

На правах рукописи

НАУМЕНКО НАТАЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА БЕРЕМЕННЫХ
НА ИНФЕКЦИИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Никонов Андрей Павлович**

Официальные оппоненты:

Кузьмин Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, профессор кафедры;

Новикова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, руководитель акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____2020 года в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 208.040.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «___»_____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.040.03
доктор медицинских наук, профессор

Шулутко Александр Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Савичева, 2014]. 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].

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. 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 [Wilson, 1968]: важность медицинской проблемы, доступность методов диагностики, наличие эффективных методов лечения, экономическая обоснованность.

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 скрининга беременных на инфекции. Однако на сегодняшний день ее так и не существует. Перечень возбудителей, сроки, кратность и методы

обследования значительно отличаются не только между государствами, 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 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», однако по ряду параметров эта программа значительно отличается от зарубежных.

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.

Цель исследования – оптимизация программы скрининга беременных на инфекции для снижения частоты неблагоприятных исходов беременности.

Задачи исследования:

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 организациях 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 наблюдений – 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 работы. 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), определяемая при первой явке к

акушеру-гинекологу для постановки на учет по беременности в г. Москве. В результате предложены практические рекомендации по проведению инфекционного скрининга при нормально протекающей беременности, основанные на эпидемиологических данных о распространенности 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*.

Внедрение результатов исследования. 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 института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

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 не

верифицированными, 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.

Личное участие автора. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования, выполнен сбор данных на основе первичной медицинской документации. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены диссертантом самостоятельно на базе клиники акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы» (Филиал Женская консультация № 2), ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамент здравоохранения Москвы Филиал № 2 Родильный дом с Женскими консультациями (Женская консультация № 3)», ООО «Клиника ЛМС», ООО «Клиника современной озонотерапии». На проспективном этапе исследования автор принимала непосредственное участие в физикальном и лабораторно-инструментальном обследовании пациенток. Участвовала в родоразрешении, а также в сборе биологического материала для контрольного бактериологического обследования новорожденных. Автором определен перечень инфекций, входящих в программы скрининга на амбулаторном этапе, установлена частота выявления инфекционной патологии у беременных, определяемая при постановке на учет на амбулаторном этапе дородового наблюдения в г. Москве. Определена частота выявления врожденной инфекционной патологии, а также изучена этиологическая природа данной группы заболеваний. Определена структура микроценоза нижних отделов генитального тракта у беременных в III триместре беременности. Проведена оценка эффективности интранатальной антибиотикопрофилактики

вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae*. Автором выполнена статистическая обработка и интерпретация полученных в ходе исследования данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация материалов диссертации. Апробация диссертации состоялась на конференции кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 10 от «27» июня 2019 г. Диссертация рекомендована к защите.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Материалы диссертации были представлены и 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).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста и состоит из введения и 4 глав (обзор литературы, характеристика пациентов и методы исследования, результаты исследований, обсуждение полученных результатов), а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 4

рисунками. Указатель использованной литературы содержит 176 библиографических источников, в том числе 63 отечественных и 113 иностранных публикаций.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ в отечественной и иностранной печати, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, и 2 в журнале, индексируемом в SCOPUS.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена с 2015 по 2018 гг. на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет).

Всего в данное исследование было включено 2023 пациента, из них 1702 – беременные и 321 – новорожденные. В соответствии с целью исследования и поставленными для ее достижения задачами работа проводилась в 3 этапа:

I этап (ретроспективное многоцентровое когортное исследование) – 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.

II этап (ретроспективное когортное исследование) – 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.

III этап (проспективное исследование) – проведение скрининга на бактериальное носительство во влагалище в III триместре у 800 беременных, находившихся на амбулаторном наблюдении в лечебно-диагностическом отделении Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского университета. 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.

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет использования адекватной программы исследования и расчета объема исследования 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).

Результаты исследования и их обсуждение

На I этапе работы после изучения амбулаторных карт 902 беременных женщин было установлено, что спектр обследования, применяемый во всех рассматриваемых учреждениях (коммерческие клиники – ООО «ЛМС», ООО «Доктор Озон», государственные женские консультации №3, №2), имеет ряд отличий не только друг от друга, но и оказался значительно шире регламентированного приказом Минздрава России №572н. Так, в ЖК №3 дополнительно проводилось серологическое исследование крови на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 типа, а в ЖК №2 еще и к вирусу простого герпеса 2 типа. В коммерческих медицинских организациях расширение спектра обследования происходило не только за счет серологического исследования крови на наличие антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, но и за счет микробиологического исследования отделяемого

половых органов (влагалища и/или цервикального канала) и молекулярно-биологической диагностики на *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*.

При этом, несмотря на столь широко проводимую диагностику инфекционной патологии среди беременных, на сегодняшний день мы имеем крайне скудное количество эпидемиологических данных о распространенности этих заболеваний в РФ. Официальные источники (Росстат, Роспотребнадзор) не выделяют беременных как отдельную группу населения.

Распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных, по нашим данным, составила 0,48% (таблица 1). Этот результат практически идентичен официальной статистике по РФ (распространенность среди беременных – 0,57%), что только подтверждает репрезентативность проведенного исследования. В настоящее время Российская Федерация признана одним из лидеров по темпам распространения ВИЧ-инфекции среди европейских стран, поэтому включение обследования на ВИЧ в структуру инфекционного скрининга беременных является абсолютно оправданным.

Таблица 1 – Сравнительные показатели распространенности ВИЧ, гепатита В и С у беременных [ФНМЦ ПБ СПИД, 2015; Росстат, 2017; CDC, 2018, ECDC, 2018]

	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%	–	–	–	0,27%	0,5%	0,03%
Гепатит С	2,46%	–	–	–	1,3%	1,3%	1,7%

Примечание: * показатель распространенности среди женщин;

– нет данных.

Истинная распространенность вирусных гепатитов В и С в России на сегодняшний день достоверно неизвестна. По результатам нашего исследования наличие HbsAg было выявлено у 0,2% беременных, что в принципе соответствует общемировым показателям. Распространенность хронического гепатита С, по нашим данным, составила 2,46%. Этот показатель в 2–3 раза выше, чем в развитых странах, что подтверждает целесообразность скрининга беременных на вирусный гепатит С в РФ, несмотря на отсутствие эффективных методов профилактики вертикальной передачи инфекции. Такое обследование может обеспечить раннее выявление новорожденных с вирусным гепатитом С.

Серопревалентность к вирусу краснухи оказалась достаточно высока и составила в среднем 88,3% (таблица 2). При этом не было выявлено ни одного случая заболевания краснухой во время беременности. В 2019 году ВОЗ официально присвоила Российской Федерации статус страны, остановившей передачу краснухи в течение трех лет. Таким образом, на сегодняшний день проблема заболеваемости краснухой в России фактически решена.

Таблица 2 – Сравнительные показатели серопревалентности токсоплазмоза, краснухи, цитомегаловируса, вирусов простого герпеса 1 и 2 типов у беременных [Flegr, 2014; Pappas, 2009; CDC, 2018; ECDC, 2018; ВОЗ, 2019; Zuhair, 2019]

	Москва наши данные	РФ		США		Великобритания	
		беременные	население	беременные	население	беременные	население
Токсоплазмоз	24,7%	–	–	–	11% *	9,1%	6–9%
Краснуха	88,3%	–	–	93,1%	–	93,7%	–
ЦМВ	79,1%	–	70–80% *	–	60–70% *	–	60–70% *
ВПГ-1	81,1%	–	–	59,3%	47,8%		
ВПГ-2	18%	–	–	21,1%	11,9%		

Примечание: * показатель распространенности среди женщин;

– нет данных.

Серопревалентность *Toxoplasma gondii* среди беременных, по нашим данным, составила 24,7%, что в принципе соответствует показателям большинства стран Европы: Швеция (18%), Испания (22,8%), Греция (24,5%), Дания (27,8%). Такая серопревалентность (до 30%) соответствует низкому уровню распространенности заболевания, при котором скрининг беременных нецелесообразен. Однако окончательное решение этого вопроса потребует дополнительных широких многоцентровых эпидемиологических исследований.

Серопревалентность цитомегаловируса составила 79,1%, что значительно превышает уровень заболеваемости в США и Западной Европе. При этом не было зафиксировано ни одного случая острой ЦМВ-инфекции, при которой наиболее высока вероятность внутриутробного инфицирования.

Серопозитивными к ВПГ-1 были 81,1% обследованных беременных (в 1,3–1,6 раза выше, чем в США и Великобритании), а к ВПГ-2 – 18% (в 1,5 раза выше, чем в Великобритании). В ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая первичного инфицирования ВПГ-1 и/или ВПГ-2 среди беременных.

По результатам обследования мы не отметили ни одного случая заболевания сифилисом во время беременности (таблица 3), что в целом сопоставимо с показателями развитых стран. Также не было выявлено ни одного случая заболевания гонореей. Частота обнаружения трихомонадной инфекции составила 0,1%, хламидийной – 0,4%.

Таблица 3 – Сравнительные показатели распространенности сифилиса, хламидиоза, гонореи и трихомониаза [Росстат, 2017; CDC, 2018; ECDC, 2018]

	Москва, наши данные	РФ		США		Великобритания	
		беременные	население	беременные	население	беременные	население
Сифилис	0	–	0,017% *	–	0,009% *	–	0,001%
Хламидиоз	0,4%	–	0,035%	–	0,69% *	–	0,24% *
Гонорея	0	–	0,008%	–	0,14% *	–	0,01% *
Трихомониаз	0,1%	–	0,055%	–	1,8% *	–	0,3% *

Примечание: * распространенность среди женщин; – нет данных.

Молекулярно-биологические методы диагностики в качестве скринингового обследования применялись только в коммерческих медицинских организациях. В результате анализа полученных данных установлено, что распространенность *Mycoplasma genitalium* у беременных составила 0,45%, *Ureaplasma parvum* – 35,7%, *Ureaplasma urealyticum* – 4%, *Mycoplasma hominis* – 2,9%, *Gardnerella vaginalis* – 26,1%, *Candida albicans* – 21,7%.

Таким образом, большинство показателей распространенности инфекций у беременных в г. Москве, по нашим данным, соответствует общемировым. Исключение составляют ВИЧ и вирусный гепатит С, где отмечается значительное повышение заболеваемости.

II этап исследования был направлен на уточнение частоты реализации внутриутробной инфекции у новорожденных отделения реанимации и интенсивной терапии клиники акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. Всего был обследован 321 новорожденный, и у 123 из них (38,3%) была выявлена врожденная инфекционная патология. В 57 случаях поставлен диагноз внутриутробная инфекция (P39.8, МКБ-10), в 66 случаях – врожденная пневмония (P23.8, МКБ-10). Всего за тот же период наблюдения в клинике родилось 3279 новорожденных. Таким образом, общая частота клинико-лабораторных проявлений врожденной инфекционной патологии у детей составила 3,75% (внутриутробная инфекция – 1,74%, врожденная пневмония – 2,01%).

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, проявления сердечно-сосудистой недостаточности, респираторные нарушения, проявления почечной недостаточности, неврологическая симптоматика, проявления геморрагического синдрома;
- 3) выявление лабораторных признаков инфекционного процесса по результатам первичного обследования;

4) наличие изменений по результатам инструментального обследования (рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости);

5) обнаружение этиологически значимых возбудителей по результатам микробиологического исследования и ПЦР-диагностики.

Следует особо отметить, что этиологическая верификация диагноза по результатам бактериологического и/или молекулярно-биологического методов исследования была получена лишь у 34,1% детей (n=42), что может свидетельствовать как о гипер-, так и о гиподиагностике инфекционной патологии у новорожденных.

В структуре возбудителей внутриутробной инфекции, выявленных по результатам микробиологической диагностики, лидирующие позиции занимали *Staphylococcus epidermidis* (33,3%), *Staphylococcus haemolyticus* (12,1%), *Staphylococcus aureus* (12,1%) (рисунок 1). Частота обнаружения *Streptococcus agalactiae* составила 7,57%. По результатам ПЦР-диагностики не было ни одного случая выявления ДНК цитомегаловируса, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и вирусов простого герпеса I и II типов. Двум новорожденным был установлен диагноз «внутриутробная инфекция уреаплазменной этиологии».

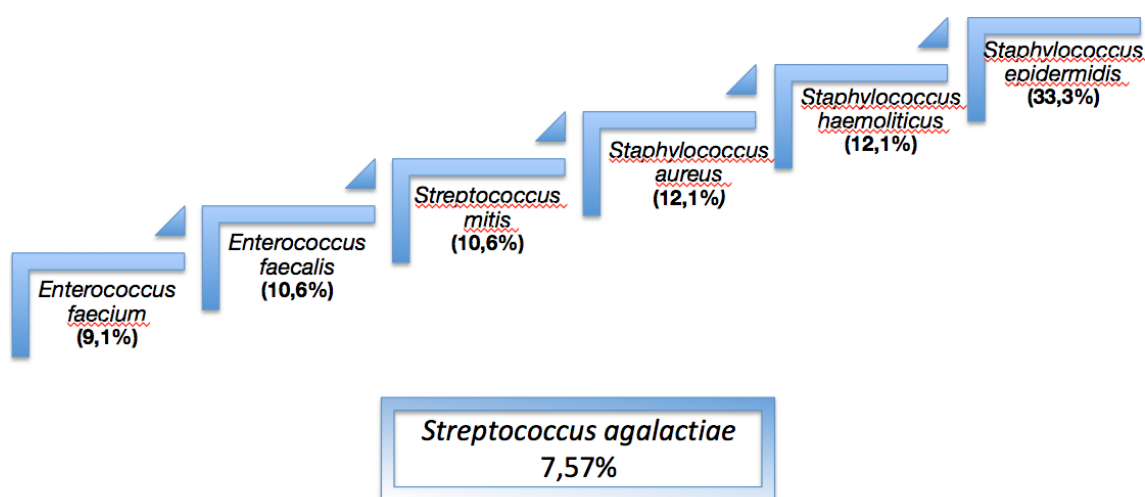


Рисунок 1 – Ведущие возбудители инфекционной патологии у новорожденных

На III этапе исследования у 800 беременных в сроке гестации 35–37 недель, находившихся на амбулаторном наблюдении в клинике акушерства и гинекологии им В. Ф. Снегирева УКБ №2 Сеченовского университета в период с января по июль 2016 года, было проведено скрининговое бактериологическое обследование для уточнения состава влагалищной микрофлоры.

По результатам обследования у 161 (20,1%) беременной в нижних отделах генитального тракта присутствовали только *Lactobacillus spp.* в титре не менее 10^5 КОЕ/мл, у 39 (4,9%) роста микрофлоры обнаружено не было. В остальных случаях (600 беременных, 75%) во влагалище, помимо лактобактерий, присутствовали различные условно-патогенные микроорганизмы. Клинико-лабораторные признаки вульвовагинальной инфекции были отмечены в 154 случаях (19,3%): бактериальный вагиноз – 8,9% (n=71); кандидозный вульвовагинит – 10,4% (n=83). В подавляющем большинстве случаев (n=446, 55,7%) во влагалище определялись ассоциации лактобактерий и условно-патогенной микрофлоры в виде бактериального носительства.

Всего в ходе исследования было выделено 27 видов микроорганизмов. 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).

В дальнейшее исследование 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). Среди всех обследованных беременных частота обнаружения *Streptococcus agalactiae* во влагалище в III триместре составила 13,5% (таблица 4), что является относительно низким показателем, сопоставимым со странами Юго-Восточной Азии (6,8–15,3%).

Таблица 4 – Мировые показатели носительства *Streptococcus agalactiae* во влагалище у беременных [Kwatra, 2016]

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%

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

Тем не менее, учитывая 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/клавуланат) назначали при развитии регулярной родовой деятельности или при преждевременном разрыве плодных оболочек (в дозе 1,2 грамма внутривенно), а затем каждые 4 часа до момента рождения плода. Подавляющему большинству рожениц (n=47, 94%) было проведено как минимум 2 инъекции (в среднем 2,18).

Состояние 48 новорожденных было расценено как удовлетворительное. В отделение реанимации и интенсивной терапии были госпитализированы двое. Причиной госпитализации послужили: церебральная ишемия и умеренная асфиксия в родах в сочетании с задержкой резорбции фетальной жидкости в первом случае и желудочное кровотечение во втором случае.

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. 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. Лишь у одного новорожденного 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). В данном случае наличие стрептококков группы В в меконии может косвенно указывать на длительно персистирующую восходящую внутриутробную инфекцию, развившуюся еще до начала родовой деятельности. 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.

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 urealiticum*, *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 β-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-биологическую диагностику 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:

- цитомегаловирус;
- вирус 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Науменко, Н.С.** Скрининг беременных на инфекции на амбулаторном этапе / Н.С. Науменко, А.В. Белова, О.Р. Асцатурова [и др.] // Материалы IX Регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя». – Сочи, 2016. – С. 45-46.
2. Никонов, А.П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность (обзор литературы) / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, **Н.С. Науменко** [и др.] // **Российский вестник акушера-гинеколога** – 2016. – Т. 16, № 6 – С. 14-21.
3. **Науменко, Н.С.** Амбулаторный скрининг беременных на инфекции в г. Москве / Н.С. Науменко, А.В. Белова, О.Р. Асцатурова [и др.] // Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017». – Москва, 2017. – Т. 1. – С. 386-388.
4. **Науменко, Н.С.** Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди беременных женщин в г. Москве / Н.С. Науменко, А.В. Белова, О.Р. Асцатурова [и др.] // Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017». – Москва, 2017. – Т. 1. – С. 406-408.
5. Nikonov, A. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in a group of pregnant women in Moscow, Russia [Electronic resource] / A. Nikonov, **N. Naumenko**, A. Belova [et al.] // 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria, 22 – 25 April 2017. – Mode of access: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/abstract#EV0592.
6. **Науменко, Н.С.** Инфекционный скрининг беременных: значение для перинатальных исходов / Н.С. Науменко, А.П. Никонов, Л.С. Александров [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии** – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 44-49.

7. Белова, А.В. Генитальный герпес и беременность (обзор литературы) / А.В. Белова, О.Р. Асцатурова, **Н.С. Науменко** // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева**. – 2017. – № 4(3). – С. 124-130.

8. **Науменко, Н.С.** Практический опыт проведения инфекционного скрининга беременных на инфекции в г. Москве / Н.С. Науменко, А.В. Белова, О.Р. Асцатурова [и др.] // **Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя»**. – Москва, 2017. – С. 54-55.

9. **Науменко, Н.С.** Распространенность токсоплазменной инфекции среди беременных женщин в г. Москве / Н.С. Науменко, А.В. Белова, О.Р. Асцатурова // **Материалы V Снегиревских чтений, посвященных 170-летию со дня рождения В. Ф. Снегирева**. Москва, 2017. **Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева**. – 2017. – № 4 (2). – С. 103-104.

10. **Науменко, Н.С.** Структура инфекционного скрининга беременных: российская и общемировая практика / Н.С. Науменко, А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова [и др.] // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева** – 2018. – № 5(1). – С. 26-30.

11. Naumenko, N. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in a group of pregnant women in Moscow, Russia [Electronic resource] / N. Naumenko, A. Nikonov, O. Astsaturova [et al.] // 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Spain, 21 – 24 April 2018. – Mode of access: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/abstract#P1387.

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