила 0,1%.

Как упоминалось выше, молекулярно-биологические методы диагностики в качестве скринингового обследования применялись только в коммерческих медицинских организациях. Результаты ПЦР-исследований представлены в таблице 3.7. Обращают на себя внимание различия в количестве проведенных исследований, так наиболее часто ПЦР-диагностика использовалась в отношении таких возбудителей, как *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealiticum*. Этот факт объясняется тем, что единых диагностических спектров для ПЦР-диагностики в данных медицинских учреждениях не применялось, то есть специалисты сами выбирали, на какие именно инфекционные агенты обследовать пациенток. В результате анализа полученных данных установлено, что распространенность *Mycoplasma genitalium* составила 0,45%, *Ureaplasma parvum* – 35,7%, *Ureaplasma urealiticum* – 4%, *Mycoplasma*

hominis – 2,9%, *Gardnerella vaginalis* – 26,1%, *Candida albicans* – 21,7%. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* в ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон» не были выявлены ни разу, однако, учитывая выявление *Chlamydia trachomatis* у пациентки с трихомониазом в ЖК №2, частота хламидийной инфекции среди беременных составила 0,4%.

Таблица 3.7 – Молекулярно-биологическая диагностика инфекций, передаваемых половым путем

	ООО «ЛМС»		ООО «Доктор Озон»		Общий показатель	
	кол-во исследований	положительно	кол-во исследований	положительно	кол-во исследований	положительно
<i>Chlamydia trachomatis</i>	164	0	73	0	237	0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	112	0	57	0	169	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	128	0	58	0	186	0
<i>Mycoplasma genitalium</i>	158	1	64	0	222	1 (0,45%)
<i>Ureaplasma parvum</i>	39	6	73	34	112	40 (35,7%)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	152	6	73	3	225	9 (4%)
<i>Mycoplasma hominis</i>	135	1	72	5	207	6 (2,9%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	49	7	70	24	119	31 (26,1%)
<i>Candida albicans</i>	14	3	55	12	69	15 (21,7%)

Культуральное исследование отделяемого влагалища или цервикального канала, так же как и молекулярно-биологическая диагностика, применялось в качестве скринингового метода обследования только в ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон». Всего среди пациенток этих учреждений было проведено 178

исследований. Посев отделяемого цервикального канала использовался 66 раз, отделяемого влагалища – 112 раз.

Клинико-лабораторные проявления вульвовагинальной инфекции были отмечены у 35 человек (19,7%): бактериальный вагиноз – 3 пациентки (1,7% от общего числа обследованных), кандидозный вульвовагинит – 19 пациенток (10,7% от общего числа обследованных), неспецифический вагинит – 13 пациенток (7,3% от общего числа обследованных). У остальных 143 беременных никаких клинико-лабораторных признаков вульвовагинитов и/или цервицитов выявлено не было.

В результате проведенного микробиологического исследования рост микрофлоры всего был получен у 137 пациенток (76,7%). У 41 пациентки (23%) рост микрофлоры не обнаружен (рисунок 3.1).



Рисунок 3.1 – Микроценоз нижних отделов генитального тракта у пациенток ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон» (n=178)

У 57 беременных (32%) в нижних отделах генитального тракта были выявлены *Lactobacillus spp.* в монокультуре. В остальных случаях (n=45, 25,3%) во влагалище и цервикальном канале, помимо лактобактерий, присутствовали различные представители условно-патогенной микрофлоры (чаще в виде ассоциаций), реже они определялись в монокультуре: *Escherichia coli* (2,8%), *Enterococcus faecalis* (1,7%), *Staphylococcus aureus* (1,7%), *Streptococcus agalactiae* (1,1%), *Staphylococcus epidermidis* (0,6%), *Candida albicans* (0,6%). Всего было выделено 23 вида различных микроорганизмов (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Видовой состав микроорганизмов, выделенных из нижних отделов генитального тракта у пациенток ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон»

Грам +	Грам –	Дрожжеподобные грибы
<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Candida crusei</i>
<i>Enterococcus durans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
<i>Staphylococcus hominis</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus oralis</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
<i>Streptococcus mitis</i>		
<i>Streptococcus anginosus</i>		
<i>Streptococcus salivarius</i>		

Таким образом, полученные нами данные скринингового культурального обследования свидетельствуют о высокой распространенности у беременных вульвовагинальной и цервикальной инфекции – 19,7%. При этом преобладающей формой вульвовагинальной инфекции является кандидозный вульвовагинит (10,7%, n=19).

Частота бактериального носительства различных условно-патогенных микроорганизмов в нижних отделах генитального тракта также была достаточно высока (25,3%). Никаких клинических проявлений инфекции при этом не отмечалось. Отдельно хотелось бы отметить, что в случае бактериального носительства наиболее часто обнаруживались такие условно-патогенные микроорганизмы, как *Enterococcus faecalis* (26,25%), *Escherichia coli* (23,75%), *Staphylococcus aureus* (16,25%), *Staphylococcus epidermidis* (10%).

3.2 Оценка состояния новорожденных с инфекционной патологией, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева (Университетская клиническая больница № 2)

Всего в 2016 году в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева (Университетская клиническая больница №2) родилось 3279 детей. Из них в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных был госпитализирован 321 ребенок (9,8%). Как уже отмечалось выше, наиболее частыми причинами для госпитализации были (рисунок 3.2): церебральная ишемия (n=135), врожденная пневмония (n=66), синдром дыхательных расстройств (n=58), внутриутробная инфекция (n=57) и врожденные пороки развития (n=35). Среди всех детей, родившихся в 2016 году (n=3279), инфекционные осложнения были отмечены у 123 человек. Частота развития инфекционных осложнений составила 3,75% от общего числа живорожденных. Кроме того, инфекционная патология занимала второе место (38,3%) по частоте

обнаружения у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

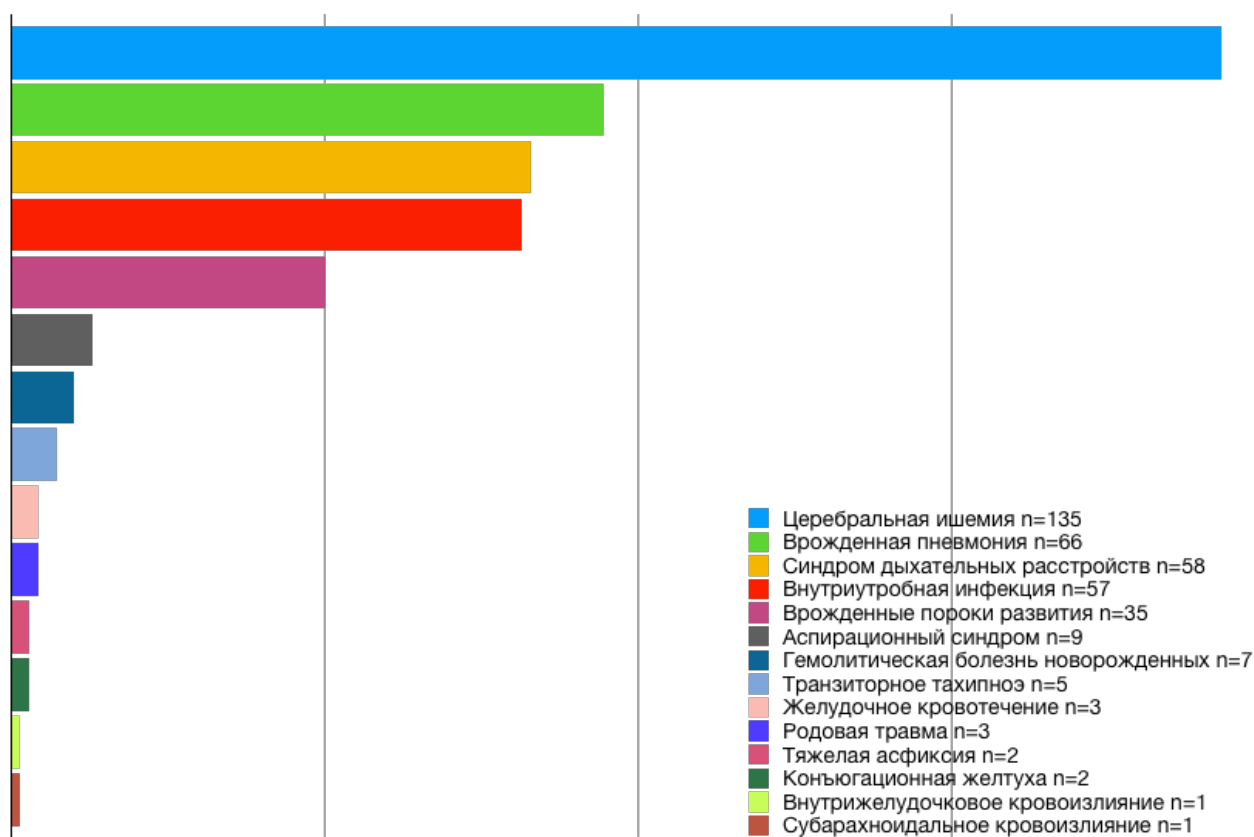


Рисунок 3.2 – Причины госпитализации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии

Критериями для постановки инфекционного диагноза были:

1. данные анамнеза матери (признаки хориоамнионита, повышение температуры в родах, длительный безводный промежуток свыше 18 ч, антибактериальная терапия в родах, а также непосредственно перед родами и пр.);
2. особенности клинической картины:
 - изменение температуры тела (температура тела менее 36°C или гипертермия свыше 38,5°C и/или нестабильность температура тела);
 - проявления сердечно-сосудистой недостаточности (брадикардия, тахикардия, другие нарушения ритма, артериальная гипотензия, «мраморность» кожных покровов, централизация кровообращения с нарушением перфузии кожи (симптом «белого пятна» более 3 секунд);

- респираторные нарушения (эпизоды апноэ и/или тахипноэ, нарастание потребности в кислороде, необходимость респираторной поддержки);
- проявления почечной недостаточности (снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/час в первые сутки жизни, менее 1 мл/кг/час в возрасте старше 1-х суток жизни);
- неврологическая симптоматика (вялость, гипотонус, судорожный синдром и пр.);
- проявления геморрагического синдрома (петехиальная сыпь, желудочное кровотечение, легочное кровотечение, макрогематурия, кровоточивость из мест инъекций);

3. выявление лабораторных признаков инфекционного процесса по результатам первичного обследования:

- лейкопения (менее $5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоз (более $30 \times 10^9/\text{л}$ в 1–2 сутки жизни, более $20 \times 10^9/\text{л}$ в 3–7 сутки жизни);
- нейтропения (таблица 3.9)

Таблица 3.9 – Критерии диагностики нейтропении у новорожденных

Возраст, час	>1500 грамм	Возраст, час	<1500 грамм
0-6	<2000 кл/мкл	0-6	<500 кл/мкл
>6-12	<4000 кл/мкл	>6-12	<1500 кл/мкл
>12-24	<6000 кл/мкл	>12-30	<1800 кл/мкл
>24-48	<4000 кл/мкл	>30-48	<1500 кл/мкл
>48-72	<2000 кл/мкл	>48	<1100 кл/мкл
>72	<1500 кл/мкл		

- нейтрофилез (более $20 \times 10^9/\text{л}$ в 1–2 сутки жизни, более $7 \times 10^9/\text{л}$ в 3–7 сутки жизни);
- нейтрофильный индекс (отношение доли юных форм к общему количеству нейтрофилов более 0,25 на 1–5 сутки жизни);
- тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$);

- повышение уровня маркеров воспаления (С-реактивный белок более 5мг/л);
 - метаболический ацидоз (лактат сыворотки свыше 2 ммоль/л);
 - эпизоды интолерантности к глюкозе, зарегистрированные как минимум дважды (гипогликемия менее 2,6 ммоль/л, гипергликемия более 10 ммоль/л);
 - воспалительные изменения в клиническом анализе мочи (лейкоцитурия свыше 10–15 в поле зрения в сочетании с бактериурией и протеинурией более 0,2 мг/л);
 - кислотно-основное состояние и газы крови (увеличение уровня парциального давления углекислого газа, снижение уровня парциального давления кислорода, снижение уровня лактата, дефицит оснований);
4. наличие изменений по результатам инструментального обследования (рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости);
 5. обнаружение этиологически значимых возбудителей из стерильных локусов по результатам микробиологического исследования и ПЦР-диагностики.

Основным диагностическим критерием врожденной пневмонии являлось наличие очаговых и/или инфильтративных теней по данным рентгенографии органов грудной клетки. Усиление бронхососудистого рисунка или локальное понижение прозрачности легочной ткани рассматривалось как вспомогательный критерий диагностики и являлось основанием начала антибактериальной терапии лишь при наличии других клинических и лабораторных признаков инфекции. При отсутствии очаговых и/или инфильтративных теней по данным рентгенографии новорожденным выставлялся диагноз «внутриутробная инфекция».

Диагноз «внутриутробная инфекция» был установлен 57 новорожденным. Основные характеристики детей отражены в таблице 3.10. Как видно из представленных данных, наибольшее количество новорожденных оказалось в группе с гестационным сроком 37 и более недель, то есть при доношенной беременности.

Таблица 3.10 – Основные характеристики новорожденных с диагнозом «внутриутробная инфекция»

Срок гестации	<28 недель	28–32 недели	32–36 недель	>37 недель	Общий показатель
Количество человек	1 (1,76%)	16 (28,1%)	14 (24,6%)	26 (45,6%)	57
Пол					
мужской	1	8	6	16	31
женский	-	8	8	10	26
Масса при рождении (г)	998	1619,9	2088,1	3184,9	
Рост при рождении (см)	35	40,5	44,7	50	
Оценка по шкале Апгар					
на 1-й минуте	5	5,5	6,4	6,5	
на 5-й минуте	6	6,5	7	7,4	

По результатам оценки состояния новорожденных по шкале Апгар тяжелое состояние (сумма баллов на 1-й минуте жизни ≥ 3) было диагностировано у 3 пациентов, состояние средней степени тяжести (сумма баллов на 1-й минуте жизни 4-6) – у 25, удовлетворительное состояние – у 29 (сумма баллов на 1-й минуте жизни 7–8). 29 детей, находившихся в удовлетворительном состоянии при рождении, были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в течение 1-х суток жизни в связи с появлением клинической картины инфекционного процесса, при этом следует помнить, что после рождения было проведено прикладывание к груди матери, что повлекло за собой контаминацию ротовой полости новорожденного материнской микрофлорой. Всем новорожденным, госпитализированным в ОРИТН, было проведено клиничко-лабораторное обследование, включающее рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с исследованием уровня С-реактивного белка, общий анализ мочи. Микробиологическое исследование мекониальных

масс и отделяемого зева проведено у 50 новорожденных (87,7%), крови и ликвора – у 6 (10,5%). При этом следует отметить, что в большинстве случаев роста микрофлоры получено не было. Так, при выполнении культурального исследования ликвора (n=6) лишь у двух новорожденных был получен рост микрофлоры (*Staphylococcus haemoliticus*, *Staphylococcus epidermidis*). Посев крови в 100% случаев (n=6) оказался стерильным. Отсутствие роста каких-либо микроорганизмов при бактериологическом исследовании мекониальных масс отмечено у 32 человек (64%), отделяемого зева – у 28 (56%).

По результатам микробиологического исследования всего было выделено 22 вида микроорганизмов (таблица 3.11). Наиболее часто обнаруживались: *Staphylococcus epidermidis* (19,6%), *Streptococcus agalactiae* (12%), *Staphylococcus aureus* (12%), *Streptococcus mitis* (10%), *Staphylococcus haemoliticus* (10%). Отдельно хотелось бы отметить выявление продуцентов Бета-лактамаз расширенного спектра действия у *Acinetobacter* (ESBL+, 1 случай), как потенциального возбудителя тяжелых инфекционных осложнений у плода, обладающего высокой антибиотикорезистентностью.

Микробиологическое исследование отделяемого влагалища матерей новорожденных с инфекционной патологией было проведено только в 9 случаях, при этом совпадение по выделенной микрофлоре выявлено только 1 раз (*Streptococcus mitis*).

Молекулярно-биологическая диагностика была проведена у 53 пациентов с подозрением на внутриутробную инфекцию (93%). Исследование было направлено на детекцию ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, вирусы простого герпеса I и II типов. При этом не было ни одного случая обнаружения ДНК цитомегаловируса, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и вирусов простого герпеса I и II типов. ДНК *Ureaplasma spp.* была обнаружена у двух новорожденных (биологический материал – отделяемое зева и моча), которым был установлен диагноз «внутриутробная инфекция уреоплазменной этиологии».

Таблица 3.11 – Видовой состав микрофлоры по результатам микробиологического исследования мекониальных масс, отделяемого зева, крови и ликвора у новорожденных с внутриутробной инфекцией

Мекониальные массы n=50	Отделяемое зева n=50	Кровь n=6	Ликвор n=6
Роста нет 32 (64%)	Роста нет 28 (56%)	Роста нет (100%)	Роста нет 4 (66,6%)
Staphylococcus epidermidis 6 (12%) Staphylococcus aureus 4 (8%) Streptococcus agalactiae 3 (6%) Enterococcus faecium 3 Enterococcus faecalis 3 Staphylococcus warnerii 2 (4%) Escherichia coli 2 Streptococcus mitis 2 Bacillus cereus 1 (2%) Candida albicans 1 Klebsiella pneumoniae 1 Staphylococcus haemolyticus 1	Staphylococcus epidermidis 4 (8%) Streptococcus agalactiae 3 (6%) Streptococcus parasangius 3 Streptococcus mitis 3 Rothia mucilaginosa 3 Staphylococcus haemolyticus 3 Staphylococcus aureus 2 (4%) Staphylococcus hominis 2 Acinetobacter ESBL+ 1 (2%) Citrobacter freundii 1 Escherichia coli 1 Klebsiella pneumoniae 1 Pseudomonas putida 1 Sphingomonas pauci 1 Streptococcus salivarius 1 Streptococcus anginosus 1 Enterococcus faecalis 1 Streptococcus oralis 1		Staphylococcus haemolyticus 1 (16,7%) Staphylococcus epidermidis 1 (16,7%)

В первом случае – новорожденный от вторых преждевременных оперативных родов путем операции кесарева сечения в сроке гестации 36–37 недель. Состояние при рождении оценивалось как средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 7 баллов, на 5-й минуте 7 баллов) за счет дыхательной недостаточности и неврологических расстройств в виде синдрома угнетения ЦНС. По результатам первичного клинико-лабораторного обследования был выставлен диагноз: задержка резорбции фетальной жидкости. Однако после получения результатов ПЦР-диагностики установлен диагноз

«внутриутробная инфекция уреоплазменной этиологии». Во втором случае – новорожденный от первых преждевременных самопроизвольных родов в сроке гестации 32–33 недели. Роженица была госпитализирована в экстренном порядке в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 32 недели беременности. В течение 5 дней проводилась антибиотикотерапия, а также профилактика респираторного дистресс-синдрома плода. По данным микробиологического исследования отделяемого влагалища матери получен рост *Peptostreptococcus magnus* 1×10^8 , *Streptococcus anginosus* 1×10^3 , *Streptococcus agalactiae* 1×10^5 . Состояние при рождении оценивалось как средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 6 баллов, на 5-й минуте 6 баллов) за счет дыхательной недостаточности и неврологических расстройств в виде значительного снижения уровня двигательной активности. По результатам клиничко-лабораторного обследования, включающего молекулярно-биологические методы диагностики, был выставлен диагноз «внутриутробная инфекция уреоплазменной этиологии» (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Результаты молекулярно-биологической диагностики (ПЦР) у новорожденных с внутриутробной инфекцией

	Цитомегаловирус	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>	Вирус простого герпеса I и II типов
Отделяемое зева	0	0	0	1	0
Моча	0	0	0	1	0

Отдельного внимания заслуживает новорожденный от первых своевременных самопроизвольных родов (срок гестации 39 недель). Состояние при рождении оценивалось как средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 4 балла, на 5-й минуте 6 баллов). Масса тела при рождении 4560 гр., рост 57 см. По данным анамнеза матери в 10 недель беременности был диагностирован трихомонадный вагинит, при этом лечение не проводилось.

Учитывая течение беременности на фоне трихомонадного вагинита, околоплодные воды с примесью мекония, наличие неврологических и дыхательных расстройств у новорожденного и изменения в клиническом анализе крови, характерные для инфекционного процесса, новорожденному был установлен диагноз «внутриутробная инфекция». При ПЦР-диагностике (отделяемое зева, моча), кроме стандартных исследований (цитомегаловирус, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, вирусы простого герпеса I и II типов), было проведено исследование на *Trichomonas vaginalis* (биологический материал – отделяемое зева и моча). В отделяемом зева была обнаружена ДНК *Trichomonas vaginalis*. По результатам микробиологического исследования отделяемое зева оказалось стерильным, в мекониальных массах получен рост *Staphylococcus epidermidis* 1×10^1 КОЕ/мл, в ликворе – *Staphylococcus epidermidis*.

Диагноз «врожденная пневмония» был выставлен 66 новорожденным. Основные характеристики детей отражены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Основные характеристики новорожденных с диагнозом «врожденная пневмония»

Срок гестации	<28 недель	28–32 недели	32–36 недель	>37 недель	Общий показатель
Количество человек	4 (6,1%)	11 (16,7%)	29 (43,9%)	22 (33,3%)	66
Пол					
мужской	1	7	18	15	41
женский	3	4	11	7	25
Масса при рождении (г)	705	1589,9	2388,7	3128,3	
Рост при рождении (см)	31,3	41,3	45,4	49,2	
Оценка по шкале Апгар					
на 1-й минуте	3,75	5	6,2	6,9	
на 5-й минуте	5,25	6	7,1	7,5	

Как видно из представленных данных, наибольшее количество новорожденных оказалось в группах с гестационным сроком 32–36 недель (n=29) и 37 недель и более (n=22). По результатам оценки состояния новорожденных по шкале Апгар тяжелое состояние (сумма баллов на 1-й минуте жизни 3) было диагностировано у 2 пациентов, состояние средней степени тяжести (сумма баллов на 1-й минуте жизни 4–6) – у 36, удовлетворительное состояние – у 28 (сумма баллов на 1-й минуте жизни 7–8). 20 новорожденных, находившихся в удовлетворительном состоянии при рождении, были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в течение первых часов жизни в связи с нарастанием дыхательной недостаточности и проявлением клинической картины инфекционного процесса.

Всем новорожденным, госпитализированным в ОРИТН, было проведено клинико-лабораторное обследование, включающее рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с исследованием уровня С-реактивного белка, общий анализ мочи. Микробиологическое исследование мекониальных масс и отделяемого зева проведено у 59 новорожденных (89,4%), крови – у 8 (12,1%), ликвора – у 2 (3%). ПЦР-скрининг (отделяемое зева, моча) на цитомегаловирус, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, вирусы простого герпеса I и II типов выполнен у 65 новорожденных (98,5%).

По результатам культурального исследования микробный пейзаж оказался не таким разнообразным, как в случае с пациентами с диагнозом «внутриутробная инфекция». Всего было выделено 14 видов микроорганизмов (таблица 3.14). Наиболее часто обнаруживались *Staphylococcus epidermidis* (10,2%), *Staphylococcus haemolyticus* (4,2%), *Staphylococcus warnerii* (2,6%), *Enterococcus faecium* (2,6%), *Enterococcus faecalis* (2,6%).

Микробиологическое исследование отделяемого влагалища матерей новорожденных было проведено в 19 случаях. Наиболее частыми представителями влагалищной флоры являлись *Enterococcus faecalis* (47,4%), *Escherichia coli* (42,1%), *Lactobacillus spp.* (36,8%) и *Klebsiella pneumoniae* (15,8%).

Таблица 3.14 – Видовой состав микрофлоры по результатам микробиологического исследования мекониальных масс, отделяемого зева, крови и ликвора у новорожденных с врожденной пневмонией

Мекониальные массы n=59	Отделяемое зева n=59	Кровь n=8	Ликвор n=2
Роста нет 48 (81,4%)	Роста нет 44 (74,6%)	Роста нет (100%)	Роста нет (100%)
<p>Staphylococcus epidermidis 5 (8,5%) Enterococcus faecium 2 (3,4%) Enterococcus faecalis 2 (3,4%) Staphylococcus haemoliticus 2 (3,4%) Staphylococcus aureus 1 (1,7%) Staphylococcus warnerii 1 (1,7%)</p>	<p>Staphylococcus epidermidis 7 (11,9%) Rothia mucilaginosa 3 (5,1%) Staphylococcus haemoliticus 2 (3,4%) Staphylococcus warnerii 2 (3,4%) Streptococcus mitis 2 (3,4%) Streptococcus oralis 2 (3,4%) Sphingomonas paucimobilis 2 (3,4%) Enterococcus faecalis 1 (1,7%) Enterococcus faecium 1 (1,7%) Pseudomonas stutzeri 1 (1,7%) Staphylococcus hominis 1 (1,7%) Neisseria subflava biovar perflava 1 (1,7%) Staphylococcus aureus 1 (1,7%) Staphylococcus lugdunensis 1 (1,7%)</p>		

Также были выявлены продуценты Бета-лактамаз расширенного спектра действия у таких микроорганизмов, как *Escherichia coli* (ESBL+ 1 случай) и *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+ 2 случая). При этом совпадение по выделенной микрофлоре выявлено дважды (*Staphylococcus aureus* выделен из зева, *Enterococcus faecalis* выделен из мекониальных масс). Отдельно хотелось бы отметить, что в подавляющем большинстве случаев роста микрофлоры получено не было. Из 132 исследований только в 30 пробах (22,7%) отмечался рост микрофлоры. При этом в большинстве случаев обнаруживались *Staphylococcus spp.* (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemoliticus*, *Staphylococcus*

warnerii), которые в свою очередь являются типичными представителями кожной флоры. Кроме того, коагулазо-негативные стафилококки являются наиболее частыми возбудителями постнатальных пневмоний. А идентификация факультативных анаэробов *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* более типична для внутрибольничной инфекции, а не врожденной.

Отдельного внимания заслуживает случай летального исхода в результате врожденной пневмонии. Новорожденная, вторая из двойни, с гестационный сроком 26–27 недель от первых преждевременных оперативных родов путем операции кесарева сечения. В анамнезе длительный безводный промежуток (преждевременный разрыв плодных оболочек первого плода в сроке беременности 23–24 недели). Состояние при рождении оценивалось как тяжелое (оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 4 балла, на 5-й минуте 6 баллов). Масса тела при рождении 610 гр., рост 30 см. В связи с тяжестью состояния новорожденная была интубирована в операционной с последующей искусственной вентиляцией легких. По данным рентгенографии органов грудной клетки: в легких практически нет воздуха, все легочные поля диффузно изменены. Был установлен диагноз: синдром дыхательных расстройств, внутриутробная пневмония. В ОРИТН проводилась комплексная терапия, однако в возрасте 25 часов жизни констатирована смерть новорожденной. По результатам патологоанатомического исследования диагноз «внутриутробная пневмония» был подтвержден. Микробиологическое исследование отделяемого зева и мекониальных масс в данном клиническом случае не проводилось, однако по результатам посева отделяемого влагалища матери были выделены *Escherichia coli* 1×10^6 КОЕ, *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ 1×10^6 КОЕ, *Enterococcus faecalis* 1×10^6 КОЕ. Как известно, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* являются одними из наиболее частых возбудителей врожденной пневмонии, особенно у детей с низкой и экстремально низкой массой тела.

Молекулярно-биологическая диагностика была применена у подавляющего большинства пациентов (98,5%). Однако не было зафиксировано ни одного

случая обнаружения ДНК цитомегаловируса, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* и вирусов простого герпеса I и II типов (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Результаты молекулярно-биологической диагностики у новорожденных с врожденной пневмонией

	Цитомегаловирус	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>	Вирус простого герпеса I и II типов
Отделяемое зева	0	0	0	0	0
Моча	0	0	0	0	0

Микробиологическое исследование отделяемого влагалища матерей новорожденных с инфекционной патологией в общей сложности было выполнено 28 раз (9 исследований у матерей новорожденных с внутриутробной инфекцией, 19 исследований у матерей новорожденных с внутриутробной пневмонией), при этом совпадение микрофлоры было выявлено только в трех случаях (10,7%). Возбудителями являлись *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*.

Таким образом, по данным обследования 123 новорожденных с инфекционной патологией (внутриутробная инфекция, врожденная пневмония) этиологическая верификация диагноза по результатам бактериологического или молекулярно-биологического методов исследования была получена лишь у 42 детей, что составило 34,1%. По данным некоторых российских исследователей [47], в настоящее время в большинстве случаев не удается установить этиологию инфекционного процесса. При этом хотелось бы отметить, что использование в диагностике только клинических и лабораторных проявлений заболевания (без бактериологической и/или молекулярно-биологической верификации инфекционного агента) не отличается высокой эффективностью.

3.3 Результаты скринингового обследования беременных на бактериальное носительство во влагалище в III триместре беременности и анализ особенностей родов, послеродового периода и перинатальных осложнений у обследованных пациенток

3.3.1 Частота и этиологические особенности вульвовагинальной инфекции в III триместре беременности

Скрининговое бактериологическое обследование для уточнения состава влагалищной микрофлоры было проведено у 800 беременных в сроке гестации 35–37 недель, находившихся на амбулаторном наблюдении в клинике акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева УКБ №2 (ФГАОУ ВО «ПМГМУ имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в период с января по июль 2016 года.

По результатам скринингового обследования у 39 беременных во влагалище не обнаружено роста микрофлоры (4,9%). У остальных пациенток (n=761) рост микрофлоры был зафиксирован. При этом у 161 (20,1%) беременной в нижних отделах генитального тракта присутствовали только *Lactobacillus spp.* в титре не менее 10^5 КОЕ/мл. В остальных случаях (600 беременных, 75%) во влагалище, помимо лактобактерий, присутствовали различные условно-патогенные микроорганизмы (рисунок 3.3).

Клинико-лабораторные признаки вульвовагинальной инфекции были отмечены в 154 случаях (19,3%):

- бактериальный вагиноз – 71 пациентка (8,9%);
- кандидозный вульвовагинит – 83 пациентки (10,4%).

В подавляющем большинстве случаев (n=446, 55,7%) во влагалище определялось наличие условно-патогенной микрофлоры в виде бактериального носительства (чаще в виде ассоциаций), гораздо реже они определялись в монокультуре: *Enterococcus faecalis* (n=7, 1,2%), *Streptococcus agalactiae* (n=5, 0,8%), *Staphylococcus epidermidis* (n=1, 0,16%), *Candida albicans* (n=1, 0,16%).

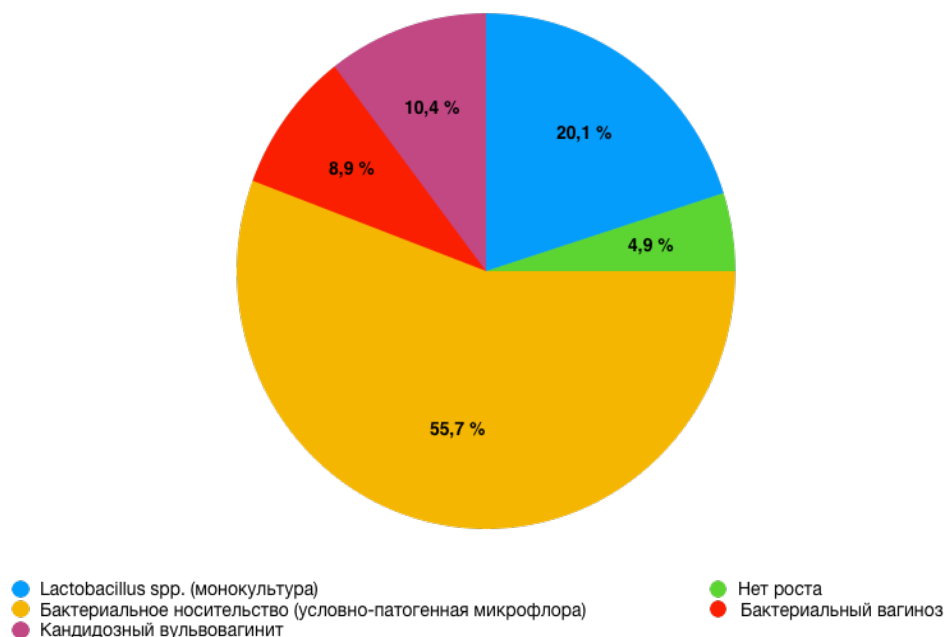


Рисунок 3.3 – Микроценоз влагалища у беременных в III триместре беременности (n=800)

Основными клинико-лабораторными критериями этого состояния были: отсутствие жалоб у пациенток и каких-либо клинических проявлений инфекционного процесса во влагалище (воспалительные изменения слизистой оболочки влагалища, патологические выделения и т.д.) при положительных данных микробиологического исследования (присутствие условно-патогенных микроорганизмов в титрах $10^2 - 10^8$ КОЕ/мл).

Всего в ходе исследования было выделено 27 видов микроорганизмов (таблица 3.16). Наиболее часто встречающимися представителями условно-патогенной микрофлоры оказались: *Enterococcus faecalis* – 48,3% (n=215), *Escherichia coli* – 27,4% (n=122), *Streptococcus agalactiae* – 24,2% (n=108), *Staphylococcus epidermidis* – 17,8% (n=79), *Staphylococcus haemolyticus* – 15,4% (n=68), *Candida albicans* – 13,8% (n=62), *Streptococcus anginosus* – 7,7% (n=34), *Gardnerella vaginalis* – 7,4% (n=33), *Staphylococcus aureus* – 6,5% (n=29), *Staphylococcus hominis* – 6,1% (n=27).

Таким образом, согласно результатам нашего исследования влагалищная микрофлора, представленная только лактобактериями, у беременных женщин встречается достаточно редко (20,1%).

Таблица 3.16 – Видовой состав микроорганизмов, выделенных из влагалища беременных в сроке гестации 35–37 недель

Бактериальное и кандидоносительство	Бактериальный вагиноз	Кандидозный вульвовагинит
<p>Acinetobacter spp. Enterobacter aerogenes Enterococcus faecalis Escherichia coli Klebsiella pneumonia Morganella morganii Proteus mirabilis Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus haemolyticus Staphylococcus epidermidis Staphylococcus hominis Staphylococcus aureus Streptococcus agalctiae Streptococcus oralis Streptococcus mitis Streptococcus anginosus Streptococcus salivarius</p>	<p>Atopobium vaginae Gardnerella vaginalis Klebsiella spp. Mobiluncus spp. Peptostreptococcus anaerobius Prevotella spp. Pseudomonas spp.</p>	<p>Candida albicans Candida glabrata Candida crusei</p>

Значительно чаще (55,7%) во влагалище в III триместре беременности встречаются различные ассоциации условно-патогенных микроорганизмов (бактериальное носительство). При этом отмечалось преобладание *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus*. Отдельно хотелось бы отметить выявление продуцентов Бета-лактамаз расширенного спектра действия у таких микроорганизмов, как *Escherichia coli* (ESBL+ 15 случаев – 3,4%) и *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+ 2 случая – 0,5%), как потенциальных возбудителей тяжелых инфекционных осложнений как у матери, так и у плода, обладающих высокой антибиотикорезистентностью.

3.3.2 Анализ осложнений беременности, родов и послеродового периода у пациенток с носительством *Streptococcus agalactiae* во влагалище

В дальнейшее исследование (проспективный этап) были включены беременные, у которых по результатам скринингового бактериологического

исследования отделяемого влагалища в 35–37 недель беременности было диагностировано носительство *Streptococcus agalactiae*. Наличие стрептококков группы В всего было зафиксировано у 108 беременных (в титрах 10^2 – 10^8 КОЕ/мл). При этом у 5 пациенток (4,6%) стрептококки группы В обнаруживались в монокультуре. В большинстве случаев (95,4%) *Streptococcus agalactiae* находились в составе микробных ассоциаций условно-патогенной микрофлоры. По результатам антибиотикограммы отмечена чувствительность к амоксициллину в сочетании с клавулановой кислотой, ампициллину, бензилпенициллину, клиндамицину, левофлоксацину, цефазолину, цефотаксиму. В 46 случаях (42,6%) стрептококки группы В оказались резистентны к клиндамицину и эритромицину. При этом данные препараты рекомендуются для использования в случае аллергической реакции на пенициллины и цефалоспорины.

Из исследования были исключены 22 пациентки, родоразрешение которых осуществлялось в других медицинских учреждениях. Таким образом, итоговое количество беременных, участвовавших в последующем проспективном исследовании, составило 86 человек.

Анализ особенностей течения беременностей у данных пациенток показал, что одним из наиболее часто встречаемых осложнений были угрожающие преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды (таблица 3.17). Также достаточно часто встречалась хроническая внутриутробная гипоксия плода (3,5%), подтвержденная данными кардиотокографического и доплерометрического исследований, в том числе в сочетании с синдромом задержки роста плода и маловодием (подтвержденных результатами ультразвукового исследования).

Всего в изучаемой группе было родоразрешено 86 пациенток, из них своевременно 82. Запоздалых родов отмечено не было. Большинство беременных (n=50, 58,1%) были родоразрешены через естественные родовые пути (включая 1 случай вакуум-экстракции плода). Оперативное родоразрешение (кесарево сечение) применено у 36 пациенток.

Таблица 3.17 – Частота осложнений беременности у пациенток с бактериальным носительством *Streptococcus agalactiae* во влагалище

Осложнения беременности	Частота (n=86)
Угрожающие преждевременные роды	5,8% (n=5)
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	3,5% (n=3)
Синдром задержки роста плода	2,3% (n=2)
Маловодие	1,1% (n=1)
Преждевременные роды	4,7% (n=4)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	10,5% (n=9)
Воспалительные заболевания, требовавшие применения антибактериальной терапии (острый пиелонефрит, острый цистит)	3,6% (n=3)
Генитальный герпес	1,1% (n=1)

Плановое кесарево сечение было выполнено у 23 беременных из 36 (63,9%). Наиболее частыми показаниями для планового оперативного родоразрешения являлись: наличие рубца на матке после предшествующих операций кесарева сечения, анатомически узкий таз, миома матки больших размеров с низким расположением узла, экстрагенитальная патология (осложненная миопия высокой степени, травма тазовых костей в анамнезе и пр.). Кесарево сечение в экстренном порядке было произведено у 13 (36,1%) пациенток. Основными причинами экстренного родоразрешения были: острая гипоксия плода, клинически узкий таз, частичная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Также у одной беременной кесарево сечение было выполнено в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек в сочетании с обострением генитального герпеса. У всех пациенток длительность безводного промежутка составляла менее 12 часов. Интраоперационная кровопотеря колебалась в пределах 600–850 мл и в среднем составила 656,94 мл.

При оперативном родоразрешении путем операции кесарева сечения интраоперационно пациенткам проводилась стандартная

антибиотикопрофилактика послеродовых гнойно-септических осложнений (цефтриаксон/цефотаксим – 2 грамма внутривенно однократно).

У всех 36 пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, отмечалось благополучное течение послеродового периода. Ни в одном случае не было зафиксировано развития каких-либо гнойно-септических осложнений.

Всего посредством кесарева сечения родилось 37 детей (в том числе 1 двойня), из них доношенными родились 33 ребенка, недоношенными – 4 (в том числе 1 двойня) – все случаи в сроке 36–37 недель беременности.

По результатам оценки состояния новорожденных по шкале Апгар подавляющее большинство детей (97,3%) при рождении находилось в удовлетворительном состоянии (сумма баллов на 1-й минуте жизни 7–8), тяжелое состояние (сумма баллов на 1-й минуте жизни 5) было зафиксировано у 1 новорожденного (2,7%).

35 детей находились в отделении новорожденных УКБ №2. В подавляющем большинстве случаев (n=31, 88,6%) течение раннего неонатального периода было благоприятным. У одного из новорожденных (2,7%) было отмечено превышение физиологической потери массы тела (>10%), у трех (8,6%) – гипербилирубинемия, обусловленная нарушением конъюгации билирубина (конъюгационная желтуха). Тем не менее в среднем длительность пребывания новорожденных в стационаре составила 5,48 дней (min – 5 дней, max – 7 дней). Все дети были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии домой.

Из 37 детей двое (доношенные) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, при этом один сразу после рождения, один ребенок в возрасте 3-х часов жизни. Причиной госпитализации в ОРИТН послужили: внутриутробная инфекция и врожденная пневмония.

Новорожденный с внутриутробной инфекцией (сопутствующие диагнозы: церебральная ишемия, задержка резорбции фетальной жидкости) госпитализирован в ОРИТН сразу после рождения. Тяжелое состояние было обусловлено дыхательной недостаточностью и неврологическими расстройствами в виде синдрома угнетения центральной нервной системы. При

рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечалось усиление сосудистого рисунка за счет интерстициального компонента. ПЦР-скрининг (отделяемое зева, моча) на цитомегаловирус, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, вирусы простого герпеса I и II типов – отрицательный. По результатам бактериологического исследования: в мекониальных массах роста микрофлоры не обнаружено; при посеве отделяемого зева получен рост *Pseudomonas putida* 1×10^4 КОЕ/мл. При этом по результатам микробиологического исследования отделяемого влагалища матери новорожденного был получен рост *Lactobacillus spp.* 1×10^7 КОЕ/мл и *Streptococcus agalactiae* 1×10^6 КОЕ/мл. Хотелось бы отметить, что *Pseudomonas putida* грамотрицательный аэробный сапротроф, как правило, является возбудителем псевдомоноза у прудовых рыб. Однако казуистически редко некоторые штаммы могут быть возбудителями тяжелых нозокомиальных инфекций ввиду своей крайне высокой антибиотикорезистентности. В возрасте 4-х суток жизни новорожденный для дальнейшего лечения был переведен в Университетскую детскую клиническую больницу Сеченовского университета.

Новорожденный с врожденной пневмонией (сопутствующий диагноз: церебральная ишемия, неонатальная анемия) был госпитализирован в ОРИТН в возрасте 3-х часов жизни в связи с нарастанием дыхательной недостаточности и появлением неврологических расстройств (снижение уровня церебральной и двигательной активности). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечалось снижение прозрачности легочной ткани за счет интерстициальной инфильтрации. ПЦР-скрининг (отделяемое зева, моча) на цитомегаловирус, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, вирусы простого герпеса I и II типов – отрицательный. По результатам бактериологического исследования: в мекониальных массах роста микрофлоры не обнаружено; при посеве отделяемого зева получен рост *Staphylococcus epidermidis* 1×10^3 КОЕ/мл. Однако стоит отметить, что при рождении состояние ребенка расценивалось как удовлетворительное (сумма баллов по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 8 баллов, на 5-й минуте – 8 баллов), и новорожденный сразу после

рождения был приложен к груди матери. Кроме того, по результатам микробиологического исследования отделяемого влагалища матери новорожденного был получен рост *Lactobacillus spp.* 1×10^8 КОЕ/мл и *Streptococcus agalactiae* 1×10^7 КОЕ/мл. В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных УКБ №2 проводилась комплексная терапия (инфузионная, антибактериальная, кислородотерапия) с положительным эффектом. В возрасте 14 суток жизни новорожденный был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии домой.

Большинство беременных (n=50, 58,1%) были родоразрешены через естественные родовые пути (включая 1 случай вакуум-экстракции плода).

Учитывая высокую распространенность носительства *Streptococcus agalactiae* во влагалище у беременных по данным скринингового бактериологического исследования (24,2% среди пациенток с бактериальным носительством и 13,5% среди всех обследованных беременных), а также известный высокий риск интранатального инфицирования новорожденных, при родоразрешении через естественные родовые пути всем пациенткам (n=50) с установленным носительством стрептококков группы В во влагалище, включенным в исследование, проводилась антибиотикопрофилактика вертикальной передачи инфекции в родах. Внутривенное введение антибактериального препарата (амоксциллин в сочетании с клавулановой кислотой) проводилось при развитии регулярной родовой деятельности или при преждевременном разрыве плодных оболочек (в дозировке 1,2 грамма внутривенно), затем каждые 4 часа до момента рождения плода (в дозировке 1,2 грамма внутривенно). Подавляющему большинству рожениц (n=47, 94%) было проведено как минимум 2 инъекции (в среднем 2,18).

Средняя продолжительность родов составила $8,1 \pm 0,3$ часа, длительность безводного промежутка $5,2 \pm 0,4$ часа. При этом преждевременный разрыв плодных оболочек был отмечен у 4 пациенток (8%). Общий объем кровопотери при самопроизвольных родах в большинстве случаев не превышал 250 мл. Однако у одной роженицы (2%) ранний послеродовой период осложнился

дефектом последа, в связи с чем было произведено ручное обследование стенок послеродовой матки и удаление фрагмента плацентарной ткани. Общая кровопотеря составила 400 мл.

Наиболее распространенными осложнениями самопроизвольных родов были травмы мягких родовых путей: разрывы шейки матки I–II степени (n=4, 8%), стенок влагалища (n=2, 4%), малых половых губ (n=2, 4%) и задней спайки (n=3, 6%). Эпизио- и перинеотомию производили при наличии угрозы разрыва промежности (n=9, 18%).

У всех 50 пациенток отмечалось благополучное течение послеродового периода. Ни в одном случае не было зафиксировано развития таких осложнений, как гипертермия, раневая инфекция, эндометрит.

Из 50 новорожденных доношенными родились 49 детей, недоношенными – 1 (гестационный срок 36–37 недель).

По результатам оценки состояния новорожденных по шкале Апгар все дети при рождении находились в удовлетворительном состоянии (минимальная сумма баллов на 1-й минуте жизни 7). Обращает на себя внимание тот факт, что так же, как и в случае с оперативным родоразрешением, среди всех новорожденных от самопроизвольных родов не было детей с низкой массой тела (менее 2500 грамм).

48 детей находились в отделении новорожденных УКБ №2. В большинстве случаев (n=43, 89,6%) течение раннего неонатального периода было благоприятным. У одного новорожденного (2,1%) было отмечено превышение физиологической потери массы тела (>10%), у трех (6,25%) – гипербилирубинемия, обусловленная нарушением конъюгации билирубина (конъюгационная желтуха), также у одного новорожденного была отмечена транзиторная лейкопения, которая саморазрешилась в течение первых суток жизни. Тем не менее в среднем длительность пребывания новорожденных в стационаре составила 4,06 дня (min – 3 дня, max – 6 дней). Все дети были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии домой.

Из 50 новорожденных (самопроизвольные роды) в отделение реанимации и интенсивной терапии было госпитализировано двое: один ребенок сразу после

рождения, один – в возрасте двух суток жизни. Причиной госпитализации в ОРИТН послужили: церебральная ишемия и умеренная асфиксия в родах в сочетании с задержкой резорбции фетальной жидкости в первом случае и желудочное кровотечение во втором случае.

У новорожденных с неинфекционной патологией (церебральная ишемия и умеренная асфиксия в родах в сочетании с задержкой резорбции фетальной жидкости и желудочным кровотечением) так же, как и у новорожденных с врожденной пневмонией и внутриутробной инфекцией, по результатам ПЦР-диагностики (цитомегаловирус, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* и вирусы простого герпеса I и II типов) получен отрицательный ответ. При бактериологическом исследовании у одного новорожденного (церебральная ишемия и умеренная асфиксия в родах в сочетании с задержкой резорбции фетальной жидкости) был получен рост *Streptococcus agalactiae* 1×10^1 КОЕ/мл (мекониальные массы) и 1×10^3 КОЕ/мл (отделяемое зева). Оба новорожденных для дальнейшего наблюдения и лечения в возрасте 5 суток жизни были переведены в Университетскую детскую клиническую больницу Сеченовского университета.

С целью уточнения частоты вертикальной передачи стрептококковой инфекции при использовании интранатальной антибиотикопрофилактики у всех новорожденных (самопроизвольные роды) в течение первого часа жизни проводился забор биоматериала (отделяемое зева, мекониальные массы) для последующего бактериологического исследования. Также забор биологического материала для исследования производился у детей, родившихся посредством кесарева сечения (таблица 3.18).

В подавляющем большинстве случаев посевы были стерильными: меконий – 93,1% (n=81), отделяемое зева – 72,4% (n=63). В 12 случаях (13,8%) из зева новорожденных были выделены *Lactobacillus spp.*, представляющие нормальную влагалищную микрофлору матери.

Таблица 3.18 – Видовой состав микрофлоры по результатам микробиологического исследования мекониальных масс и отделяемого зева у детей, родившихся от матерей с установленным носительством *Streptococcus agalactiae* во влагалище, в зависимости от метода родоразрешения

	Кесарево сечение (n=37)		Самопроизвольные роды (n=50)		Общий показатель (n=87)	
	мекониальны е массы	отделяемо е зева	мекониальны е массы	отделяемо е зева	мекониальны е массы	отделяемо е зева
Микрофлоры не обнаружено	37 (100%)	29 (78,4%)	44 (88%)	34 (68%)	81 (93,1%)	63 (72,4%)
<i>Lactobacillus</i> spp.	–	2 (5,4%)	3 (6%)	7 (14%)	–	12 (13,8%)
<i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i>	–	2 (5,4%)	5 (10%)	5 (10%)	5 (5,7%)	7 (8%)
<i>Corynebacteriu</i> <i>m</i> spp.	–	1 (2,7%)	–	4 (8%)	–	5 (5,7%)
<i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i>	–	–	–	3 (6%)	–	3 (3,5%)
<i>Streptococcus</i> <i>salivarius</i>	–	1 (2,7%)	–	1 (2%)	–	2 (2,3%)
<i>Streptococcus</i> <i>agalactiae</i>	–	–	1 (2%)	1 (2%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)
<i>Pseudomonas</i> <i>putida</i>	–	1 (2,7%)	–	–	–	1 (1,2%)

Выделенная микрофлора новорожденных детей, родившихся через естественные родовые пути, была более разнообразна, чем у новорожденных, родившихся путем операции кесарева сечения. Так, в отделяемом зева и в мекониальных массах были выделены как представители нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* spp.), так и условно-патогенные микроорганизмы (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus salivarius*, *Pseudomonas putida*). У новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, в меконии чаще всего обнаруживались

Lactobacillus spp. (6%) и *Staphylococcus epidermidis* (10%), а у детей, родившихся путем операции кесарева сечения, в меконии микроорганизмы отсутствовали.

Несмотря на наличие условно-патогенных микроорганизмов в исследованных образцах, каких-либо клинико-лабораторных признаков инфекции у новорожденных не было, и антибактериальная терапия у них не проводилась. Все дети в удовлетворительном состоянии были выписаны из стационара домой. У одного новорожденного после самопроизвольных родов в очень низких концентрациях был получен рост *Streptococcus agalactiae* (1×10^1 КОЕ/мл в мекониальных массах и 1×10^3 КОЕ/мл в отделяемом зева). Наличие стрептококков группы В в меконии в такой ситуации косвенно указывает на длительно персистирующую восходящую внутриутробную инфекцию, развившуюся еще до начала родовой деятельности. При этом состояние ребенка при рождении расценивалось как удовлетворительное (сумма баллов по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 7), дальнейшая антибактериальная терапия не потребовалась.

Таким образом, по результатам исследования частота вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae* при применении интранатальной антибиотикопрофилактики составила 2% (n=1). При этом инфицирование новорожденного не привело к развитию инфекционного процесса.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование оказания помощи беременным и роженицам является приоритетным направлением на пути к снижению перинатальной заболеваемости и смертности. Применение скринирующей диагностики – одно из важнейших достижений современной превентивной медицины.

Необходимость оптимизации инфекционного скрининга беременных диктуется высокой частотой развития инфекционных осложнений у новорожденных, а также меняющейся эпидемиологической обстановкой в мире. Так, например, в США и Великобритании пересмотр рекомендаций по ведению неосложненной беременности, в том числе в отношении инфекционного обследования, производится регулярно (каждые 1–2 года).

Как обсуждалось выше, критерии включения отдельных нозологий в спектр рутинного обследования определены и эффективно используются во всем мире. Однако на сегодняшний день нет общемирового консенсуса относительно инфекционного скрининга беременных. Перечень возбудителей, сроки, кратность и методы исследований разнятся не только между странами, но даже в одной и той же стране, а часто в пределах одного региона или города.

В Российской Федерации в соответствии с приказом Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» спектр обследования беременных на инфекции включает в себя серологическое исследование крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, краснуху и токсоплазмоз дважды за беременность (в I и III триместрах). Также в I и III триместрах проводится микроскопическое исследование отделяемого половых органов на *Neisseria gonorrhoeae* и грибы рода *Candida* и однократное культуральное исследование мочи для диагностики бессимптомной бактериурии в 14 недель беременности.

Для уточнения объема обследования беременных на инфекции, применяемого в различных лечебных учреждениях, мы провели анализ

медицинской документации 902 пациенток в четырех медицинских организациях г. Москвы (две коммерческие клиники – ООО «ЛМС», ООО «Доктор Озон», две государственные женские консультации – ЖК №3, ЖК №2). По результатам исследования выяснилось, что спектр обследования, применяемый во всех 4 ЛПУ, имеет ряд отличий не только друг от друга, но и оказался значительно шире регламентированного приказом Минздрава России №572н. Так, в ЖК №3 дополнительно проводится серологическое исследование крови на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 типа, а в ЖК №2 еще и вирусу простого герпеса 2 типа. В коммерческих медицинских организациях (ООО «ЛМС» и ООО «Доктор Озон») расширение спектра обследования происходит за счет серологического исследования крови на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, а также микробиологического исследования отделяемого половых органов (влагалища и/или цервикального канала) и молекулярно-биологической диагностики на *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*.

Одновременно с этим используемое в РФ обследование (регламентированное приказом №572н) беременных на инфекции значительно шире аналогичных зарубежных программ. Так, в США количество нозологических единиц, включенных в программу скрининга беременных на инфекции, равно 5 (сифилис, ВИЧ, гепатит В, краснуха, носительство *Streptococcus agalactiae* в нижних отделах генитального тракта), в Великобритании – 4 (сифилис, ВИЧ, гепатит В, краснуха) [67, 135]. В соответствии с приказом №572н в рутинное обследование на инфекции включено 7 позиций (таблица 4.1), но на практике этот список расширяется до 9–12. Кроме того, кратность проведения исследований в России практически в 2 раза выше, так как в большинстве случаев в США и Великобритании беременных обследуют однократно в I триместре беременности, а повторному обследованию подлежат лишь пациентки, входящие в группы риска.

Таблица 4.1 – Структура инфекционного скрининга беременных в России и в мире

	США	Великобритания	Приказ №572н МЗ РФ
Сифилис	+	+	+
Гепатит В	+	+	+
Гепатит С	–	–	+
ВИЧ	+	+	+
Краснуха	+	+	+
Токсоплазмоз	–	–	+
Микроскопия вагинального мазка	–	–	+
Цитомегаловирус	–	–	–
ВПГ–1	–	–	–
ВПГ–2	–	–	–
Микробиологическое исследование отделяемого влагалища и/или цервикального канала	+	–	–
ПЦР–диагностика ИППП, ВВИ и ЦИ	–	–	–

При этом, несмотря на столь широко проводимую диагностику инфекционной патологии среди беременных на всей территории страны, на сегодняшний день мы имеем крайне скудное количество эпидемиологических данных о распространенности заболеваний. А официальные источники (Росстат, Роспотребнадзор) не выделяют беременных как отдельную группу населения. Понимание распространенности заболевания является одним из важнейших пунктов в оценке важности проблемы для здравоохранения.

J.M.G. Wilson и G. Junger в 1968 году систематизировали принципы формирования рутинных обследований [174]. Предложенная ими схема создания скрининга успешно используется до настоящего времени во всем мире. Таким

образом, следует рассмотреть все нозологические единицы, входящие в инфекционное обследование в г. Москве с позиции эффективности скрининга.

Необходимость обследования беременных на сифилис не вызывает сомнений и применяется во всем мире. По результатам нашего исследования из 902 беременных на сифилис было обследовано 99% (n=893). При этом не было зафиксировано ни одного случая заболевания сифилисом во время беременности. Также не было выявлено ни одного случая врожденного сифилиса среди пациентов второго этапа исследования. В России беременные обследуются дважды за беременность, в то время как в подавляющем большинстве стран данное исследование проводится однократно в первом триместре. Повторно обследуются только пациентки, входящие в группу риска. По данным за 2016 год, частота заболеваемости сифилисом среди женщин в России составила 16,8 случаев на 100 000 населения, в США – 8,7 случаев, в странах Евросоюза – 1,3 случая [27, 112, 154, 160]. Частота выявления врожденного сифилиса в 2016 году в РФ составила 2,49 случаев на 100 000 населения, в США – 15,7 случаев, в странах Евросоюза – 1,1 случаев.

Удивительно, что при большей распространенности заболевания среди женщин (практически в 2 раза) по сравнению с США в России регистрируется в 6 раз меньшая распространенность врожденного сифилиса, хотя между распространенностью сифилиса среди женщин и частотой врожденного сифилиса, как правило, прослеживается прямая зависимость. Тем не менее высокая распространенность сифилиса среди российских женщин подтверждает высокую значимость заболевания для здравоохранения. Таким образом, двукратное обследование беременных позволяет организовать более тщательный эпидемиологический контроль над заболеванием, а также снизить частоту неблагоприятных исходов беременности и заболеваемости новорожденных.

Из 902 беременных 893 (99%) были обследованы на ВИЧ. Маркеры инфекции были обнаружены у 4 пациенток. Следует отметить, что в большинстве случаев (n=3) диагноз не был установлен впервые. Беременные состояли на учете в СПИД-центре, ведение беременности осуществлялось совместно с

инфекционистами. У пациентки, обратившейся в ООО «Доктор Озон» для постановки на учет по беременности в сроке 8 недель, по результатам обследования впервые были выявлены антитела к ВИЧ. Беременная была направлена в Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, где по результатам дополнительного обследования была подтверждена ВИЧ-инфекция. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось совместно с инфекционистами. Таким образом, распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных, по нашим данным, составила 0,48%. Этот результат практически идентичен официальной статистике по РФ: распространенность среди беременных – 0,57%, общепопуляционная – 0,64%. Несмотря на то, что большинство зарубежных специалистов предлагают однократное обследование беременных в первом триместре с повторным обследованием пациенток только группы риска, применяемая в России двукратная схема диагностики (в I и III триместрах), скорее всего, является оптимальной, особенно в современных условиях, когда Российская Федерация признана одним из лидеров по темпам распространения ВИЧ-инфекции среди европейских стран [13, 104]. Показатели кумулятивного числа живущих с ВИЧ-инфекцией, а также скорость распространения заболевания в России катастрофически высоки. Для сравнения: распространенность ВИЧ среди женщин в США – 0,19%, в Великобритании – около 0,2%. Учитывая высокую распространенность заболевания, а также прогрессивный рост числа новых случаев инфицирования, такой подход позволит увеличить количество беременных, получающих антиретровирусную терапию, что, в свою очередь, приведет к снижению частоты вертикальной передачи инфекции.

Необходимость диагностики вирусного гепатита В во время беременности диктуется не только относительно высокой распространенностью заболевания в РФ, но и наличием эффективных мер профилактики (вакцинация). Истинная распространенность заболевания в России (количество новых случаев заболевания, число пациентов с хронической HBV-инфекцией, а также люди с носительством HBsAg) на сегодняшний день достоверно неизвестна. По

имеющимся данным Роспотребнадзора, этот показатель находится в пределах 0,01%, в то время как по общемировым оценкам серопревалентность значительно выше – 1,4–2,8%. Кроме этого, по данным метаанализа, общепопуляционная распространенность HBsAg в РФ в 8 раз выше, чем в США, и в 70 раз выше, чем в Великобритании [150]. По результатам нашего исследования наличие HbsAg было выявлено у 0,2% беременных (2 случая из 893 обследованных беременных). Такая существенная разница в показателях распространенности, публикуемых в российских и международных источниках, может указывать на недостаточно эффективную систему учета заболеваемости в РФ. Тем не менее обследование беременных на гепатит В полностью отвечает критериям эффективного скрининга. Более того, так же, как и в случае с сифилисом и ВИЧ-инфекцией, вероятно, оптимальной моделью скрининга является двукратное обследование беременных (в I и III триместрах).

Истинная распространенность гепатита С в РФ также окончательно неизвестна, однако, по данным российских исследователей, вирусом гепатита С инфицировано около 3% населения, а частота выявления антител к вирусному гепатиту С у беременных – 2,8% [7, 25, 33, 45]. Результаты нашего исследования в целом идентичны: среди 893 обследованных (99%) распространенность хронического гепатита С составила 2,46% (22 случая, 1 из них впервые выявленный). Этот показатель значительно выше, чем в развитых странах (США – 1,3% среди населения, Великобритания – 1,3% среди беременных, 1,7% среди населения). Несмотря на отсутствие эффективных методов профилактики вертикальной передачи инфекции и безопасной противовирусной терапии во время беременности, включение обследования на вирусный гепатит С является целесообразным. Это связано с тем, что примерно у 60% беременных вирусный гепатит С диагностируется впервые во время беременности, появляется возможность более раннего начала специфического лечения (в послеродовом периоде), а также это обеспечивает возможность раннего обследования и наблюдения детей, рожденных от матерей с хроническим вирусным гепатитом С [7].

В Российской Федерации согласно приказу МЗ РФ №572н обследование на наличие антител к *Toxoplasma gondii* проводится дважды за беременность (в первом и третьем триместрах). Однако такая схема не позволяет, с одной стороны, должным образом организовать наблюдение за серонегативными женщинами с целью отслеживания вероятной сероконверсии при первичном инфицировании во время беременности, а с другой – в случае изначальной серопозитивности повторные обследования просто бессмысленны.

В то же время на территории Российской Федерации в последние годы не проводилось масштабных исследований, позволяющих адекватно оценить эпидемиологическую обстановку. В настоящее время, по имеющимся данным российских исследователей, серопревалентность к *Toxoplasma gondii* достаточно низка – от 8 до 23% [23, 24]. Случаи врожденного токсоплазмоза на территории РФ также редки. В 2015 году на территории России было зарегистрировано всего 4 случая врожденного токсоплазмоза, таким образом, его частота составила 0,2 случаев на 100 000 новорожденных [42]. Согласно результатам нашей работы, серопревалентность среди беременных составила 24,7% (среди 823 (91,2%) обследованных), а частота острого токсоплазмоза во время беременности – 0,1%. Такой показатель серопревалентности соответствует низкому уровню распространенности заболевания (серопревалентность до 30%). Схожие показатели регистрируются в Швеции (18%), Испании (22,8%), Греции (24,5%), Дании (27,8%), Австралии (23%) [87, 130, 145]. Низкая распространенность заболевания среди населения и малое количество случаев врожденного токсоплазмоза ставят под вопрос целесообразность включения данной позиции в скрининговое обследование беременных на инфекции. В странах с низкой распространенностью заболевания рутинному обследованию предпочитают санитарно-просветительскую работу: информирование пациенток об опасности токсоплазменной инфекции, способах ее передачи и методах профилактики. Но для окончательного принятия решения необходимо проведение масштабных эпидемиологических исследований на всей территории Российской Федерации, так как в зависимости от региона распространенность заболевания среди

взрослого населения и количество случаев врожденного токсоплазмоза могут значительно варьироваться. Так, например, в США серопревалентность среди коренного населения составляет 7,7%, а среди мигрантов – 28,1% [109]. В России есть вероятность высокой «пораженности» населения в регионах страны с развитой сельскохозяйственной деятельностью, а также среди групп населения с определенными особенностями питания (например, регулярное употребление в пищу продуктов животного происхождения без предварительной термической обработки) и мигрантов.

В ходе исследования нами было установлено, что серопозитивность беременных к вирусу краснухи в г. Москве достаточно высока (88,3%), что является результатом профилактической вакцинации населения. Кроме того, в 2019 году Всемирная организация здравоохранения официально присвоила Российской Федерации статус страны, остановившей передачу краснухи в течение трех лет [15]. По данным Роспотребнадзора, по итогам 2018 года в Российской Федерации отсутствуют случаи врожденной краснухи. Таким образом, на сегодняшний день проблема заболеваемости краснухой в России решена. Однако беременных продолжают обследовать на наличие антител к вирусу краснухи дважды за беременность (в I и III триместрах). Учитывая вышеизложенное, гораздо более рациональным подходом в настоящее время представляется однократное обследование беременных в I триместре, что поможет выявить серонегативных пациенток, с которыми необходимо проводить профилактическую беседу об опасности заболевания во время беременности и методах профилактики. Еще одним важным этапом в предотвращении инфицирования вирусом краснухи во время беременности является совершенствование прегравидарной подготовки женщин, которая в нашей стране на сегодняшний день проводится недостаточно широко. Выявление серонегативных женщин позволит провести вакцинацию на этапе планирования беременности, что, в свою очередь, обезопасит их от заболевания краснухой во время беременности.

Несмотря на то, что рутинное обследование беременных на наличие антител к цитомегаловирусу не предусмотрено приказом Минздрава №572н, скрининг проводится повсеместно и достаточно широко. По результатам нашей работы 89,5% пациенток были обследованы в рамках антенатального наблюдения. Серопревалентность оказалась достаточно высока – 79,1%. При этом все случаи выявления IgM у беременных были интерпретированы как ложноположительные. Кроме того, по результатам обследования новорожденных на втором этапе исследования не было выявлено ни одного случая выделения ДНК цитомегаловируса. Уровень серопревалентности (79,1%) соответствует показателям Новой Зеландии, Швеции, Италии, Испании и несколько превышает таковой в США и Великобритании (таблица 4.2). Цитомегаловирусная инфекция наиболее опасна для беременных в случае первичного инфицирования, однако в условиях высокой серопревалентности среди взрослого населения подобные клинические ситуации являются редкостью. Несмотря на то, что ряд некрупных исследований [76, 166, 168] говорят о необходимости скринингового обследования беременных, экспертные рекомендации международной рабочей группы специалистов по профилактике, диагностике и терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции, опубликованные в 2017 году, свидетельствуют об обратном [142]. Одним из ключевых пунктов являются предположения о возможной эффективности введения скринингового обследования на наличие ЦМВ-инфекции у новорожденных, что позволит обеспечить раннее обнаружение инфицированных детей и в случае необходимости позволит начать своевременное лечение клинически значимых форм инфекции. В то же время рутинный скрининг беременных для диагностики первичной цитомегаловирусной инфекции не рекомендуется. Серологическое обследование должно проводиться только в случае наличия у женщин гриппоподобных симптомов (при условии исключения других инфекционных процессов) или при подозрении на внутриутробное инфицирование по результатам ультразвукового или МР-исследования. Учитывая потенциальный риск развития врожденной ЦМВ-инфекции при всех беременностях (хоть и более низкий у серопозитивных женщин), в очередной раз

подчеркивается важность проведения санитарно-просветительской работы как эффективного инструмента по борьбе с цитомегаловирусом. Беременных следует информировать о необходимости избегать контакта со слюной маленьких детей (не делиться едой, напитками, посудой, быть аккуратными при поцелуях), тщательно мыть руки, особенно после смены подгузников, кормления или проведения гигиенических процедур и пр.

Скрининг на наличие антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов так же, как и в случае с цитомегаловирусом, не входит в спектр базового обследования беременных в РФ. Однако на практике данное исследование проводится достаточно большому количеству пациенток (73,3% были обследованы на ВПГ-1, 62,2% – на ВПГ-2). Серопревалентность оказалась абсолютно идентична общемировой: 81,1% – для ВПГ-1 и 18% – для ВПГ-2 [118]. Кроме выявления иммуноглобулинов класса G к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, проводилось также выявление суммарных антител класса M к ВПГ-1 и 2 типов. При этом все 6 случаев выявления IgM были интерпретированы как реактивация длительно персистирующей инфекции. По результатам обследования 661 беременной не было зафиксировано ни одного случая первичного инфицирования ВПГ-1 и ни одного случая первичного инфицирования ВПГ-2 среди 561 беременной. Среди новорожденных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, также не было ни одного случая выявления ДНК вирусов простого герпеса. Согласно международным данным, внутриутробная ВПГ-инфекция встречается очень редко, несмотря на крайне высокую распространенность вируса среди взрослого населения [111, 125]. На сегодняшний день скрининговое обследование беременных на наличие антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 не регламентировано ни в одной стране мира. В США серологические тесты могут быть предложены беременным, у которых в анамнезе не было отмечено эпизодов заболевания герпетической инфекцией, при наличии подтвержденной ВПГ-инфекции у партнера [135]. Учитывая мировой опыт, наиболее рациональный алгоритм профилактики внутриутробного инфицирования вирусами простого герпеса представляется следующим образом:

при наличии клинических проявлений заболевания у беременной (первичное инфицирование или рецидивирующее течение инфекции) необходимо проведение стандартной противовирусной терапии (как правило, ацикловиром). Так как в подавляющем большинстве случаев инфицирование новорожденного происходит при его прохождении по родовому каналу (85%), в случае первичного инфицирования в течение 6 недель до родов или при наличии клинических проявлений инфекции непосредственно перед родами рекомендуется оперативное родоразрешение путем кесарева сечения, что достоверно снижает риск интранатального инфицирования. Также особое место в профилактике внутриутробной ВПГ-инфекции отводится санитарно-просветительской работе [73, 108].

Подход к скрининговой диагностике инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* у беременных, также вызывает множество вопросов. Согласно данным ВОЗ, хламидийная инфекция является самым распространенным вариантом бактериальной инфекции, передаваемой половым путем. В то же время, по официальным эпидемиологическим данным, частота выявления хламидиоза в РФ в 7 раз ниже, чем в Европе, и в 20 раз ниже, чем в США. При этом заболеваемость гонореей в целом идентична европейской. Вероятнее всего, это является результатом дефектов в регистрации ИППП в России, а также использования неоптимальных методов лабораторной диагностики.

В рамках первого этапа нашего исследования не было выявлено ни одного случая заболевания беременных гонореей. В соответствии с приказом Минздрава №572н, для выявления *Neisseria gonorrhoeae* используется микроскопическое исследование отделяемого половых органов. Но следует еще раз отметить, что микроскопия в качестве диагностического теста имеет низкую чувствительность и специфичность и не может использоваться в качестве метода скринирующей диагностики. Обследование на *Chlamydia trachomatis* при физиологическом течении беременности вообще не предусмотрено. Скрининговое обследование на *C.trachomatis* в нашем исследовании применялось только в коммерческих

медицинских учреждениях с помощью молекулярно-биологических методов диагностики (ПЦР, ПЦР-RealTime).

Несмотря на то, что в соответствии с приказом Минздрава России №572н обследование на трихомониаз в рамках микроскопического исследования отделяемого половых органов при неосложненном течении беременности не показано, данный вид диагностики осуществлялся во всех медицинских учреждениях, участвовавших в данном исследовании. Согласно официальной статистике частота выявления трихомониаза в популяции составляет 0,055%, в то время как в США – 1,8% (в 32 раза больше), в Великобритании – 0,3% (в 5,5 раз больше). По результатам обследования 829 беременных был зафиксирован один случай заболевания трихомониазом. При микроскопическом исследовании отделяемого влагалища визуализировались *Trichomonas vaginalis*. Для подтверждения диагноза беременной была проведена ПЦР-диагностика ИППП (биологический материал – отделяемое влагалища), по результатам которой получен положительный ответ в отношении *Trichomonas vaginalis* и *Chlamydia trachomatis*.

Таким образом, частота трихомонадной инфекции составила 0,1%, а частота хламидийной инфекции среди беременных – 0,4%. Интересно отметить, что, по данным официальной статистики [27], распространенность трихомониаза в РФ составляет 55,4 случая на 100 000 населения, а хламидиоза – 35,3 случая на 100 000 населения. Если перевести этот показатель в относительный, то получим, что усредненный официальный показатель заболеваемости трихомониазом составит 0,055%, а хламидиозом – 0,035%. То есть официальная распространенность трихомонадной инфекции в 2 раза, а хламидийной инфекции в 11 раз ниже распространенности, полученной нами в результате исследования среди беременных пациенток. Это в очередной раз заставляет задуматься о возможных дефектах диагностики этих заболеваний на территории РФ, а также в несовершенстве системы регистрации случаев ИППП. Случаев выявления *Neisseria gonorrhoeae* (микроскопия, молекулярно-биологическая диагностика) выявлено не было.

По результатам нашего исследования в коммерческих организациях молекулярно-биологическая диагностика ВВИ и ЦИ применялась достаточно широко. Наиболее часто исследования проводились в отношении *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma hominis*. В подавляющем большинстве случаев диагностика использовалась при отсутствии жалоб у пациенток, и, следовательно, даже при выявлении ДНК условно-патогенных микроорганизмов лечения не требовалось. Распространенность *Ureaplasma parvum* составила 35,7%, *Ureaplasma urealiticum* – 4%, *Mycoplasma genitalium* – 0,45%, *Mycoplasma hominis* – 2,9%, *Gardnerella vaginalis* – 26,1%, *Candida albicans* – 21,7%. Эти результаты идентичны данным российских исследователей [49]. Рутинное обследование беременных на вульвовагинальные и цервикальные инфекции на сегодняшний день не применяется ни в одной стране мира, так как выявление и лечение бактериального носительства не снижает риск преждевременных родов и других неблагоприятных исходов беременности.

Очевидно, что скрининговое обследование беременных на вульвовагинальные и цервикальные инфекции оправдано только в отношении выявления таких абсолютных патогенов, как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. При этом, учитывая распространенность (по результатам нашего исследования) этих заболеваний, схожую с показателями США и Великобритании (таблица 4.2), следует рассмотреть возможность проведения не тотального скрининга при постановке на учет по беременности, а выборочного скрининга беременных, входящих в группу риска (возраст до 25 лет, несколько половых партнеров, новый половой партнер, партнер с установленным ИППП, наличие у беременной клинических проявлений вульвовагинальной и/или цервикальной инфекции и пр.). В качестве диагностических тестов следует использовать молекулярно-биологические методы диагностики (ПЦР, ПЦР-RealTime).

Таблица 4.2 – Сравнительные показатели распространенности инфекций у беременных

	Москва наши данные	РФ		США		Великобритания	
		беременные	население	беременные	население	беременные	население
ВИЧ	0,48%	0,57%	0,64%	0,15-0,2%	0,19% *	0,22%	0,16%
Гепатит В	0,2%	нет данных	1,4-2,8%	нет данных	0,27%	0,5%	0,03%
Гепатит С	2,46%	2,8%	≈3%	нет данных	1,3%	1,3%	1,7%
Токсоплазмоз	24,7%	нет данных	нет данных	нет данных	11% *	9,1%	6-9%
Краснуха	88,3%	нет данных	нет данных	93,1%	нет данных	93,7%	нет данных
Цитомегаловирус	79,1%	нет данных	70-80% *	нет данных	60-70% *	нет данных	60-70% *
ВПГ-1	81,1%	нет данных	нет данных	59,3%	47,8%	нет данных	нет данных
ВПГ-2	18%	нет данных	нет данных	21,1%	11,9%	нет данных	нет данных
Сифилис	0	нет данных	0,017% *	нет данных	0,009% *	нет данных	0,001%
Хламидиоз	0,4%	нет данных	0,035%	нет данных	0,69% *	нет данных	0,24% *
Гонорея	0	нет данных	0,008%	нет данных	0,14% *	нет данных	0,01% *
Трихомониаз	0,1%	нет данных	0,055%	нет данных	1,8% *	нет данных	0,3% *

Примечание: * – показатель распространенности среди женщин.

Совсем иначе обстоит вопрос с необходимостью скринингового обследования беременных на бактериальное носительство в III триместре беременности. Бессимптомное присутствие микроорганизмов во влагалище, по мнению многих исследователей, является одной из ведущих причин неблагоприятных исходов беременности, в частности, внутриутробного инфицирования и ранней неонатальной пневмонии и сепсиса [155, 156, 158]. Лидирующие позиции на сегодняшний день занимают *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli* (около 70% от общего числа инфекционных заболеваний у новорожденных, подтвержденных микробиологически) [98, 138]. В остальных случаях возбудителями являются другие виды стрептококков: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae* и пр. Именно этот факт становится ключевым в определении необходимости проведения рутинного бактериологического обследования во время беременности.

Второй этап исследования был направлен на уточнение частоты реализации различных форм внутриутробной инфекции и спектра выявляемых возбудителей. Всего в 2016 году в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева (Университетская клиническая больница №2) родилось 3279 детей. Из них в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных был госпитализирован 321 ребенок (9,8%). По результатам нашей работы частота развития инфекционных осложнений составила 3,75% от общего числа живорожденных. Инфекционная патология (внутриутробная инфекция и врожденная пневмония) занимала второе место (38,3%) по частоте обнаружения у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, уступая только церебральной ишемии. Частота внутриутробной инфекции среди всех новорожденных составила 1,74% (n=57), внутриутробной пневмонии – 2,01% (n=66).

По результатам изучения этиологии инфекционной патологии новорожденных было установлено, что в большинстве случаев возбудителя идентифицировать не удавалось. Более чем в половине микробиологических

исследований (а в случае таких биологических сред, как ликвор и кровь до 100%) роста микрофлоры получено не было. 98,3% молекулярно-биологических исследований также были отрицательными.

В итоге по данным обследования 123 новорожденных с инфекционной патологией (внутриутробная инфекция, врожденная пневмония) этиологическая верификация диагноза по результатам бактериологического или молекулярно-биологического методов исследования была получена лишь у 42 детей (34,1%). Это крайне низкий показатель, учитывая тот факт, что выявление возбудителя при инфекционных заболеваниях является одной из важнейших целей. По данным некоторых российских исследователей [26, 47], в настоящее время большинство случаев внутриутробных инфекций остаются этиологически нерасшифрованными. Одной из причин недостаточной верификации может быть неудовлетворительное качество лабораторной диагностики: низкий охват обследованием новорожденных в целом и по различным возбудителям, неполное обследование, отсутствие комплексности (сочетание методов ПЦР и ИФА, а также серологический мониторинг) и крайне недостаточное обследование матерей детей с инфекционной патологией. Все это может приводить не только к недостаточной этиологической расшифровке, но и к гипо- и гипердиагностике заболеваний. Отсутствие специфических симптомов и однотипность клинических проявлений врожденных инфекций обосновывают необходимость своевременного использования специальных лабораторных методов, направленных на достоверную верификацию этиологии.

В структуре возбудителей внутриутробной инфекции, выявленных по результатам микробиологической диагностики, лидирующие позиции занимали *Staphylococcus epidermidis* (19,6%), *Streptococcus agalactiae* (12%), *Staphylococcus aureus* (12%), *Streptococcus mitis* (10%), *Staphylococcus haemolyticus* (10%). По результатам ПЦР-диагностики двум новорожденным (гестационный возраст 30 и 33 недели) был установлен диагноз «внутриутробная инфекция уреаплазменной этиологии». А.Л. Заплатников отмечает, что внутриутробная трансмиссия *Ureaplasma urealyticum* встречается достаточно часто [26]. Микробиологическое

исследование отделяемого влагалища матерей новорожденных с внутриутробной инфекцией было проведено только в 9 случаях, при этом совпадение по выделенной микрофлоре выявлено 1 раз (*Streptococcus mitis*).

Обращает на себя внимание отсутствие случаев внутриутробной инфекции вирусной этиологии, в то время как, по данным российской и зарубежной литературы, цитомегаловирус, например, является одним из самых распространенных возбудителей инфекционных заболеваний у новорожденных [61, 86]. Это в очередной раз подтверждает довод, что в условиях высокой серопревалентности среди взрослого населения снижается частота врожденного инфицирования.

При обследовании пациентов с врожденной пневмонией наиболее часто обнаруживались *Staphylococcus epidermidis* (10,2%), *Staphylococcus haemolyticus* (4,2%), *Staphylococcus warnerii* (2,6%), *Enterococcus faecium* (2,6%), *Enterococcus faecalis* (2,6%). Среди всех новорожденных с внутриутробной пневмонией по результатам молекулярно-биологического исследования не было ни одного случая выявления ДНК цитомегаловируса, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* и вирусов простого герпеса I и II типов. Микробиологическое исследование отделяемого влагалища матерей новорожденных было проведено в 19 случаях. При этом совпадение по выделенной микрофлоре выявлено дважды (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*). Отсутствие или крайне редкое выявление по результатам клинико-лабораторного обследования таких типичных возбудителей врожденной пневмонии, как *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, заставляет задуматься о возможной гипердиагностике заболеваний [47]. Возможно, в ряде случаев мы имеем дело не с истинной врожденной пневмонией, а с комбинацией других патологических состояний, дающих схожую клиническую картину, например, респираторный дистресс-синдром.

Среди новорожденных с инфекционной патологией (внутриутробная инфекция и врожденная пневмония) в большинстве случаев обнаруживались

Staphylococcus spp. (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus warnerii*), которые, в свою очередь, являются типичными представителями кожной флоры, то есть могут колонизировать желудочно-кишечный тракт новорожденных в результате прикладывания к груди сразу после рождения. Как правило, коагулазо-негативные стафилококки являются наиболее частыми возбудителями постнатальных пневмоний [127]. Однако в настоящее время все больше возрастает их роль в структуре интранатального инфицирования с развитием внутриутробных пневмоний и раннего неонатального сепсиса. Идентификация факультативных анаэробов *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* в свою очередь более типична для внутрибольничной инфекции, а не врожденной.

Редкое совпадение материнской влагалищной микрофлоры и предполагаемых возбудителей инфекции у новорожденных также заставляет задуматься о возможных дефектах диагностики заболеваний или о постнатальном инфицировании. Отдельно хотелось бы подчеркнуть важность выявления в ряде случаев продуцентов Бета-лактамаз расширенного спектра действия у таких микроорганизмов, как *Escherichia coli* (ESBL+ 1 случай), *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+ 2 случая) и *Acinetobacter* (ESBL+, 1 случай). Эти микроорганизмы могут быть возбудителями тяжелых инфекционных осложнений у плода, обладающими высокой антибиотикорезистентностью.

При установлении этиологии инфекционного процесса у новорожденных, ведущими предполагаемыми возбудителями оказались различные условно-патогенные микроорганизмы, что является одним из основных результатов второго этапа исследования. Очевидно, что источником инфекции является мать, а именно микрофлора влагалища. В связи с этим на третьем этапе исследования нами были изучены особенности микробного пейзажа влагалища в III триместре беременности.

Скрининговое бактериологическое обследование для уточнения состава влагалищной микрофлоры было проведено у 800 беременных в сроке гестации

35–37 недель, находившихся на амбулаторном наблюдении в клинике акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева УКБ №2 в период с января по июль 2016 года.

В результате было установлено, что «идеальная» влагалищная микрофлора (присутствие только *Lactobacillus spp.*) у беременных встречается достаточно редко, лишь у каждой пятой пациентки (20,1%). Значительно чаще (55,7%) во влагалище в III триместре беременности обнаруживаются различные ассоциации условно-патогенных микроорганизмов (бактериальное носительство).

При сравнении результатов микробиологического исследования отделяемого влагалища в I и в III триместрах беременности обращает на себя внимание более частое выявление к концу беременности различных форм вульвовагинальной инфекции и бактериального носительства и снижение количества пациенток с влагалищной микрофлорой, представленной только *Lactobacillus spp.* Так, в I триместре частота бактериального вагиноза составила 1,7%, кандидозного вульвовагинита – 10,7%, бактериального носительства – 25,3%. Монокультура *Lactobacillus spp.* обнаруживалась у 32% обследованных. В III триместре беременности бактериальный вагиноз был диагностирован у 8,9% беременных, кандидозный вульвовагинит – 10,4%, бактериальное носительство – 55,7%. *Lactobacillus spp.* в монокультуре получены у 20,1% обследованных пациенток. Скорее всего, это связано с перестройкой гормонального фона во время беременности и, как следствие, изменением микроценоза нижних отделов генитального тракта. Однако сделать окончательное заключение в данном случае не представляется возможным ввиду нетождественности рассматриваемых групп.

Тем не менее частота бактериального носительства у беременных в III триместре беременности оказалась достаточно высока – 55,7%. Наиболее часто встречающимися представителями условно-патогенной микрофлоры оказались: *Enterococcus faecalis* – 48,3% (n=215), *Escherichia coli* – 27,4% (n=122), *Streptococcus agalactiae* – 24,2% (n=108), *Staphylococcus epidermidis* – 17,8% (n=79), *Staphylococcus haemolyticus* – 15,4% (n=68), *Candida albicans* – 13,8% (n=62), *Streptococcus anginosus* – 7,7% (n=34), *Gardnerella vaginalis* – 7,4% (n=33), *Staphylococcus aureus* – 6,5% (n=29), *Staphylococcus hominis* – 6,1% (n=27).

Продуценты Бета-лактамаз расширенного спектра действия также обнаруживались достаточно часто: *Escherichia coli* (ESBL+ 15 случаев – 3,4%) и *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+ 2 случая – 0,5%). Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что эти микроорганизмы являются потенциальными возбудителями тяжелых инфекционных осложнений как у матери, так и у плода, обладающие высокой антибиотикорезистентностью.

Бессимптомное присутствие микроорганизмов во влагалище, по мнению многих исследователей, является одной из ведущих причин неблагоприятных исходов беременности, в частности, внутриутробного инфицирования и ранней неонатальной пневмонии и сепсиса [55]. Лидирующие позиции на сегодняшний день занимают *Streptococcus agalctiae* и *Escherichia coli* (около 70% от общего числа инфекционных заболеваний у новорожденных, подтвержденных микробиологически). При этом *Escherichia coli* является самым частым возбудителем раннего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных, а *Streptococcus agalctiae* – у доношенных [98, 138]. В остальных случаях возбудителями являются другие виды стрептококков: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, энтеробактерии (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, др грамотрицательные кишечные палочки), *Haemophilus influenza* и пр. Как видно из результатов нашего исследования, именно эти микроорганизмы наиболее часто колонизируют нижние отделы генитального тракта беременных. Именно этот факт становится ключевым в определении необходимости проведения рутинного бактериологического обследования во время беременности.

Streptococcus agalctiae – один из самых распространенных возбудителей бактериемии, сепсиса, пневмонии и менингита у доношенных новорожденных. Главный фактор вирулентности *S. agalctiae* – полисахаридная капсула. В зависимости от особенностей химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы на сегодняшний день выделено 10 серотипов *S. agalctiae* (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX). При этом на серотипы Ia, Ib, II, III и V приходится до 95% всех случаев неонатальной *S. agalctiae*-инфекции [40, 52].

По результатам проспективной части нашего исследования частота обнаружения *Streptococcus agalctiae* во влагалище у беременных в III триместре составила 13,5% (таблица 4.3). Этот результат ниже, чем в США (16,7–22,7%) и Европейских странах (16,1–22%), и больше соответствует показателям стран Юго-Восточной Азии (6,8–15,3%) [113]. При этом в рамках нашей работы среди новорожденных с инфекционной патологией отмечено всего 3 случая выявления *Streptococcus agalctiae*, что составило 0,09% (или 0,9 случаев на 1000 новорожденных).

Таблица 4.3 – Мировые показатели носительства *Streptococcus agalactiae* во влагалище у беременных

США	19,7% (16,7–22,7%)
Европа	19,0% (16,1–22,0%)
Юго-Восточная Азия	11,1% (6,8–15,3%)
Наши данные	13,5%

В США, Канаде и ряде европейских стран в 35–37 недель беременности производится рутинное микробиологическое исследование отделяемого влагалища и, в случае подтверждения бактериального носительства, антибиотикопрофилактика вертикальной передачи инфекции. Клинические протоколы по профилактике *S. agalactiae*-ассоциированных заболеваний у новорожденных были приняты в США в 1996 году. В результате частота развития тяжелых форм ранних неонатальных стрептококковых инфекций снизилась с 2–3 случаев до 0,77–1 случая на 1000 живорожденных [170].

В то же время в ряде других развитых стран (Великобритания, Дания, Нидерланды) такая тактика (ввиду неподтвержденной экономической эффективности) не получила государственной поддержки, несмотря на достаточно высокую распространенность носительства *Streptococcus agalactiae* (Великобритания – 21,3%, Дания – 37,9%, Нидерланды – 21%). В Великобритании обследование на носительство стрептококков группы В и при необходимости

антибиотикопрофилактика в родах проводится только среди беременных групп риска: рождение ребенка со стрептококковой инфекцией в анамнезе, обнаружение стрептококков группы В во время беременности (при культуральном исследовании мочи или влагалищного отделяемого), преждевременные роды, длительный безводный промежуток, подозрение на инфекционное заболевание у матери (в том числе хориоамнионит), гипертермия у матери [67]. Отсутствует рутинный скрининг беременных на носительство *S. agalctiae* и в Юго-Восточной Азии, где это очевидно связано с низкой распространенностью возбудителя.

Как отмечалось выше, в России отсутствует официальная регистрация инфекций, вызванных стрептококками группы В, и нет клинических рекомендаций по их профилактике. Действующие нормативные документы по оказанию медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» регламентируют проведение антибиотикопрофилактики в родах при выявлении стрептококка группы В, но не определяют алгоритм и методы диагностики колонизации и/или инфекции, вызванных СГВ.

На третьем этапе нашей работы после проведения скринингового микробиологического исследования отделяемого влагалища в III триместре беременности было отобрано 86 беременных с установленным бактериальным носительством *Streptococcus agalctiae* во влагалище. Из них 50 были родоразрешены через естественные родовые пути (включая один случай вакуум-экстракции плода). В процессе родов проводилась антибиотикопрофилактика вертикальной передачи инфекции (внутривенное введение амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой). С целью уточнения частоты вертикальной передачи стрептококковой инфекции при использовании интранатальной антибиотикопрофилактики у всех новорожденных (самопроизвольные роды) в течение первого часа жизни проводился забор биоматериала (отделяемое зева, мекониальные массы) для последующего бактериологического исследования. Лишь у одного новорожденного в очень низких концентрациях был получен рост *Streptococcus agalctiae* (1×10^1 КОЕ/мл в мекониальных массах и 1×10^3 КОЕ/мл в отделяемом зеве). В данном случае наличие стрептококков группы В в меконии

может косвенно указывать на длительно персистирующую восходящую внутриутробную инфекцию, развившуюся еще до начала родовой деятельности. Но при этом состояние ребенка при рождении расценивалось как удовлетворительное, и дальнейшая антибактериальная терапия не потребовалась.

Таким образом, по результатам исследования частота вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae* при применении интранатальной антибиотикопрофилактики составила 2% (n=1). При этом инфицирование новорожденного не привело к развитию тяжелых инфекционных осложнений.

Исходя из вышеизложенного, проведение интранатальной антибиотикопрофилактики является эффективным инструментом в борьбе со стрептококковой инфекцией у новорожденных. Этот тезис подтверждается множеством международных исследований, а также положительным зарубежным опытом внедрения рутинного скрининга беременных в III триместре на наличие *S.agalactiae* в нижних отделах генитального тракта и последующей антибиотикопрофилактикой в родах.

Метаанализ эффективности антибиотикопрофилактики при установленном носительстве стрептококков группы В у матери подтвердил, что интранатальное применение антибактериальных препаратов значительно снижает риск неблагоприятных исходов для новорожденных, включая *S.agalactiae*-ассоциированные инфекции и инфекции, вызванные другими возбудителями. Механизм действия обусловлен двумя факторами. Во-первых, количество микроорганизмов во влагалище временно сокращается, таким образом, прохождение плода происходит по менее «загрязненным» родовым путям. Во-вторых, достигается достаточно высокая концентрация антибиотика в околоплодных водах, которые частично заглатываются плодом, также обеспечивая защиту от обсеменения [116]. С другой стороны, широкое применение антибиотиков для профилактики стрептококковой инфекции вызывает беспокойство общественного здравоохранения в связи с формированием антибиотикорезистентности среди штаммов стрептококков группы В. В ряде исследований сообщается о резистентности к эритромицину и

клиндамицину, которые используются в качестве препаратов первой линии у пациенток с аллергией на антибиотики пенициллинового ряда [152]. В нашем исследовании у 42,6% беременных были выделены штаммы *S.agalctiae*, резистентные к эритромицину и клиндамицину.

Таким образом, применение антибиотикопрофилактики у всех беременных с установленным носительством *S. agalctiae*, вероятнее всего, не является целесообразным. Оптимальным решением, на наш взгляд, может стать применение скринингового микробиологического исследования отделяемого влагалища в 35–37 недель беременности с последующим серотипированием выделенных штаммов *S. agalactiae*. В любом случае интранатальную антибиотикопрофилактику следует применять у пациенток с факторами риска (*S.agalactiae*-ассоциированная бактериурия, рождение ребенка с СГВ-инфекцией в анамнезе, преждевременные роды, длительный безводный промежуток, лихорадка в родах), а также у беременных с установленным носительством высоковирулентных штаммов *S. agalactiae* во влагалище.

Скрининговое обследование беременных на бактериальное носительство во влагалище бесспорно, является эффективным методом профилактики инфекционных осложнений как для беременной, так и для плода. Причем данное исследование актуально проводить именно в конце III триместра беременности, так как отсутствие условно-патогенной микрофлоры в нижних отделах генитального тракта на более ранних сроках не гарантирует отсутствия контаминации родовых путей к моменту наступления родов.

Тем не менее окончательное решение о целесообразности включения рутинного культурального исследования отделяемого влагалища в спектр обязательного обследования беременных потребует проведения масштабных клинико-эпидемиологических исследований, направленных на уточнение частоты носительства *S.agalactiae* в нижних отделах генитального тракта беременных и выявление наиболее распространенных штаммов. Кроме того, необходимо установить истинную частоту СГВ-инфекций у новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. Амбулаторный скрининг беременных на инфекции, регламентированный приказом №572н МЗ РФ, на практике в г. Москве существенно расширен: в государственных лечебных учреждениях за счет дополнительного серологического обследования на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, а в коммерческих организациях еще и микробиологического исследования отделяемого половых органов (влагалища и/или цервикального канала), а также молекулярно-биологической диагностики на *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*.

2. При обследовании 902 пациенток, впервые обратившихся в женские консультации г. Москвы для постановки на учет по беременности, установлена следующая распространенность инфекционных заболеваний: ВИЧ – 0,48%, вирусный гепатит В – 0,2%, вирусный гепатит С – 2,46%, хламидиоз – 0,4%, трихомониаз – 0,1%. Сифилис и гонорея не были выявлены ни в одном случае. Серопревалентность к *Toxoplasma gondii* составила 24,7%, к вирусу краснухи – 88,3%, к цитомегаловирусу – 79,1%, к вирусу простого герпеса 1 типа – 81,1%, вирусу простого герпеса 2 типа – 18%. Выявлен 1 случай острого токсоплазмоза во время беременности (0,1%). Ни одного случая первичного инфицирования цитомегаловирусом, краснухой, вирусами простого герпеса 1 и 2 типов выявлено не было.

3. Врожденная инфекционная патология (внутриутробная инфекция, врожденная пневмония) занимает второе место (после церебральной ишемии) по частоте обнаружения (38,3%) у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского университета. Среди всех новорожденных частота инфекционной патологии составила 3,75% (внутриутробная инфекция – 1,74%, врожденная пневмония – 2,01%).

4. По результатам клинико-лабораторного обследования пациентов с инфекционной патологией отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных этиологическая верификация диагноза получена только у 34,1%.

5. Наиболее часто встречающимися возбудителями инфекционной патологии у новорожденных являлись: *Staphylococcus epidermidis* (34,8%), *Staphylococcus haemolyticus* (13,6%), *Staphylococcus aureus* (12,1%), *Streptococcus mitis* (10,6%), *Enterococcus faecium* (9,1%), *Enterococcus faecalis* (9,1%). Ни в одном случае не были выявлены вирусные (CMV, HSV-I,II), а также хламидийная и микоплазменная инфекции.

6. Проведенное скрининговое микробиологическое обследование 800 беременных в сроке 35–37 недель выявило высокую распространенность генитальной инфекции в III триместре – 75%. При этом наиболее часто обнаруживалось бактериальное носительство условно-патогенных микроорганизмов – 55,7%. Клинические проявления инфекции отмечались значительно реже: бактериальный вагиноз – 8,9%, кандидозный вульвовагинит – 10,4%. Монокультура *Lactobacillus spp.* получена только у 20,1% пациенток.

7. Наиболее часто встречающимися представителями условно-патогенной микрофлоры при бактериальном носительстве во влагалище в III триместре беременности оказались: *Enterococcus faecalis* – 48,3%, *Escherichia coli* – 27,4%, *Streptococcus agalactiae* – 24,2%, *Staphylococcus epidermidis* – 17,8%, *Staphylococcus haemolyticus* – 15,4%. При этом нередко обнаруживались продуценты Бета-лактамаз расширенного спектра действия: *Escherichia coli* (ESBL+ – 3,4%) и *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+ – 0,5%).

8. Среди всех обследованных беременных частота обнаружения *Streptococcus agalactiae* во влагалище в III триместре составила 13,5%, что является относительно низким показателем, сопоставимым со странами Юго-Восточной Азии (6,8–15,3%).

9. Интранатальная антибиотикопрофилактика является эффективным (98%) методом предупреждения вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae*. Только в одном случае (2%) у новорожденного был отмечен рост *Streptococcus*

agalactiae в низких концентрациях ($10^1 - 10^3$ КОЕ/мл), что однако не привело к клинической реализации инфекционного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В соответствии с полученными данными по распространенности инфекционной патологии у беременных в г. Москве и основными критериями эффективности рутинного обследования, в скрининговое обследование беременных на инфекции следует включать:

– серологическое исследование на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С (дважды за беременность: I и III триместр);

– серологическое исследование на наличие антител к вирусу краснухи для выявления серонегативных пациенток (однократно в I триместре беременности);

– молекулярно-биологическая диагностика для выявления *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* среди беременных, входящих в группы риска (возраст до 25 лет, несколько половых партнеров, новый половой партнер, партнер с установленным ИППП, наличие у беременной клинических проявлений вульвовагинальной и/или цервикальной инфекции).

2. В настоящее время скрининг беременных не оправдан в отношении следующих возбудителей:

– цитомегаловируса;

– вируса простого герпеса I и II типов.

Целесообразность скрининга на *Toxoplasma gondii* сомнительна, требуются дополнительные эпидемиологические исследования. Однако в любом случае следует отказаться от повторного обследования на токсоплазмоз (в III триместре беременности) в случае выявления серопозитивности при постановке на учет.

3. Микроскопическое исследование отделяемого половых органов не должно применяться как скрининговый метод выявления вульвовагинальной инфекции ввиду его низкой чувствительности и специфичности. Для обследования следует использовать молекулярно-биологические методы диагностики (ПЦР, ПЦР-RealTime).

4. При подозрении на внутриутробную инфекцию обследование следует проводить в паре мать–новорожденный для улучшения качества диагностики, направленной на этиологическую верификацию диагноза.

5. Учитывая относительно низкую распространенность носительства *Streptococcus agalactiae* в нижних отделах генитального тракта у беременных, а также невысокую частоту их обнаружения у новорожденных при реализации внутриутробной инфекции, включение *Streptococcus agalactiae* в обязательный «базовый» инфекционный скрининг у беременных в г. Москве в настоящее время недостаточно обосновано.

6. Интранатальную антибиотикопрофилактику вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae* следует проводить среди беременных групп риска: рождение ребенка со стрептококковой инфекцией в анамнезе, обнаружение стрептококков группы В во время беременности (при культуральном исследовании мочи или влагалищного отделяемого), преждевременные роды, длительный безводный промежуток, подозрение на инфекционное заболевание у матери (в том числе хориоамнионит), гипертермия в родах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, И.В. Биохимические показатели крови у недоношенных новорожденных с внутриутробной инфекцией / И.В. Абрамова, В.А. Кузнецова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 7.
2. Актуальные проблемы неонатологии / Под общ. ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 448 с.
3. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г. М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с.
4. Белова, А.В. Генитальные микоплазмы в структуре бактериальных инфекций влагалища и шейки матки во время беременности: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А.В. Белова. – Москва, 2011. – 160 с.
5. Белова, А.В. Генитальный герпес и беременность / А.В. Белова, О.Р. Асцатурова, Н.С. Науменко [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2017. – № 4(3). – С. 124-130.
6. Белопольская, М.А. Вертикальная передача гепатита В: опасности реальные и мнимые / М.А. Белопольская // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 18-25.
7. Белопольская, М.А. Вирусный гепатит С и беременность / М.А. Белопольская // Вестник РУДН. Сер.: Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 111-117.
8. Белькова, Ю.А. Инфекции, передающиеся половым путём, при беременности: влияние на её исход, возможности профилактики и лечения / Ю.А. Белькова // Фарматека. – 2006. – № 14. – С. 59-66.
9. Борисенко, К.К. Ранний врожденный сифилис: клиника, патоморфология, диагностика, лечение, профилактика / К.К. Борисенко, О.К. Лосева, О.В. Доля, Е.Л. Туманова // Регулярные выпуски «РМЖ». – 1998. – № 15. – С. 7.
10. Вирус простого герпеса [Электронный ресурс] // Всемирная

организация здравоохранения. – 2016. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru>.

11. ВИЧ/СПИД [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hiv-aids>.

12. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2016 года: Справка – Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2017.

13. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2017 г.: Справка. – Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2018.

14. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 40 / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – Москва, 2015. – 56 с.

15. ВОЗ подтвердила победу над краснухой в России [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения РФ. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/02/06/10725-voz-podtverdila-pobedu-nad-krasnuhoj-v-rossii>.

16. ВОЗ подтвердила элиминацию передачи ВИЧ-инфекции и сифилиса от матери ребенку в Армении, Беларуси и Республике Молдова [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2016/06/who-validates-elimination-of-mother-to-child-transmission-of-hiv-and-syphilis-in-armenia,-belarus-and-the-republic-of-moldova>.

17. Володина, Т.А. Урогенитальный хламидиоз: современное состояние вопроса (обзор) / Т.А. Володина, П.В. Саськова, Е.В. Иванова // Фармация и фармакология. – 2014. – № 6(7). – С. 66-73.

18. Гепатит В [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact>

sheets/detail/hepatitis-b.

19. Гепатит С [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c>.

20. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016-2021. На пути к ликвидации вирусного гепатита [Электронный ресурс] // ВОЗ, 2016. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf?sequence=1>.

21. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2017 году / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Управление Роспотребнадзора по г. Москве. – Москва, 2018

22. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. / Росстат. – М., 2017. – 263 с.

23. Долгих, Т.И. Токсоплазмоз: возвращение к проблеме / Т.И. Долгих // Лаборатория ЛПУ (спецвыпуск). – 2014. – № 4. – С. 57-60.

24. Долгих, Т.И. Токсоплазмоз: современная стратегия лабораторной диагностики / Т.И. Долгих // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 43-50.

25. Ершова, О.Н. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С / О.Н. Ершова, И.В. Шахгильдян, С.Н. Кузин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 39-41.

26. Заплатников, А.Л. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, М.Ю. Корнева [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 1(48). – С. 25-33.

27. Здравоохранение в России, 2017: Стат.сб. / Росстат. – М., 2017. – 170 с.

28. Иванова, М.А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым

путем в Российской Федерации за период с 2006 по 2015 гг. / М.А. Иванова, О.В. Романова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2016. – № 1. – С. 8-12.

29. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.

30. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).

31. Каражас, Н.В. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных / Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, Л.Ф. Евсеева // Актуальные вопросы эпидемиологии, дерматологии, инфекционных болезней: сб. науч. тр. – М., 2002. – С. 188-190.

32. Киселев, В.С. Распределение паразитарной заболеваемости по территории Российской Федерации [Электронный ресурс] / В.С. Киселев, Е.С. Белозеров, Е.И. Змушко // Русский медицинский сервер. – Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/misc/rapredelenie-parazitarnoy-zabolevaemosti-po-territorii-rossiyskoj-federatsii.html>.

33. Козлов, К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.09 / К.В. Козлов. – Санкт-Петербург, 2015. – 347 с.

34. Корсакова, И.И. Основные параметры иммунного статуса у лиц с цитомегаловирусной инфекцией / И.И. Корсакова, Т.П. Пашанина, В.В. Елизарова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 3. – С. 32-34.

35. Краснуха [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rubella>.

36. Кубанова, А.А. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006–2016 гг. / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 5. – С. 16-25.

37. Куртева, Е.Е. Заболеваемость сифилисом беременных: обзор литературы / Е.Е. Куртева // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С. 2

38. Латышева, Е.В. Рациональные подходы к терапии урогенитальной инфекции во время беременности: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е.В. Латышева. – Москва, 2004. – 134 с.

39. Лукашов, М.И. Динамика заболеваемости герпесом гениталий в общей структуре инфекций, передаваемых половым путем, по Курской области / М.И. Лукашов // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – Вып. 17/1, № 4 (123). – С. 71-74.

40. Микробиологическая диагностика инфекций, вызванных стрептококком группы В у беременных и новорожденных. Клинические рекомендации / Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины». – Москва, 2017.

41. Науменко, Н.С. Частота и видовой состав бактериального носительства во влагалище в третьем триместре беременности / Н.С. Науменко, О.А. Морозова, П.П. Куксюк [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – № 17(5). – С. 40-44.

42. О ситуации по токсоплазмозу в Российской Федерации: Письмо от 16.12.2016 № 01/16835-16-27 [Электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=7537.

43. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения РФ. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-1-noyabrya-2012-g-572n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilyu-akusherstvo-i->

ginekologiya-za-isklyucheniem-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy

44. Пашанина, Т.П. Распространение токсоплазмоза и методы его лабораторной диагностики / Т.П. Пашанина, Г.М. Напалкова, И.И. Корсакова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 1. – С. 51-54.

45. Пименов, Н.Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н. Н. Пименов, В. П. Чуланов, С. В. Комарова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 4-10.

46. Послова, Л.Ю. Клинико-эпидемиологическая и этиологическая характеристика внутриутробных инфекций / Л. Ю. Послова // Медицинский альманах. – 2016. – №. 3 (43). – С. 26-31.

47. Послова, Л.Ю. Проблема диагностики внутриутробных инфекций / Л.Ю. Послова, О.В. Ковалишена // Медицинский альманах. – 2016. – № 3(43). – С. 57-61.

48. Прекращение эпидемии СПИДа. Прогресс в достижении целей «90-90-90» – Женева: ЮНЭЙДС, 2017.

49. Румянцева, Т.А. Оптимизация клинико-лабораторных подходов к диагностике вульвовагинальных и цервикальных инфекций: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01, 14.03.10 / Т.А. Румянцева. – Москва, 2014. – 197 с.

50. Савенкова, М.С. Врожденный хламидиоз: клиника и катamnестическое наблюдение / М.С. Савенкова, Т.М. Парамонова, Л.Ю. Неижко // Педиатрия: Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2004. – № 1. – С. 42-46.

51. Савичева, А.М. Инфекции матери, плода и новорожденного / А.М. Савичева // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 3-8.

52. Садова, Н.В. Диагностика, профилактика и лечение перинатальной Streptococcus agalactiae инфекции / Н.В. Садова, А.Л. Заплатников, О.Ю. Шипулина [и др.] // РМЖ. – 2011. – № 22. – С. 1334.

53. Селезнева, Т.С. Современная ситуация по заболеваемости краснухой на территории Российской Федерации / Т.С. Селезнева, А.И. Заргарьянц, И.В. Яковлева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 5. – С. 9-19.
54. Семенова, Т.Б. Генитальный герпес у женщин / Т.Б. Семенова // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 6. – С. 237-242.
55. Ткаченко, А.К. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» / А.К. Ткаченко, О.Н. Романова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 103-106.
56. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 2015.
57. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных гонококковой инфекцией / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 2013.
58. Хронические вирусные гепатиты и беременность: учебное пособие / А.И. Симакова, Л.С. Матюшкина, Л.Ю. Перевертень [и др.] – Владивосток: Медицина ДВ, 2017. – 68 с.
59. Хрянин, А.А. Герпес под подушкой. Распространённость вируса простого герпеса в российской популяции: многолетний мониторинг / А.А. Хрянин // StatusPraesens. – 2014. – № 6(17). – С. 67-74.
60. Хрянин, А.А. Эпидемиологические особенности герпесвирусной инфекции: многолетние тенденции / А.А. Хрянин, М.В. Корниенко, А.В. Титенко // Эпидемиологические особенности герпесвирусной инфекции: многолетние тенденции. – 2015. – № 3. – С. 38.
61. Чешик, С.Г. Цитомегаловирусная инфекция у женщин репродуктивного возраста с отягощенным акушерским анамнезом: диагностика и лечение / С.Г. Чешик, Н.А. Малышев, В.Н. Стаханова // Биопрепараты. – 2002. – № 2. – С. 7-10.

62. Шапиева, Н.Т. Современные аспекты хронического гепатита В / Н.Т. Шапиева, Ж.Б. Понежева, В.В. Макашова [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 5. – С. 82-87.
63. Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации (2016 – 2020 гг.): Программа / Утв. Роспотребнадзором 28.12.2015 г., Минздравом России 31.12.2015 г.
64. Akkerman, D. Routine Prenatal Care / D. Akkerman [et al.]. – Institute for Clinical Systems Improvement, 2012.
65. Alexander, G.R. Assessing the role and effectiveness of prenatal care: history, challenges, and directions for future research / G.R. Alexander, M. Kotelchuck // Public health reports. – 2001. – Vol. 116, № 4. – P. 306.
66. Al-Gailani, S. Introduction to “Transforming pregnancy since 1900” / S. Al-Gailani, A. Davis // Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences. – 2014. – Vol. 47, № Pt B. – P. 229-232.
67. Antenatal care for uncomplicated pregnancies / NICE clinical guidelines. – Updated edition. – London. 2008.
68. BCPHP Obstetric Guideline 19 MATERNITY CARE PATHWAY. B.C. Perinatal Health Program Vancouver [Electronic resource]. – BC Canada, 2010. – Mode of access: <http://www.perinatalervicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/MaternityCarePathway.pdf>.
69. Bernloehr, A. Antenatal care in the European Union: a survey on guidelines in all 25 member states of the community / A. Bernloehr, P. Smith, V. Vydelingum // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2005. – Vol. 122(1). – P. 22-32.
70. Bobić, B. Prevention and mitigation of congenital toxoplasmosis. Economic costs and benefits in diverse settings / B. Bobić, I. Villena, E. Stillwaggon // Food and Waterborne Parasitology. – 2019. – P. e00058.
71. Bodéus, M. Human cytomegalovirus in utero transmission: follow-up of 524 maternal seroconversions / M. Bodéus [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2010. – Vol. 47, № 2. – P. 201-202.

72. Body, G. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) / G. Body, X. Deffieux, Ph. Deruelle [et al.]. – Gynécologie obstétrique. Elsevier Masson, 2018. – 768 p.
73. Brown, Z.A. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant / Z.A. Brown [et al.] // J. Am. Med. Ass. – 2003. – Vol. 289. – P. 203-209.
74. Brown, Z.A. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor / Z.A. Brown [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1247-1252.
75. Buxmann, H. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis / H. Buxmann [et al.] // J Perinat Med. – 2012. – Vol. 27, № 40. – P. 439-446.
76. Cahill, A.G. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis / A.G. Cahill [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2009. – Vol. 201, № 5. – P. 466.
77. Cannon, M.J. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness / M.J. Cannon // J Clin Virol. – 2009. – Vol. 46, № 4. – P. S6-S10.
78. Chlamydia infection / European Centre for Disease Prevention and Control // ECDC. Annual epidemiological report for 2016. – Stockholm: ECDC, 2018.
79. Chlamydia screening among sexually active young female enrollees of health plans – United States, 1999-2001 / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2004. – Vol. 53, № 42. – P. 983-985.
80. Clark, A.L. Clinical uses of intravenous immunoglobulin in pregnancy / A.L. Clark, S.A. Gall // Am J Obstet Gynecol. – 1997. – Vol. 176, № 1. – P. 241-253.
81. Corey, L. Herpes Simplex Virus / L. Corey // Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases / Eds. G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. – 6th ed. – Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. – P. 1762-1780.

82. Da Silva, M.G. Prevalence of toxoplasmosis in pregnant women and vertical transmission of *Toxoplasma gondii* in patients from basic units of health from Gurupi, Tocantins, Brazil, from 2012 to 2014 / M. G. da Silva, M.C. Vinaud, A.M. de Castro // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0141700.
83. De Jong, E. P. How to use... neonatal TORCH testing / E. P. De Jong [et al.] // *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 93-98.
84. Dollard, S.C. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection / S.C. Dollard, S.D. Grosse, D.S. Ross // *Rev Med Virol*. – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 355-363.
85. Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease – United States, 1996–2004 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2005. – Vol. 54, № 47. – P. 1205-1208.
86. Enders, G. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age / G. Enders [et al.] // *J Clin Virol*. – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 244-246.
87. Evengård, B. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden / B. Evengård [et al.] // *Epidemiol Infect*. – 2001. – Vol. 127, № 1. – P. 121-127.
88. Farkash, E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes / E. Farkash [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2012. – Vol. 162, № 1. – P. 24-27.
89. Flegr, J. Toxoplasmosis – a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries / J. Flegr, J. Prandota, M. Sovičková // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. e90203.
90. Foley, E. Management of Genital Herpes in Pregnancy / E. Foley. – Royal College of obstetricians & gynaecologists, 2014.

91. Ford-Jones, E.L. “CHEAP TORCHES”: an acronym for congenital and perinatal infections / E.L. Ford-Jones, J.D. Kellner // *The Pediatric infectious disease journal*. – 1995. – Vol. 14, № 7. – P. 638-639.
92. Ford-Jones, E.L. An approach to the diagnosis of congenital infections / E.L. Ford-Jones // *Paediatrics & child health*. – 1999. – Vol. 4, № 2. – P. 109-112.
93. Freeman, E.E. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / E.E. Freeman [et al.] // *AIDS*. – 2006. – Vol. 20. – P. 73-83.
94. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012–2020. – Geneva: WHO, 2012.
95. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study / Polaris Observatory Collaborations // *The Lancet. Gastroenterology&Hepatology*. – 2018. – Vol. 3, № 6. – P. 383-403.
96. Gonorrhea [Electronic resource] // CDC. – Mode of access: <https://www.cdc.gov/std/stats17/gonorrhea.htm>.
97. Gonorrhoea / European Centre for Disease Prevention and Control // ECDC. Annual epidemiological report for 2016. – Stockholm: ECDC, 2018.
98. Group B Streptococcus infection causes an estimated 150,000 preventable stillbirths and infant deaths every year [Electronic resource] // WHO. – Mode of access: https://www.who.int/immunization/newsroom/press/news_group_b_strep_stillbirths_infant_deaths_2017/en/.
99. Guerra, B. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers / B. Guerra [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2007. – Vol. 19, № 3. – P. 221.
100. Guerra, B. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection / B. Guerra [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2008. – Vol. 198, № 4. – P. 380.
101. Gupta, R. Genital herpes / R. Gupta, T. Warren, A. Wald // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 2127-2137.

102. Handel, S. Population-based surveillance for neonatal herpes in New York City, April 2006–September 2010 / S. Handel [et al.] // Sexually transmitted diseases. – 2011. – Vol. 38, № 8. – P. 705-711.
103. Hill, A. Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity / A. Hill [et al.] // Nature. – 1995. – Vol. 375. – P. 411-415.
104. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 – 2017 data / European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2018.
105. Hofmeister, M.G. Estimating Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 2013–2016 / M.G. Hofmeister [et al.] // Hepatology. – 2019. – Vol. 69. – P. 1020-1031.
106. Hollier, L.M. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection / L.M. Hollier, G.D. Wendel // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – № 1.
107. Jacquemard, F. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection / F. Jacquemard [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2007. – Vol. 114, № 9. – P. 1113-1121.
108. Jones, Ch.A. Vertical transmission of genital herpes: prevention and treatment options / Ch.A. Jones // Drugs. – 2009. – Vol. 69(4). – P. 421-434.
109. Jones, J. L. Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999–2004, decline from the prior decade / J. L. Jones [et al.] // The American journal of tropical medicine and hygiene. – 2007. – Vol. 77, № 3. – P. 405-410.
110. Kaushik, A. Congenital rubella syndrome: A brief review of public health perspectives / A. Kaushik, S. Verma, P. Kumar // Indian J Public Health. – 2018. – Vol. 62. – P. 52-54.
111. Kimberlin, D.W. Neonatal herpes simplex infection / D.W. Kimberlin // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 17, № 1. – P. 1-13.

112. Korenromp, E.L. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes – Estimates for 2016 and progress since 2012 / E.L. Korenromp [et al.] // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211720.

113. Kwatra, G. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis / G. Kwatra [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 16, № 9. – P. 1076-1084.

114. Lazzarotto, T. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection / T. Lazzarotto [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2008. – Vol. 41, № 3. – P. 192-197.

115. Levels & Trends in Child Mortality: Report 2018, Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation / United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). – New York, 2018.

116. Li, S. Antibiotic prevention for maternal group B streptococcal colonization on neonatal GBS-related adverse outcomes: a meta-analysis / S. Li [et al.] // Frontiers in microbiology. – 2017. – Vol. 8. – P. 374.

117. Lipitz, S. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection / S. Lipitz [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2010. – Vol. 36, № 6. – P. 709-717.

118. Looker, K.J. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012 / K.J. Looker [et al.] // PloS one. – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. e0140765.

119. Manicklal, S. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus / S. Manicklal [et al.] // Clinical microbiology reviews. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 86-102.

120. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Chapter 14: Rubella. Centers for Disease Control and Prevention [Electronic resource] / Centers for Disease Control and Prevention. – Atlanta, GA, 2018. – Mode of access: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt14-rubella.html>.

121. McQuillan, G.M. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14-49: United States, 2015-2016 / McQuillan G. M. [et al.]; US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention,

National Center for Health Statistics, 2018.

122. Mukomolov, S. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions / S. Mukomolov [et al.] // *Hepatic medicine: evidence and research*. – 2016. – Vol. 8. – p. 5-60

123. Nahmias, A.J. Neonatal HSV infection. Part II: obstetric considerations – a tale of hospitals in two cities (Seattle and Atlanta, USA) / A.J. Nahmias // *Herpes*. – 2004. – Vol. 11. – P. 41-44.

124. Nahmias, A.J. The ToRCH complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegol-and herpes simplex viruses / A. J. Nahmias [et al.] // *Pediatric Research*. – 1971. – Vol. 5, № 8. – P. 405.

125. Neil, D. Congenital herpes simplex [Electronic resource] / D. Neil. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/>.

126. Nigro, G. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy – a case-control study of the outcome in children / G. Nigro [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 205, № 2. – P. 215-227.

127. Padari, H. Coagulase negative staphylococcal sepsis in neonates: do we need to adapt vancomycin dose or target? / H. Padari [et al.] // *BMC pediatrics*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 206.

128. Pandolfi, E. Global seroprevalence of rubella among pregnant and childbearing age women: a meta-analysis / E. Pandolfi [et al.] // *European Journal of Public Health*. – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 530-537.

129. Paolucci, M. How can the microbiologist help in diagnosing neonatal sepsis? / M. Paolucci, M.P. Landini, V. Sambri // *Int J Pediatr*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 120-139.

130. Pappas, G. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis / G. Pappas, N. Roussos, M. E. Falagas // *International journal for parasitology*. – 2009. – Vol. 39, № 12. – P. 1385-1394.

131. Pass, R.F. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention [version 1; referees: 3 approved] / R.F. Pass, R. Arav-Boger // *F1000Research*. – 2018. – Vol. 7(F1000 Faculty Rev). – P. 255.
132. Pass, R.F. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection / R.F. Pass [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 12. – P. 1191-1199.
133. Patrick, S.W. Hepatitis C virus infection among women giving birth – Tennessee and United States, 2009–2014 / S.W. Patrick [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2017. – Vol. 66, № 18. – P. 470-473.
134. Patton, M.E. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Among Pregnant Women and Sexually Active, Nonpregnant Women in the United States / M. E. Patton [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 67, № 10. – P. 1535-1542.
135. Perinatal Screening Recommendations [Electronic resource] // CDC. – Mode of access: <https://www.cdc.gov/features/perinatal-screening/index.html>.
136. Petruzzello, A. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An update of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes / A. Petruzzello [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 34. – P. 7824 -7840
137. Plotkin, S.A. The History of Rubella and Rubella Vaccination Leading to Elimination / S.A. Plotkin // *Clinical Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 43. – P. 164-168.
138. Porta, A. Escherichia Coli Early Onset Sepsis in Term Newborns: What's New / A. Porta, L. Parola // *SM J of Infect Dis*. – 2017. – Vol. 2(1). – P. 1006.
139. Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice / United Nations Population Fund, World Bank & United Nations Children's Fund (UNICEF). – 3rd ed. – World Health Organization, 2015.
140. Preventing Congenital CMV Infection / Centres for Disease Control and Prevention. – Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2012.

141. Prusa, A.R. Congenital toxoplasmosis in Austria: prenatal screening for prevention is cost-saving / A.R. Prusa [et al.] // *PLoS neglected tropical diseases*. – 2017. – Vol. 11, № 7. – P. e0005648.
142. Rawlinson, W.D. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy / W.D. Rawlinson [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17. – P. e177-e188.
143. Reef, S.E. Rubella / S.E. Reef, S.A. Plotkin // *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* / Eds. J.S. Remington, J.O. Klein, C.B. Wilson [et al.] – 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. – P. 894-932.
144. Revello, M.G. Role of antibodies and CMI in preventing congenital CMV / M.G. Revello // *The Development and Evaluation of Human Cytomegalovirus Vaccines Public Workshop*. – 2012. – Vol. 10. – P. 118-133.
145. Robert-Gangneux, F. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis / F. Robert-Gangneux, M. L. Dardé // *Clinical microbiology reviews*. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 264-296.
146. Robinson, J.L. Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections / J. L. Robinson [et al.] // *Expert review of anti-infective therapy*. – 2012. – Vol. 10, № 6. – P. 675-685.
147. Rubella and congenital rubella syndrome control and elimination – Global progress, 2000-2012 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2013. – Vol. 62. – P. 983-986.
148. Saldan, A. Testing for cytomegalovirus in pregnancy / A. Saldan [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2017. – Vol. 55, № 3. – P. 693-702.
149. Sauerbrei, A. Herpes genitalis: diagnosis, treatment and prevention / A. Sauerbrei // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2016. – Vol. 76(12). – P. 1310-1317.
150. Schweitzer, A. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 / A. Schweitzer [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 10003. – P. 1546-1555.
151. Screening Recommendations and Considerations Referenced in Treatment Guidelines and Original Sources [Electronic resource] // CDC. – 2015. – Mode of

access: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm>.

152. Seedat, F. Universal antenatal screening for group B streptococcus may cause more harm than good / F. Seedat [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol. 364. – P. 1463.

153. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016 / Centers for Disease Control and Prevention. – Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

154. Sexually transmitted disease surveillance 2016 [Electronic resource] / CDC, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. - Atlanta, GA, 2017. – Mode of access: <https://www.cdc.gov/std/stats16/default.htm>.

155. Shane, A.L. Neonatal sepsis / A. L. Shane, P. J. Sánchez, B. J. Stoll // *The lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10104. – P. 1770-1780.

156. Simonsen, K.A. Early-onset neonatal sepsis / K.A. Simonsen [et al.] // *Clinical microbiology reviews*. – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 21-47.

157. Stegmann, B.J. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections / B.J. Stegmann, J.C. Carey // *Curr Womens Health Rep*. – 2002. – Vol. 2(4). – P. 253-258.

158. Stoll, B.J. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues / B.J. Stoll [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 5. – P. 817-826.

159. Swanson, E.C. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy / E.C. Swanson, M.R. Schleiss // *Pediatric Clinics*. – 2013. – Vol. 60, № 2. – P. 335-349.

160. Syphilis / European Centre for Disease Prevention and Control // ECDC. Annual epidemiological report for 2016. – Stockholm: ECDC, 2018.

161. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA / European Centre for Disease Prevention and Control. – Stockholm: ECDC, 2016.

162. Thorne, C. Towards the elimination of mother-to-child transmission of HIV in low-prevalence and concentrated epidemic settings in Eastern Europe and Central Asia [Electronic resource] / C. Thorne [et al.] // World Health Organization

(Regional office for Europe), UNICEF (CEE/CIS), 2011. – Mode of access: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/136273/e94882.pdf.

163. Vaccines and Diseases: Rubella [Electronic resource] // WHO. – 2015. – Mode of access: <http://www.who.int/immunization/diseases/rubella/en/>.

164. Vauloup-Fellous, C. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy?: Results of a 3-year prospective study in a French hospital / C. Vauloup-Fellous [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2009. – Vol. 46. – P. S49-S53.

165. Vaz, R.S. Congenital Toxoplasmosis: A Neglected Disease?–Current Brazilian public health policy / R.S. Vaz [et al.] // *Field Actions Science Reports. The journal of field actions*. – 2011. – № 3.

166. Vereeck, S. Screening for cytomegalovirus: an analysis of guidelines / S. Vereeck, S. Vereeck, Y. Jacquemyn // *Journal of pregnancy and child health*. – 2016. – Vol. 3, № 5. – P. 1-5.

167. Visentin, S. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age / S. Visentin [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 497-503.

168. Walker, S.P. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen / S.P. Walker [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 96.

169. Wang, C. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection / C. Wang [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. e11-e13.

170. Weston, E.J. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008 / E.J. Weston [et al.] // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2011. – Vol. 30, № 11. – P. 937-941.

171. Whitley, R.J. Herpes simplex virus infections / R.J. Whitley, B. Roizman // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1513-1518.

172. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women. – Geneva: World Health Organization, 2017.

173. Williams, E.J. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection / E.J. Williams [et al.] // Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. – 2015. – Vol. 100, № 6. – P. F501-F506.

174. Wilson, J.M.G. Principles and practice of screening for disease / J.M.G. Wilson [et al.] –World Health Organization, 1968.

175. Yadav, R.K. A review on TORCH: groups of congenital infection during pregnancy / R. K. Yadav, S. Maity, S. Saha // J Sci In Res. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 258-264.

176. Zuhair, M. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis / M. Zuhair [et al.] // Rev Med Virol. – 2019. – Vol. 29. – P. e2034.